



Diagnóstico y manejo de la enfermedad renal diabética: revisión de la literatura.

Diagnosis and management of diabetic kidney disease: a review of the literature.

Fabián D. Arias-Rodríguez,* Sharon A. Duicela-Simbaña,** Roxana V. Ganchozo Solís,** Daniela C. Ordoñez-Cárdenas,** Grace T. Maza-Zambrano,** Inés G. Yacelga-Asitimaya,*** Samuel A. Quinde Salazar,* Melany L. Fernández Estrella,* María G. Castro de la Torre.**

*Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

**Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

***Universidad Politécnica del Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

**Universidad de las Américas. Quito, Ecuador.

RESUMEN

La nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes más temida y la principal causa de enfermedad renal terminal. La presentación clásica de la nefropatía diabética se caracteriza por hiperfiltración y albuminuria en las fases tempranas, seguidas luego por una disminución progresiva de la función renal. En general, la detección de microalbuminuria debe realizarse anualmente, comenzando 5 años después del diagnóstico en la diabetes tipo 1 y en el momento del diagnóstico, y posteriormente anualmente en la diabetes tipo 2. La terapia estándar es el control de la glucosa en sangre y la presión arterial mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina, con un objetivo de A1c < 7% y < 130/80 mmHg. La regresión de la albuminuria sigue siendo un objetivo terapéutico importante. Dada la carga sanitaria mundial que supone la enfermedad renal crónica, es extremadamente importante priorizar la prevención, el reconocimiento temprano, la derivación y el tratamiento agresivo en el ámbito de la atención primaria.

Palabras clave: enfermedad renal diabética, proteinuria, epidemiología, manejo.

ABSTRACT

Nephropathy in diabetes patients, known as diabetic nephropathy, is a significant long-term complication and is the leading cause of end-stage renal disease. At the onset of diabetic nephropathy there is typically hyperfiltration and albuminuria, followed by a gradual decline in kidney function. It is generally advised to screen annually for microalbuminuria, starting 5 years after the diagnosis of type 1 diabetes and at the time of diagnosis for type 2 diabetes, with subsequent yearly screenings. The standard approach includes controlling blood glucose and blood pressure by targeting the renin-angiotensin system, with a focus on achieving A1c levels below 7% and blood pressure below 130/80 mmHg. Significantly, reducing albuminuria is a crucial therapeutic goal. With the global impact of chronic kidney disease, it is critically important to stress the significance of preventing, early detection, referral, and proactive management in primary care settings.

Keywords: Diabetic kidney disease, proteinuria, epidemiology, management.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se encuentra entre las principales causas de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en el mundo occidental. Fue el diagnóstico más común para el inicio de la terapia de reemplazo renal en los Estados Unidos en 2018, representando el 47% de los casos. La enfermedad renal en pacientes con diabetes puede ser el resultado de complicaciones microvasculares de la diabetes, una enfermedad renal concomitante de otro origen o una combinación de ambas. En los pacientes con

diabetes tipo 1, la enfermedad microvascular secundaria a la diabetes es la etiología más común de la enfermedad renal crónica, mientras que un espectro de etiologías puede causar enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 2.^{1,2} El tratamiento de la enfermedad renal diabética (ERD) ha evolucionado en paralelo con nuestra creciente comprensión de los múltiples mecanismos fisiopatológicos interrelacionados que involucran vías hemodinámicas, metabólicas e inflamatorias. Estas vías y otras desempeñan un papel vital en el inicio y la progresión de la ERC. Desde su descubrimiento inicial, el bloqueo

del sistema renina-angiotensina ha seguido siendo una piedra angular del tratamiento de la ERD, dejando un gran componente de riesgo residual por abordar.² La llegada de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, seguidos de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos y, hasta cierto punto, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1) ha marcado el comienzo de un cambio de paradigma rotundo que respalda un enfoque basado en pilares para maximizar el tratamiento para reducir los resultados. Este enfoque basado en pilares es similar al derivado del enfoque del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.³

MÉTODOS

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “*Diabetic kidney disease*”, “*epidemiology*”, “*proteinuria*”, “*risk factors*”, y “*Diabetic kidney disease - management*”. También buscamos estos términos combinados con epidemiología. Adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “*meta-analysis*”, “*randomized controlled trial*”, “*clinical trial*”, “*review*”, “*systematic review*” y se filtró por los trabajos publicados en los últimos 6 años. La búsqueda arrojó 522 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos. Luego de este proceso, se descartaron 470 trabajos y 52 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen. Finalmente, se descartaron 23 trabajos y 29 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. El análisis final se realizó en formato de conclusión de acuerdo a los subtemas: epidemiología y factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de enfermedad renal diabética.

DEFINICIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente y progresión disminución de la función renal, y el término infiere la presencia de un patrón típico de enfermedad glomerular.² En particular, la ERD no indica el fenotipo patológico específico del daño renal debido a la diabetes. Más bien, la designación de ERD se utiliza para aclarar que el fenotipo

patológico subyacente se desconoce en la mayoría de los casos. La probabilidad de que la glomerulopatía diabética sea la patología subyacente de la ENFERMEDAD renal crónica (ERC) varía ampliamente según las circunstancias clínicas. Es muy probable que la glomerulopatía diabética sea el fenotipo patológico de la enfermedad renal diabética en la diabetes tipo 1 de cinco o más años de duración con albuminuria, pero la frecuencia puede variar ampliamente en la diabetes tipo 2. Las guías KDIGO complementan la definición de ERC y categoría de albuminuria, de manera que no solo se identifica el estadio de la ERC, si no que se estratifica el riesgo cardiovascular renal.^{3,4} (**Cuadro 1**).

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad renal diabética es compleja y heterogénea con varias vías etiológicas superpuestas. La hiperglucemia produce productos finales de glicación avanzada y especies reactivas de oxígeno, activando la expresión de genes proinflamatorios y profibróticos. Además de la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad también desempeñan un papel en la patogénesis.⁴ En última instancia, las alteraciones en la hemodinámica glomerular, la inflamación y la fibrosis son mediadores primarios del daño del tejido renal, aunque la contribución relativa de estos mecanismos probablemente varía entre individuos y a lo largo de la historia natural de la enfermedad renal diabética.⁵ (**Figura 1**).

PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Convencionalmente, el estrés oxidativo es una condición de daño oxidativo a los tejidos debido a un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes. El estrés oxidativo es un producto común de muchas vías involucradas en la patogénesis de la enfermedad renal diabética, incluida la propia hiperglucemia. El aumento de ROS debido a la

Cuadro 1. Definiciones KDIGO de la categoría de albuminuria.

Medida	Categoría de albúmina urinaria		
	Normal o ligeramente aumentado (A1)	Aumento moderado (A2)	Aumento severo (A3)
Tasa de excreción de albúmina (mg/24 h)	< 30	30 - 300	> 300
Relación albúmina/creatinina (mg/g)	< 30	30 - 300	> 300
Relación albúmina/creatinina (mg/mmol)	< 3	3 - 30	> 30

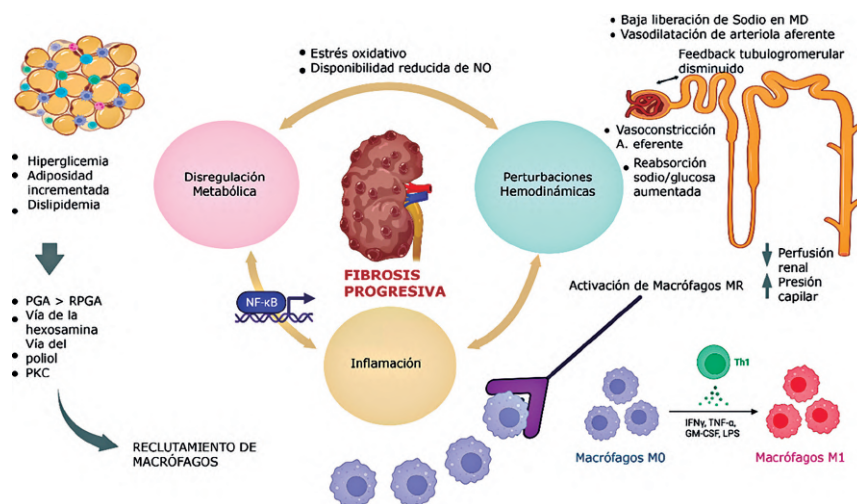


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la generación de enfermedad renal diabética. PGA: Productos de glicosilación avanzada, RPGA: Receptores de productos de glicosilación avanzada, MD: Mácula densa, NO: Óxido nítrico. Naaman, *et al.* 2023.

hiperglucemia es fundamental para la patogénesis de la ERD. Se cree que el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia aumenta los niveles de proteínas proinflamatorias al infiltrar macrófagos que secretan citoquinas inflamatorias que causan inflamación local y sistémica.⁵ Los mecanismos de daño inducido por el estrés oxidativo pueden ocurrir directa o indirectamente. El estrés oxidativo puede causar daño directo a los podocitos, las células mesangiales y las células endoteliales, lo que resulta en proteinuria y fibrosis tubulointersticial. Esto puede ocurrir porque el glomérulo es una parte de la nefrona que es más sensible a la lesión oxidativa que las otras partes de la nefrona. Se sabe que la hiperglucemia es responsable del daño del ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos y proteínas, y el grado de daño se ha asociado con tasas de producción de ROS inducidas por la hiperglucemia y, en consecuencia, estrés oxidativo.⁶

