

ENFERMEDAD RENAL DIABETICA.

JORGE RICO FONTALVO, MD. FSLANH. PhD © (1), RODRIGO DAZA ARNEDEO, MD. (2), JUAN MONTEJO HERNANDEZ, MD. (3), TOMAS RODRIGUEZ YANEZ, MD. (3)

(1) *Médico Internista. Nefrólogo. Doctorante en Gestión de las Tecnologías e Innovación. Miembro Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Asociación Colombiana de Nefrología e HTA. Co-Coordinador del comité de Nefrodiabetes de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e HTA. SLANH. Jorgericof@yahoo.com*

(2) *Médico Internista. Nefrólogo. Miembro del Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Asociación Colombiana de Nefrología e HTA. rodrigoandres_2@hotmail.com*

(3) *Médico Internista. Nefrólogo. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana. Miembro del Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Asociación Colombiana de Nefrología e HTA. yeyomed@gmail.com*

(4) *Médico internista. Universidad de Cartagena. trodriguez@gmail.com*

INTRODUCCION

La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las complicaciones más frecuentes de pacientes con diabetes y es causa común de enfermedad renal avanzada, con requerimiento de terapia de reemplazo renal (1). Esta condición ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM) y compromiso de la función renal, que puede ser explicado por varias causas, como nefroesclerosis hipertensiva. El término nefropatía diabética (ND), se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por lesión microangiopática o de los pequeños vasos. Por lo tanto, la ND es una complicación vascular crónica, exclusiva de la diabetes mellitus, en la que se afecta la microcirculación renal desencadenando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular. El cuadro clínico de la ND se caracteriza por proteinuria persistente, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Hoy en día, el término más usado es el de ERD, por lo que es una definición más general que abarca los pacientes diabéticos que tengan compromiso renal (2).

Una proporción significativa de pacientes con DM desarrollaran ERD en el curso de la enfermedad (3). Adicionalmente, la ERD constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la Diabetes Mellitus (DM) sigue aumentando a nivel mundial, con el consecuente aumento de mortalidad y morbilidad. Según datos recientes de la Federación internacional de diabetes (FID) para el año 2021 la prevalencia global de DM en adultos entre los

20 y 79 años fue de 537 millones (10.5% de la población) y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones para el año 2030 (4). También se sabe que a menudo hay un retraso de 4 a 7 años entre el inicio de la enfermedad (DM) y su diagnóstico. Este aumento en la prevalencia se explica por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, la alimentación no saludable y el aumento del sedentarismo, entre otros factores de riesgo cardiovascular (4).

La ERD se comporta como una de las complicaciones crónicas y más frecuentes que presentan los pacientes diabéticos, con una incidencia que se ha duplicado en la última década debido principalmente al incremento concomitante de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (5). Se estima que aproximadamente el 30% al 50% de los adultos con DM2 tienen compromiso renal desde el momento del diagnóstico, siendo este un marcador de pronóstico y calidad de vida (5).

Las complicaciones de la DM se han dividido tradicionalmente en complicaciones macrovasculares (por ejemplo enfermedad cardiovascular) y las microvasculares (compromiso renal y de la retina). Es relevante señalar que la ERD ahora es la causa del 45% de casos nuevos de enfermedad renal crónica avanzada en los Estados Unidos. La hipertensión y las enfermedades glomerulares ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente.

Datos epidemiológicos locales

Para el año 2020 en Colombia, según el más reciente reporte publicado por la Cuenta de alto costo Colombiana (CAC), se reportaron 4.527.098 pacientes con ERC, DM o HTA.

Con diagnóstico de DM, se reportaron 1.476.574 personas, siendo más prevalente esta enfermedad en mujeres. También, se documentaron 849.874 pacientes con algún grado de ERC, siendo una cifra más baja que la reportada para el año 2019. Además, en Colombia para el año 2020, se encontraban 43.123 pacientes en alguna modalidad de terapia sustitutiva renal (TSR) incluyendo trasplante renal (6).

En cuanto a la etiología, la DM junto con la HTA siguen siendo las principales causas de ERC, tal como se encuentra el panorama en Latinoamérica y a nivel mundial (7).