HEMODINAMIA GLOMERULAR

La diabetes activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y otros mediadores que provocan hiperfiltración glomerular. Esto se debe a una reducción desproporcionada de la resistencia arteriolar, un aumento de vasodilatadores y una deficiencia relativa de insulina, provocando desequilibrio en el tono de las arteriolas y eventualmente conduciendo a una respuesta esclerótica en la enfermedad renal diabética. La función tubular afecta la hemodinámica glomerular a través de la retroalimentación tubuloglomerular. En la DM, se observa una disminución del suministro de sodio, cloruro y solutos a la mácula densa debido al aumento en la reabsorción de glucosa, sodio y cloruro en el túbulo proximal. Esto resulta en una disminución del

tono arteriolar aferente, causando aumentos en el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la progresión de la enfermedad renal diabética. La inhibición de SGLT2 conduce inicialmente a una disminución en la eGFR, pero a largo plazo retrasa la progresión de la enfermedad, presumiblemente al restaurar la retroalimentación tubuloglomerular y reducir la hiperfiltración glomerular. Este efecto también se observa en personas con bajas tasas de eGFR, y con el tiempo se ralentiza la disminución de la eGFR, independientemente de la tasa inicial. En la DM, la hiperfiltración glomerular se agrava debido a la respuesta alterada de las arteriolas aferentes a las fluctuaciones de presión arterial. Estos cambios anómalos en los vasos sanguíneos provocan un aumento de la presión intraglomerular, lo que genera estrés físico en las paredes capilares y desencadena una respuesta profibrótica. Esta condición se asocia con un empeoramiento de la albuminuria, aunque es difícil demostrar un vínculo directo debido a la extensa duración del seguimiento requerida.^{6,7}

HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR

La hiperfiltración glomerular se define por una elevada tasa de filtración glomerular (TFG) debido a alteraciones hemodinámicas o daño glomerular. En DM tipo 1, la hiperfiltración puede afectar entre el 34 y el 67% de los pacientes con menos de 10 años de duración de la enfermedad, mientras que en diabetes tipo 2, la prevalencia varía entre el 6 y el 23%. La menor prevalencia en DM tipo 2 puede relacionarse con la edad avanzada y la glomerulosclerosis asociada a la hipertensión y el envejecimiento renal.^{6,7}

FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR (IFTA)

A medida que la enfermedad renal diabética progresa, hay una marcada relación entre el nivel de fibrosis intersticial/atrofia tubular (IFTA) y la disminución de la TFGe. La hiperglucemia desencadena la producción incrementada de TGF-beta y PAI-1, debido a la desviación de la glucosa a través de la vía de la hexosamina. El daño a las células tubulares proximales por la angiotensina II y albuminuria promueve la transformación epitelial a mesenquimatosas y el exceso de depósito de colágeno y fibronectina debido a la conversión de pericitos en miofibroblastos y la infiltración de macrófagos.^{5,7}

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes es una causa principal de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal tanto en los Estados Unidos como a nivel mundial. Aunque la incidencia estandarizada de la enfermedad renal diabética ha disminuido, los años de vida ajustados por discapacidad y la mortalidad han aumentado. La carga económica y el impacto en la calidad de vida son significativos. A pesar del aumento en la prevalencia de la diabetes, la proporción de pacientes diabéticos con ERC se ha mantenido estable. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal diabética han cambiado con el tiempo, con una disminución en la prevalencia de la albuminuria persistente y un aumento en la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada.^{4,8} A pesar de la alta prevalencia de enfermedad renal en personas con diabetes, hay escasa concienciación sobre la enfermedad renal crónica (ERC) en los Estados Unidos. Un bajo porcentaje de pacientes con ERC en estadio 3 están conscientes de su diagnóstico, mientras que menos del 60 por ciento de los pacientes en general son conscientes de su condición. La prevalencia de la Insuficiencia Renal Terminal (IRT) se duplicó entre 2000 y 2019, principalmente impulsada por la diabetes, afectando a más de 307,000 personas en los Estados Unidos.⁹ De acuerdo a un estudio realizado por Cheng *et al*, 2021; se obtuvieron datos de 142 países, que cubren el 97,3% de la población mundial. El porcentaje global de prevalencia de pacientes con ERT con diabetes aumentó del 19,0% en 2000 al 29,7% en 2015 en todo el mundo, mientras que el porcentaje de incidencia de pacientes con ERT debido a diabetes aumentó del 22,1% al 31,3%. La incidencia anual global de ERT entre pacientes con diabetes aumentó de 375,8 a 1.016,0/millón de personas con diabetes durante 2000-2015. Las tasas promedio más altas se observaron en la Región del Pacífico Occidental.⁹

FACTORES DE RIESGO

Dada la heterogeneidad de la enfermedad y las distintas vías biológicas que intervienen en las diferentes etapas de la enfermedad, no sorprende que los estudios epidemiológicos no hayan identificado de manera consistente factores de riesgo para la enfermedad renal diabética. Sin embargo, está claro que existe una predisposición genética a la ERD, los factores de riesgo ambientales modificables y no modificables desempeñan un papel importante a través del daño tisular directo y la modificación indirecta o epigenética.^{8,9} **(Cuadro 2).**

- **Edad:** el aumento de la edad está directamente relacionado con la prevalencia de la enfermedad renal diabética con una disminución de la TFGe, que aumenta del 8 por ciento en la quinta década al 19 por ciento en la sexta década y al 35 por ciento en la séptima década de la vida. Esto puede deberse a la senescencia del riñón relacionada con la edad, que puede contribuir a la ERC de cualquier causa, y que puede explicar un aumento en la prevalencia de la enfermedad renal diabética normoalbuminúrica (en lugar de albuminúrica) a partir de la quinta década.^{9,10}
- **Etnicidad:** en comparación con las poblaciones blancas, las poblaciones afroamericanas, hispanas e indias americanas

Cuadro 2. Factores de riesgo para enfermedad renal diabética.

Factor de riesgo	Susceptibilidad	Iniciación	Progresión
Demográficos			
Edad avanzada	+		
Sexo (hombre)	+		
Raza / etnia (negros, indios americanos, hispanos)	+		+
Hereditarios			
Historia familiar de ERC	+		
Enfermedad renal genética		+	
Condiciones sistémicas			
Hiperglicemia	+	+	+
Obesidad	+	+	+
Hipertensión	+		+
Daño renal			
Enfermedad renal aguda		+	+
Toxinas		+	+
Consumo de cigarrillo	+		+
Factores dietéticos			
Alto consumo de proteínas	+		+

tienen tasas más altas de albuminuria, disminución de la TFGe y ERT. Históricamente, las tasas más altas de ERT se dieron entre los indios americanos; sin embargo, con las intervenciones de salud pública, las tasas han disminuido significativamente en esta población.^{8,9}

- **Género:** los hombres tienen más probabilidades de desarrollar ERC en la diabetes y tienen un riesgo significativamente mayor de progresión de ERC en etapa tardía a ERT (HR 1,37, IC 95% 1,17-1,62). Se han propuesto diferencias en la arquitectura genética, las hormonas sexuales, la composición corporal (p. ej., masa muscular) y los factores del estilo de vida (p. ej., tabaquismo, obesidad, actividad física y dieta) como posibles mediadores de diferentes riesgos de ERC en hombres y mujeres con diabetes.^{11,12}
- **Nivel socioeconómico bajo:** la disparidad en la enfermedad renal diabética entre las poblaciones desfavorecidas se explica en gran parte por los determinantes sociales de la salud. La albuminuria y la disminución de la TFGe (< 60 ml/min/1,72 m²) son más comunes entre personas con un nivel educativo más bajo, incluso después de controlar otros factores sociales, demográficos y clínicos.^{9,10}
- **Obesidad:** la obesidad visceral tiene una mayor asociación con la enfermedad renal diabética incidente y progresiva que la obesidad general, posiblemente debido al aumento de la producción de citocinas en los adipocitos. Por otro lado, la producción de adiponectina a partir de los adipocitos se reduce, lo que da como resultado una menor activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y, en última instancia, un aumento del estrés oxidativo y la lesión de los podocitos.¹²
- **Fumar:** puede provocar esclerosis nodular del riñón similar a la glomeruloesclerosis diabética, independientemente del estado de la diabetes. Además, fumar desencadena muchas de las mismas vías patógenas que están activas en la enfermedad renal diabética, como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación.¹¹
- **Hiperglucemia:** existe evidencia de que el control de la glucemia afecta el riesgo de ERD incidente y progresiva. Los estudios observacionales de DM tipo 1 y 2 han demostrado que los niveles más bajos de HbA1c se asocian con la reversión de la hiperfiltración, un aumento de la regresión de la albuminuria, reducciones en el empeoramiento de la albuminuria, una rápida disminución de la TFGe, y el desarrollo de la ERC en etapa 3.^{1,6,11}
- **Hipertensión:** de manera similar al efecto de la hiperglucemia, existe una relación lineal entre la presión arterial y el riesgo de resultados renales adversos. Se ha descubierto sistemáticamente que una presión arterial sistólica superior a 140 mmHg aumenta el riesgo de desarrollar albuminuria grave y ERC en estadio 3.¹²
- **Factores genéticos:** los factores ambientales pueden explicar algunas de las disparidades en la enfermedad renal diabética entre las poblaciones afroamericanas, his-

panas e indígenas americanas. Las variantes de ciertos genes relacionados con la fisiopatología del colágeno y la fibrosis renal (DDR1, COLEC11, BMP7) están asociadas con varios fenotipos de enfermedad renal diabética.^{10,11}

- **Lesión renal aguda:** la diabetes, especialmente si está acompañada de enfermedad renal diabética, es un factor de riesgo para varios tipos de lesión renal aguda. Por el contrario, la IRA se reconoce cada vez más como un factor de riesgo de ERC debido a procesos de reparación desadaptativos que se vuelven crónicos. En la enfermedad renal diabética, estas lesiones inducidas por IRA afectan a los podocitos y al endotelio del glomérulo e inducen la transformación de miofibroblastos de las células tubulares. Como resultado, la IRA puede acelerar tanto la glomerulopatía como la fibrosis tubulointersticial asociadas con la enfermedad renal diabética.^{1,12}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de ERD se basa en la medición de la TFGe y la albuminuria junto con las características clínicas, como la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía diabética. La relación albúmina-creatinina urinaria persistentemente alta ≥ 30 mg/g y/o una reducción sostenida de la TFGe por debajo de 60 ml/min por 1,73 m².¹