FISIOPATOLOGIA

En la patogénesis y progresión de esta condición se distinguen tres ejes fundamentales el hemodinámico, metabólico e inflamatorio, **ver figura 1** (8). El compromiso renal es multifactorial, involucrando distintos procesos estructurales, fisiológicos, hemodinámicos e inflamatorios que contribuyen a la reducción progresiva en la tasa de filtrado glomerular (TFG) (9). En primera instancia, los cambios por hiperfiltración glomerular conducen al desarrollo y aparición de ERD (10). La hiperglicemia se relaciona con liberación de mediadores vasoactivos y con dilatación secundaria de las arteriolas aferentes (8). Dentro de estos mediadores se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), glucagón, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y prostaglandinas (10).

FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ERC EN DM TIPO 2

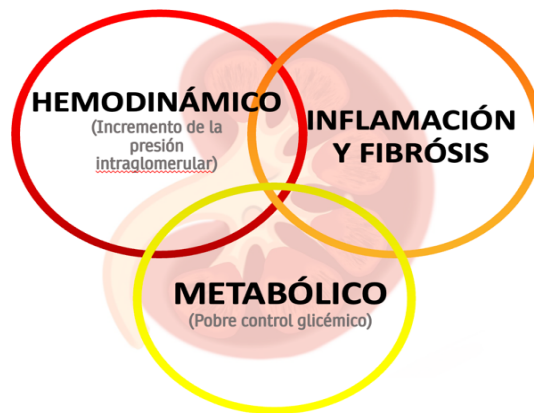


Figura 1. Ejes involucrados en la progresión del compromiso renal en el paciente DM2(8).

Inicialmente, en relación a los factores genéticos relacionados con el desarrollo de la enfermedad, es importante resaltar la alta prevalencia de ND en poblaciones especiales como los nativos americanos y mejicanos. También se hace evidente la predisposición a su aparición cuando se observa la alta probabilidad de desarrollar ND en hijos de pacientes con ND (11–15).

Por otro lado, la exposición a hiperglucemia crónica, presente en el curso de la DM, conlleva al aumento de la glucosa intracelular, y estimulación en la oxidación de la glucosa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, dando lugar a la presencia de más donadores de electrones (NADH y FADH₂), con aumento en su flujo a través de la cadena transportadora mitocondrial, generándose un alto potencial de membrana mitocondrial, lo cual inhibe el transporte de electrones en el complejo III, y aumento en la vida media de radicales libres intermedios de la coenzima Q, con aumento de la conversión de oxígeno a radicales superóxido y especies reactivas de oxígeno (ROS)(16,17). Ver figura 2.

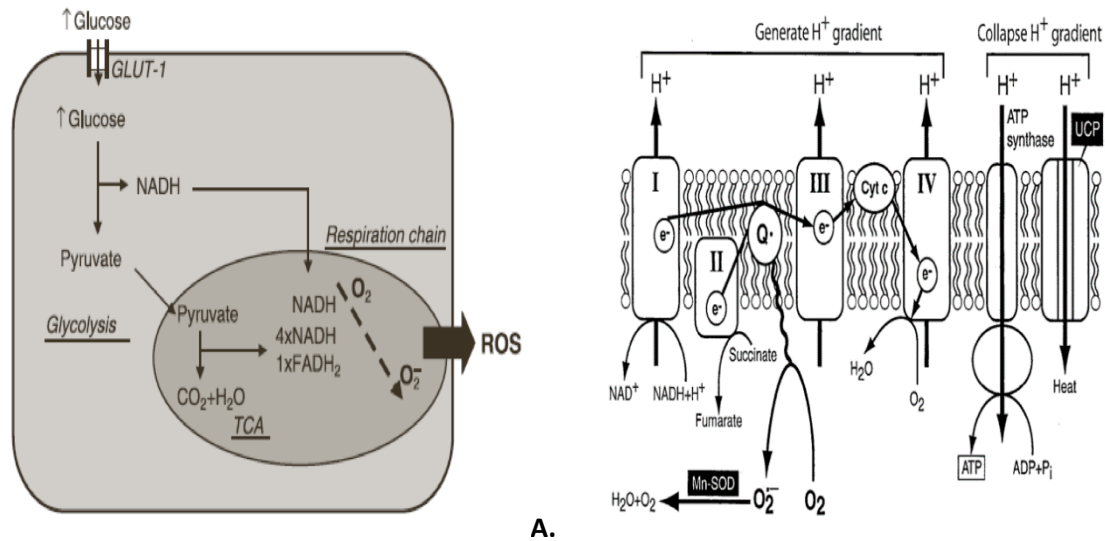


Figura 2. A) Proceso que lleva a la generación de radicales superóxidos. B) Hiperglucemia lleva a producción de superóxido por la cadena transportadora de electrones mitocondrial.