La historia natural de la ERD consta de 5 etapas, siendo la microalbuminuria el primer trastorno que se presenta en individuos que padecen esta complicación. A esto le sigue la macroalbuminuria y la disminución de la función renal. Sobre esta base, el cribado y el diagnóstico de la ERD siguen basándose en la evaluación de la albuminuria.^{13,14} La detección de ERD debe realizarse anualmente en pacientes con DM1 a partir de los 5 años después del diagnóstico y anualmente en todos los pacientes con DM2 a partir del momento del diagnóstico. En pacientes con albuminuria, la presencia de retinopatía diabética es fuertemente sugestiva de ERD. La prueba preferida para la albuminuria es una relación entre albúmina y creatinina en orina realizada en una muestra matutina.^{15,16} La TFGe se calcula a partir de la concentración de creatinina sérica, existiendo una diversidad de ecuaciones matemáticas al momento actual. La confirmación de albuminuria o eGFR baja requiere dos mediciones anormales con al menos 3 meses de diferencia. En presencia de características atípicas de la ERD, se deben considerar otras causas de enfermedad renal. Las características atípicas incluyen la aparición repentina de una TFGe baja o una TFGe que disminuye rápidamente, aumento abrupto de albuminuria o desarrollo de síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión refractaria, signos o síntomas de otra enfermedad sistémica y disminución $> 30\%$ de la TFGe dentro de 2 a 3

meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, es importante evaluar las características que pueden indicar formas alternativas de enfermedad renal y proceder a la biopsia renal cuando existe incertidumbre diagnóstica.^{15,16} (Figura 2).

TRATAMIENTO

El enfoque general para todas las personas con diabetes también es apropiado para las personas con enfermedad renal diabética (ERD), aunque existen algunas consideraciones específicas.¹⁶

MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA

Las intervenciones no farmacológicas son un componente esencial de cualquier estrategia para mejorar los resultados en pacientes con ERC y deben incluir pérdida de peso, aumento de la actividad física, reducción de la ingesta de sodio en la dieta y dejar de fumar. Desafortunadamente, estos objetivos son notoriamente difíciles de alcanzar; es esencial animar a los pacientes a participar activamente en su propio tratamiento y recibir apoyo para lograr los objetivos de tratamiento mutuamente acordados.^{16,17}

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Se recomienda reducir la presión arterial en pacientes con ERD a niveles inferiores a 130/80 mmHg. En general, este nivel de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) reduce la mortalidad y previene la morbilidad cardiovascular. Además, la reducción intensiva de la presión arterial ralentiza la progresión de la ERC entre aquellos con albuminuria gravemente aumentada (excreción de albúmina en orina medida o estimada ≥ 300 mg/día). El tratamiento antihipertensivo inicial en pacientes con ERC generalmente consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) titulados hasta las dosis máximas toleradas, pero no ambos simultáneamente.^{17,18} La mayoría de las personas con ERD requieren terapia antihipertensiva combinada. En tales casos, a menudo se prefiere la combinación de un inhibidor de la ECA o un BRA más un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico.¹⁶

CONTROL GLICÉMICO

La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda adaptar los objetivos de glucemia a las características individuales de cada paciente, considerando su edad, enfermedades coexistentes y expectativa de vida. Para pacientes con diabetes de corta duración, edad temprana, sin complicaciones y buena esperanza de vida, se pueden establecer metas más estrictas, como mantener la HbA1c por debajo del 6,5%. En cambio, para pacientes con diabetes de larga duración, edad avanzada, complicaciones vasculares y expectativa de vida limitada, se sugiere un enfoque menos estricto con un objetivo de HbA1c por debajo del 8%.¹⁷ Por otra parte, tanto las directrices de la Fundación Nacional del Riñón - Iniciativa de Calidad en Resultados de Enfermedades Renales como las recomendaciones de KDIGO a nivel mundial abogan por un objetivo de alrededor del 7,0% de HbA1c como medida preventiva para retrasar la progresión de complicaciones microvasculares de la diabetes. No obstante, para pacientes con riesgo de hipoglucemia, como aquellos con diabetes y enfermedad renal crónica, no se debe buscar alcanzar un objetivo de HbA1c inferior al 7,0%.¹⁸

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Existe un debate en curso sobre si la terapia hipolipemiente tiene un beneficio directo para retardar la progresión de la ERD. En la ERC, se ha sugerido que la hiperlipidemia puede contribuir a la glomeruloesclerosis, y aunque algunos estudios han sugerido que la reducción de lípidos puede ayudar a preservar la TFGe o reducir la albuminuria,