Adicionalmente, los radicales superóxidos en exceso inhiben la enzima Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), necesaria para la conversión de gliceraldehído a difosfogliceraldehído en la vía del metabolismo de la glucosa, produciendo un aumento de los precursores en la vía glucolítica los que posteriormente se encauzan por 4 vías metabólicas alternas, todas relacionadas con lesión tisular: 1) Flujo incrementado por la vía de los polioles y actividad de la Aldosa Reductasa (AR), normalmente la AR tiene poco afinidad por la glucosa, pero, en presencia de hiperglucemia intracelular, la AR reducirá la glucosa a sorbitol el cual posteriormente es oxidado a fructosa, proceso en el cual se consume el cofactor NADPH. La presencia de Sorbitol el cual no difunde fácilmente a través de las membranas celulares inducirá un efecto osmótico con edema celular. Con la disminución del NADPH y aumento del NADP se afecta la capacidad celular de regenerar los niveles de Glutatión reducido el cual es un importante antioxidante intracelular (18). 2) Aumento en la formación de productos avanzados de la glicosilación (AGE's) a nivel intracelular. El Gliceraldehído-3-fosfato que se encuentra incrementado es el sustrato para la formación de Metilglioxal, este es el principal precursor intracelular en la formación de Productos Avanzados de Glicosilación (AGE's)(18). 3) Activación de la Proteína Kinasa C (PKC) inducida por la hiperglicemia, el mismo Gliceraldehído-3-fosfato se transforma en Diacilglicerol, principal activador de la vía clásica de la Proteína Kinasa C (PKC). La PKC activa la Fosfolipasa A2 aumentando la producción de Prostaglandina E2 y de Tromboxano A2 los cuales modifican la permeabilidad vascular, favorecen la trombogénesis y modulan la respuesta vascular a la Angiotensina II (18). 4) Aumento del flujo por la vía de la hexosamina y posterior modificación de las proteínas por la N-Acetilglucosamina. La Fructosa-6-fosfato es convertida enzimáticamente en Glucosamina-6-fosfato y posteriormente en UDP (uridindifosfato)-N-Acetilglucosamina. Esta última es el centro de una intensa investigación ya que ha sido asociado tanto con efectos cardioprotectores como con injuria celular (18).

A nivel renal, los mecanismos patogénicos anteriormente descritos explican las alteraciones presentes a nivel de las células endoteliales y mesangiales. La hiperglucemia además estimula la expresión de renina y angiotensinogeno en las células mesangiales y tubulares lo que resulta en un aumento en la concentración local de Angiotensina II (AT II) que induce la expresión de diversas citoquinas y factores de crecimiento a través de distintas vías autocrinas y paracrinas, lo cual estimula la generación de diversos factores inflamatorios y profibróticos (19).

Dentro de los factores involucrados en los disturbios metabólicos propios de la diabetes mellitus y que llevan a la ERD se distinguen angiotensina (ANG) 2, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) A, angiopoyetina (ANGPT) 2, y factor de crecimiento transformante (TGF) β 1 (16). La participación y contribución de las ROS en la patogenia de la ERD se ha cuestionado, con resultados variables, sigue siendo un punto de interés en investigación, sin lograr establecerse claramente su participación. Recientemente se ha incluido la participación paralela del metabolismo lípido y la contribución de la lipotoxicidad dentro del desarrollo de esta enfermedad, partiendo que los lípidos son elementos centrales dentro la progresión de la enfermedad renal (16).

En cuanto al eje hemodinámico, los cambios por hiperfiltración glomerular conducen al desarrollo y aparición de ERD (20). La hiperglicemia se relaciona con liberación de mediadores vasoactivos, con dilatación secundaria de las arteriolas aferentes. Dentro de estos mediadores se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), glucagón, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y prostaglandinas (20).

Por otro lado, se producen alteraciones en la función tubular renal en etapas tempranas de la DM, relacionado con el grado de control glicémico (20). Debido a la alta carga filtrada de glucosa, se incrementa la reabsorción tubular de sodio y glucosa por regulación al alza del cotransportador sodio glucosa 2 (SGLT2) en el túbulo contorneado proximal (16). Este fenómeno conlleva a una disminución en la concentración del sodio en el fluido tubular distal, activándose la retroalimentación tubuloglomerular cuya consecuencia es la dilatación de la arteriola aferente con aumento de las presiones intraglomerulares y por ende un estado de hiperfiltración (16). Este representa un mecanismo paralelo a los descritos clásicamente derivado de la disregulación en el tono vascular de los capilares glomerulares.

Dentro de la comprensión de la patogenia de la ERD, los trabajos de Hostetter han permitido comprender la interacción entre los disturbios hemodinámicos y metabólicos. En estas publicaciones se corrobora que la hiperglicemia altera los mecanismos de autorregulación de los capilares glomerulares, produciendo una reducción secundaria en el tono arterial de las arteriolas glomerulares aferentes y en menor medida la eferente (16). Esta disregulación del tono vascular lleva a hipertensión glomerular y aumento inicial del filtrado glomerular, esto contribuye al daño en la estructura renal propio de la diabetes mellitus tipo 2 (21).

Adicionalmente, el incremento en la producción de angiotensina 2 mediado por hiperglucemia y con activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), juegan un papel adicional en la disregulación presente en los capilares glomerulares (16). Estos serían algunos mecanismos hemodinámicos fundamentales, una descripción en detalle escapa a los objetivos de esta publicación.

Por último, en cuanto al eje inflamatorio, los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progresión de la ERD son complejos e incluyen diferentes vías presentes desde muchos antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. Los procesos que llevan a estimulación de la inflamación y la fibrosis son el producto de la intervención de alteraciones metabólicas, hiperfiltración glomerular, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la activación de la inmunidad innata con el desarrollo secundario de inflamación y fibrosis (22). No obstante, se consideraba una enfermedad glomerular no inflamatoria, señalándose como una enfermedad inducida primariamente por cambios metabólicos y hemodinámicos, situación que se replantea a la luz de la evidencia reciente de la inflamación como tercer pilar del desarrollo de la enfermedad (23).

Los estudios de secuenciación de ARN del núcleo de células renales tomadas de biopsias de paciente con diabetes mellitus tipo 2, respaldan la activación de vías de señalización involucradas en la inflamación (22,24). Por otro lado, el estudio del riñón diabético muestra un aumento en la presencia de células inflamatorias, leucocitos en un orden de 7 a 8 veces con relación a riñón de sujetos sanos, predominando algunas subpoblaciones de interés como monocitos, células B y células plasmáticas (22). Histopatológicamente, a nivel renal, todos estos cambios se traducen en depósitos de matriz extracelular (principalmente en el mesangio), además engrosamiento de la membrana basal glomerular, cambios proliferativos, atrofia tubular, que finalmente dan lugar a fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (vía final común de muchas enfermedades renales) (2).

Ver figura 3.