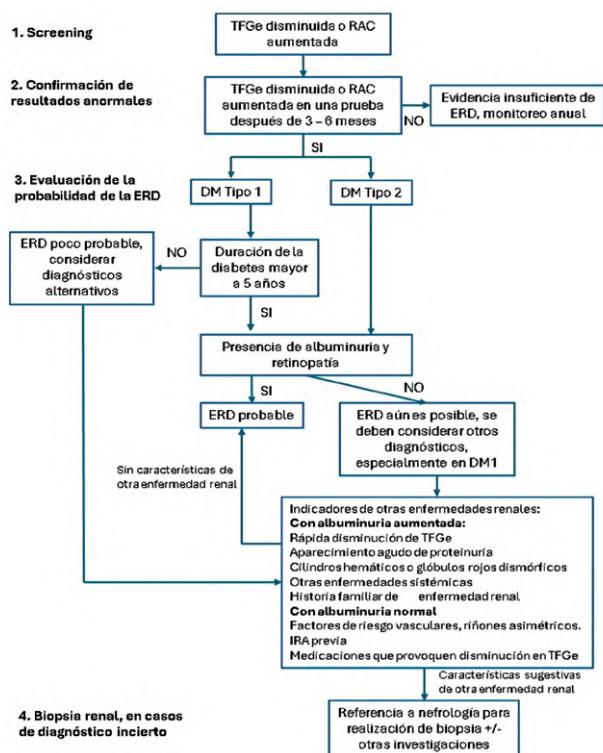


Figura 2. Flujograma diagnóstico en la enfermedad renal diabética (ERD).

esto no se ha demostrado de manera concluyente.¹⁹ En realidad, el punto puede ser un poco académico ya que los pacientes deben recibir terapia hipolipemiente para reducir el riesgo cardiovascular, y es un componente de la terapia combinada que ha demostrado mejorar los resultados en el ensayo Steno-2 donde se mostró cómo una intervención combinada en DM2 dio lugar a una serie de beneficios, incluyendo una mejor supervivencia, reducción de eventos cardiovasculares y desaceleración de la progresión de la ERD. El estudio aleatorizó a 160 personas con DM2 y albuminuria moderada (A2) al tratamiento estándar o a una implementación gradual de modificación de conducta y manejo farmacológico de hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia y microalbuminuria donde con este último se observaron tasas significativamente más bajas de progresión a nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica (OR para el desarrollo de albuminuria grave (A3) 0,27; IC 95 %: 0,1-0,75), al igual que mayores reducciones en las tasas de excreción de albúmina y eventos cardiovasculares.^{20,21}

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

El ensayo con captopril fue el primer estudio que estableció de forma concluyente el valor de la inhibición de la ECA para retrasar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes con diabetes de tipo 1, en los que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA) consiguió un descenso más lento del aclaramiento de creatinina (11% frente a 17% con placebo) y una sorprendente reducción del riesgo del 50% en las variables de valoración renales combinadas (diálisis, trasplante o muerte), independientemente de la presión arterial, que se controlaba con agentes distintos del fármaco experimental. Esto dio lugar a otros dos ensayos emblemáticos realizados en pacientes con diabetes tipo 1, *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) e *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), antes de que los bloqueantes del SRA se integraran formalmente en el tratamiento estándar. La modesta mejoría en el descenso de la TFGe hasta 4 ml/min/año en estos ensayos implicaba un elevado riesgo residual de progresión de la ERC; de ahí que se desarrollaran otros tratamientos dirigidos. Entre ellos se encontraban el bloqueo dual IECA/ARB (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study* [VA NEPHRON D]), la inhibición de la renina (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* [ALTITUDE]), la inhibición de la PKC- β , el antagonismo de la endotelina y la inhibición de la producción del factor

de crecimiento tumoral- β , entre otros, cuyos resultados fueron decepcionantes en cuanto a la atenuación de la progresión de la ERC.^{21,22}

ISGLT2

La introducción de los inhibidores de SGLT2 en enero de 2014 revolucionó el tratamiento de la enfermedad renal crónica, mostrando beneficios cardio-renales. Estos beneficios se observaron en ensayos clínicos, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo, cuando se combinaron con un bloqueo optimizado de RAS. El estudio CREDENCE demostró los beneficios de la canagliflozina en la reducción del riesgo de alcanzar el criterio de valoración principal y la progresión de la ESKD. Del mismo modo, el ensayo DAPA-CKD encontró que la dapagliflozina reduce el riesgo de eventos adversos renales y cardiovasculares. En el estudio realizado por el Grupo EMPA-KIDNEY en el año 2022, donde se aleatorizó a un total de 6.609 pacientes. Durante una mediana de 2,0 años de seguimiento, se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3304 pacientes (13,1%) del grupo de empagliflozina y en 558 de 3305 pacientes (16,9%) del grupo de placebo (OR, 0,72; [IC] del 95%, 0,64 a 0,82; $p < 0,001$). La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (OR 0,86; IC del 95%, 0,78 a 0,95; $p = 0,003$), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (que se produjeron en el 4,0% en el grupo de empagliflozina y en el 4,6% en el grupo placebo) o muerte por cualquier causa (en el 4,5% y el 5,1%, respectivamente).^{21,23}