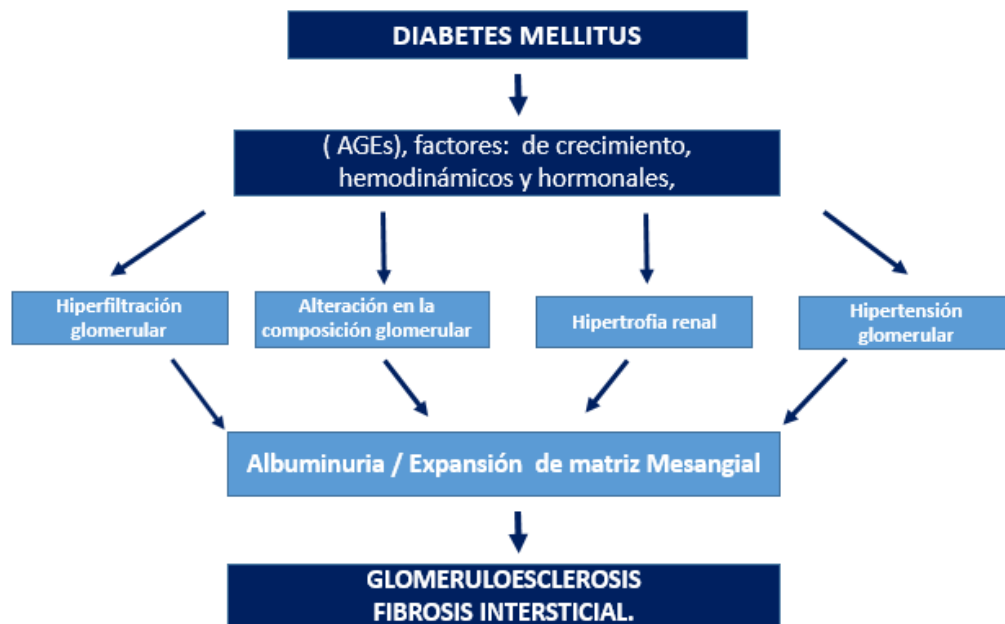


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos de la ERD.

HISTOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABETICA

Los avances en el entendimiento y progresión de la ERD con repercusión sobre las intervenciones terapéuticas, han favorecido el incremento en la expectativa de vida de los pacientes con DM y por lo tanto aumentando la posibilidad de aparición de lesiones renales (1). Con el progreso de la ERD, se describen clásicamente varios tipos de lesiones glomerulares. La biopsia renal, aunque rara vez se realiza para la evaluación de la ND pura, podría proporcionar información estructural importante que podría correlacionarse con la pérdida de la TFG. En 2010, la Sociedad de Patología Renal (RPS) ideó un sistema de clasificación para la ND para estandarizar las comparaciones entre biopsias, con categorías separadas para lesiones glomerulares, intersticiales y vasculares(25).

La glomeruloesclerosis nodular intercapilar originalmente descrita por Kimmestiel y Wilson en el año 1936, parece ser la lesión patognomónica de la DM. Los nódulos son típicamente escleróticos acelulares, PAS positivos, ubicados en el área mesangial y centrolobular, hacia la porción periférica del ovillo glomerular. Son reportados solo en el 10 a 50% de las biopsias de pacientes con DM tipo 1 y 2. La Glomeruloesclerosis difusa, es la lesión más frecuente, presente en el 90% de los pacientes diabéticos tipo 1 y en el 25-50% de los pacientes diabéticos tipo 2, caracterizada por aumento de la matriz mesangial en forma difusa incluyendo las asas capilares, además con fibrosis periglomerular y de distribución irregular.

Las lesiones exudativas que se pueden presentar en esta entidad son: la gota capsular, compuesta de material eosinofílico, proteínas y algunos lípidos, localizada en la capsula de Bowman, entre la célula epitelial y la membrana basal; y el casquete de fibrina, dado por el acumulo de dicho material en la cápsula de Bowman.

La Inmunofluorescencia muestra con frecuencia depósitos lineales de albumina, IgG, IgM y fibrinógeno en la membrana basal glomerular, en la cápsula de Bowman y en la membrana tubular; depósitos lineales o difusos de IgG en las paredes capilares y de colágeno tipo IV y V, laminina y fibronectina a nivel mesangial. Su importancia no es clara a la fecha.

En la microscopía electrónica, el hallazgo más importante es el engrosamiento de la membrana basal glomerular. La MBG puede verse con aspecto fibrilar y puede aparecer laminada. El engrosamiento de la MBG es consecuencia de la acumulación de la matriz extracelular, con un aumento de depósitos de componentes normales de la matriz extracelular tales como colágeno tipo IV y VI, laminina y fibronectina. Los cambios descritos no son específicos pero cuando se describen simultáneamente son altamente sugestivos de compromiso renal por DM. **Ver figura 4 y 5.**