Para poner esto en perspectiva, cuando todos los datos sobre inhibidores de SGLT2 se evalúan junto con el uso de IECA/ARAI, las disminuciones observadas en la función renal disminuyen en casi un 30 a 40% por encima de las del uso de IECA/ARAI solos. Por lo tanto, los inhibidores de SGLT2 sirven como un segundo pilar sólido para frenar la progresión de la ERD.²⁴

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES – NO ESTEROIDALES (ARM - NS)

Desde un punto de vista mecánico, el bloqueo de la acción de la angiotensina II debería reducir la secreción de aldosterona, pero a largo plazo se produce un “escape de aldosterona”, donde la acumulación de renina contraataca la inhibición de la aldosterona a través de vías alternativas. En un estudio, se observó un aumento en los niveles de aldosterona en el 40% de los pacientes después de 40 semanas de tratamiento con un IECA.

La peligrosa secuela de la activación de los receptores mineralocorticoides por la aldosterona desvió la atención hacia el desarrollo de terapias posteriores al objetivo del SRAA, que en última instancia abordan los procesos inflamatorios y profibróticos resultantes que contribuyen a la progresión de ERD e insuficiencia cardíaca. El uso de ARM, como la espironolactona y la eplerenona, ha mostrado beneficios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero su uso en la enfermedad renal ha sido limitado debido a preocupaciones sobre la hiperpotasemia y la disminución de la función renal. La reducción sostenida de al menos el 30% en la UACR se asocia con un retraso en la progresión de la enfermedad renal y una disminución de la mortalidad según los datos de los ensayos de resultados. Sin embargo, el uso de bloqueo del SRAA dual con ARM está asociado con un mayor riesgo de hiperpotasemia en pacientes en diálisis, por lo que su uso ha estado contraindicado en la enfermedad renal avanzada.²⁵ Finerenona, apararenona, esaxerenona y ocedurenona pertenecen a una nueva clase de ARM-NS con propiedades farmacológicas diferentes de los agentes esteroides. Mientras Finerenona está aprobado para reducir el riesgo cardiorrenal, los otros solo controlan la presión arterial, sin respaldo para su uso en la ERD. Estudios preclínicos demuestran que finerenona tiene resultados antiinflamatorios y antifibróticos superiores a los esteroides. A diferencia de los ARM con esteroides, los ARM-NS tienen una distribución tisular equilibrada entre el corazón y el riñón. Finerenona se evaluó en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a más de 13 000 participantes con DM2 optimizados con bloqueo del SRAA. Los ensayos compartieron el mismo protocolo, pero con criterios de inclusión diferentes, permitiendo un análisis combinado en el programa de ensayos FIDELITY.^{21,25}

La investigación FIDELIO-DKD demostró que la finerenona redujo significativamente el riesgo de resultados renales adversos y el punto final CV en pacientes con enfermedad renal diabética. De manera similar ocurrió en el estudio FIGARO-DKD, donde mostró beneficios significativos en la reducción de eventos cardiovasculares principalmente asociados con menor incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El análisis agrupado de pacientes de FIDELITY también reveló reducciones significativas en eventos renales y cardiovasculares, lo que resalta el potencial de la finerenona en el tratamiento de pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.²³ En el estudio realizado por Bakris *et al*, se produjo falla renal en 504 de 2833 pacientes (17,8%) en el grupo de finerenona y 600 de 2841 pacientes (21,1%) en el grupo de placebo (OR 0,82; confianza del 95%). [IC], 0,73 a 0,93; P = 0,001), por lo que se concluye que en pacientes con ERC y

diabetes tipo 2, el tratamiento con finerenona resultó en menores riesgos de progresión de la ERC y eventos cardiovasculares que el placebo.²⁶

POSIBLE ADICIÓN DE AGONISTAS DE RECEPTORES GLP-1

Los AR GLP-1 son recomendados para pacientes con ERD que no logran control glucémico óptimo con metformina e inhibidores de SGLT2. Estudios han demostrado reducción significativa de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y posibles beneficios para retrasar la progresión de la ERD.²⁷ El ensayo AMPLITUDE-O evaluó la eficacia de la efpeglenatida en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Se observó una reducción del 32% en el riesgo de resultados renales adversos con efpeglenatida. También se estratificó a los participantes según el uso de inhibidores de SGLT2 para garantizar equilibrio en los grupos.^{21,27}

Es relevante notar la importante y sostenida pérdida de peso, que puede alcanzar hasta un 20 % con algunos AR GLP-1 (113). La obesidad abdominal está asociada de manera independiente con la albuminuria, aún en casos de normoglucemia y normotensión. Esta condición afecta a pacientes con glomerulopatía relacionada con la obesidad, quienes, a pesar de pruebas de detección convencionales que los clasifican como metabólicamente sanos, siguen teniendo riesgo de enfermedad renal terminal, lo cual es resultado del entorno inflamatorio causado por el exceso de grasas. FLOW es un estudio en curso que compara la eficacia de la semaglutida con el placebo en personas con DM2 y ERC, es el primer ensayo diseñado para evaluar beneficios renales semaglutida. Las propiedades renoprotectoras de los agonistas del receptor de GLP-1 revisadas aquí se basan en análisis post hoc de importantes CVOT (Cardiovascular outcomes trials), que han proporcionado evidencia convincente.²⁷ (**Figura 3**).

CONCLUSIONES

La enfermedad renal diabética involucra procesos hemodinámicos, inflamatorios y metabólicos que convergen en la vía fibrótica y persisten a pesar de la normalización de la glucemia. Aunque se han desarrollado tratamientos, aún no existen terapias efectivas para prevenir la progresión de la ERD. La combinación de medicamentos como los RA GLP-1 junto con bloqueadores del SRAA e inhibidores de SGLT2 muestran promesa, pero el manejo de la ERD es desafiante debido a la dificultad en el diagnóstico temprano debido a la falta de indicadores específicos y sensibles. La investigación futura es crucial para ampliar nuestra comprensión de la nefropatía diabética y elaborar estrategias de tratamiento efectivas.

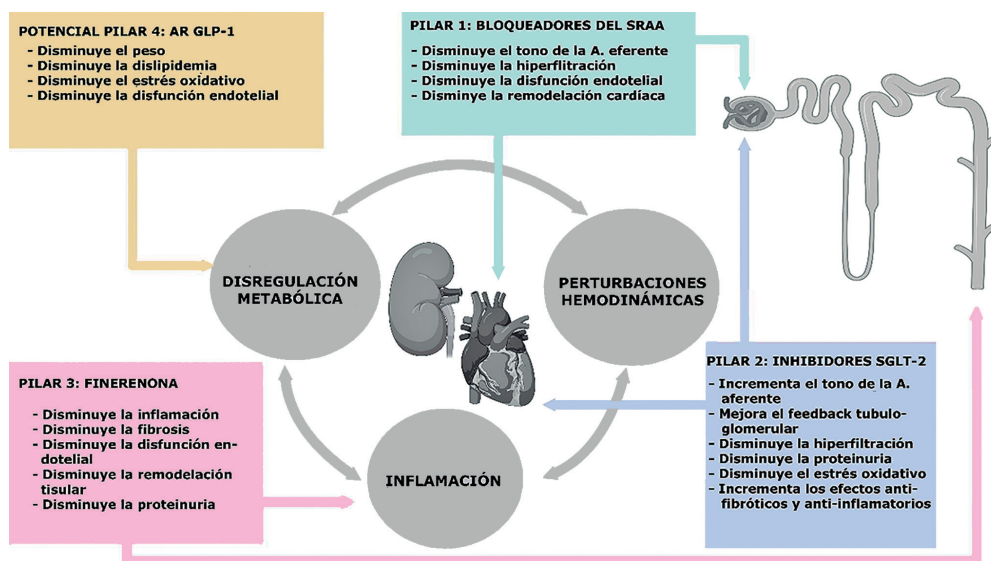


Figura 3. Mecanismos renoprotectores de las diferentes clases terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron financiamiento

AGRADECIMIENTOS

Los autores reflejan el esfuerzo y el aporte que las personas aportaron al desarrollo del presente artículo científico

REFERENCIAS

- Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2021;10(5):R151-R159.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020; 2067: 3-7.
- Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020; 47(4): 645-659.
- Hojis R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients. *Nephron* 2016; 133:159.
- McGrath K, Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019; 99(12): 751-759.
- Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(8): 662-675.
- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013; 97(1): 1-18.
- Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care.* 2021; 44(1): 89-97.
- Li H, Lu W, Wang A, Jiang H, Lyu J. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(3): 346-356.
- Fabre L, Rangel ÉB. Age-related markers and predictors of diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes patients: a retrospective cohort study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024; 15: 20420188241242947. doi:10.1177/20420188241242947.
- Zhang F, Han Y, Zheng G, Li W. Gender Differences in the Incidence of Nephropathy and Changes in Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024; 17: 943-957.
- Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. 2023 Jul 24. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30480939.
- Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med Clin North Am.* 2023; 107(4): 689-705.
- Kitada M, Koya D. [Diagnosis and management of diabetic nephropathy]. *Nihon Rinsho.* 2015 Dec; 73(12): 2037-43. Japanese.
- Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
- Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(Suppl 1): 3-15.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102(5S): S1-S127.
- Blazek O, Bakris GL. Slowing the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Cells.* 2023; 12(15): 1975.
- Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of

- Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Jan; 45(1): 11-26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217.
21. Sindhu D, Sharma GS, Kumbala D. Management of diabetic kidney disease: where do we stand?: A narrative review. *Medicine.* 2023;102(13): e33366. doi: 10.1097/MD.00000000000033366.
 22. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care.* 2023; 46(9): 1574-1586.
 23. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(2): 117-127.
 24. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, *et al.* Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2021; 372: m4573.
 25. Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 Suppl 1: 69-76.
 26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219-2229.
 27. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al.* FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(6): 474-484.