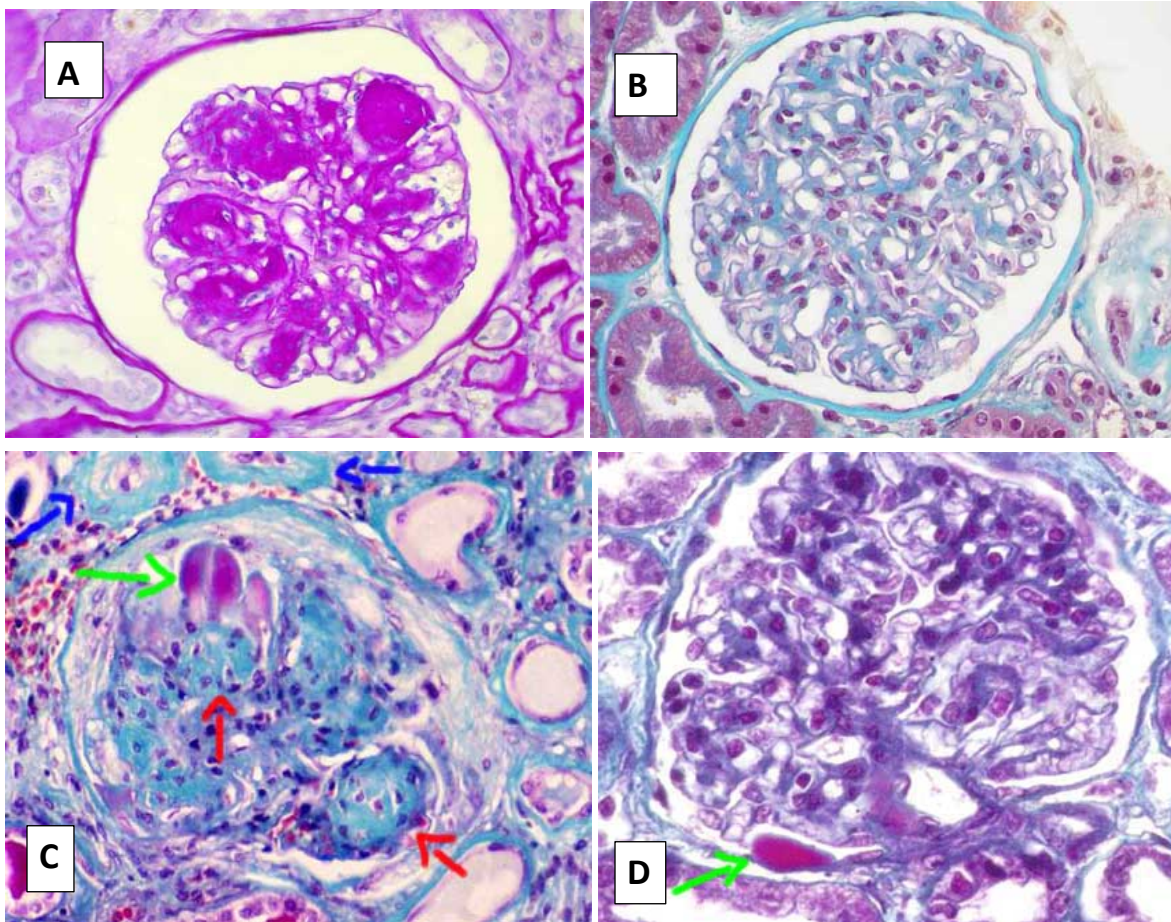


Figura 4. Histopatología nefropatía diabética (microscopia de luz)

A) Nódulos de Kimmelstiel-Wilson que resaltan con el PAS; los nódulos glomerulares en la amiloidosis y en la enfermedad por depósitos cadenas cadenas ligeras tiñen más debilmente con esta coloración. (PAS, X400). B) En muchos de los glomérulos la lesión de ND se limita a engrosamiento mesangial . Note en esta microfotografía la prominencia de los tallos mesangiales. Además hay aumento del grosor de la basal de la cápsula de Bowman. (Tricómico de Masson, X400). C) Las lesiones exudativas: hialinosis glomerular (flecha verde). En este caso se acompaña de varios nódulos de Kimmelstiel-Wilson (dos de ellos marcados con flechas rojas). (Tricómico de Masson, X400). D) La flecha señala una hermosa gota capsular, otra de las lesiones exudativas de la ND; lesión "casi" patognomónica de esta glomerulopatía (Tricómico de Masson, X400). Tomado de: Arias Luis Fernando. Universidad de Antioquia. Patología renal y trasplante. (Internet). www.kidney pathology.com.

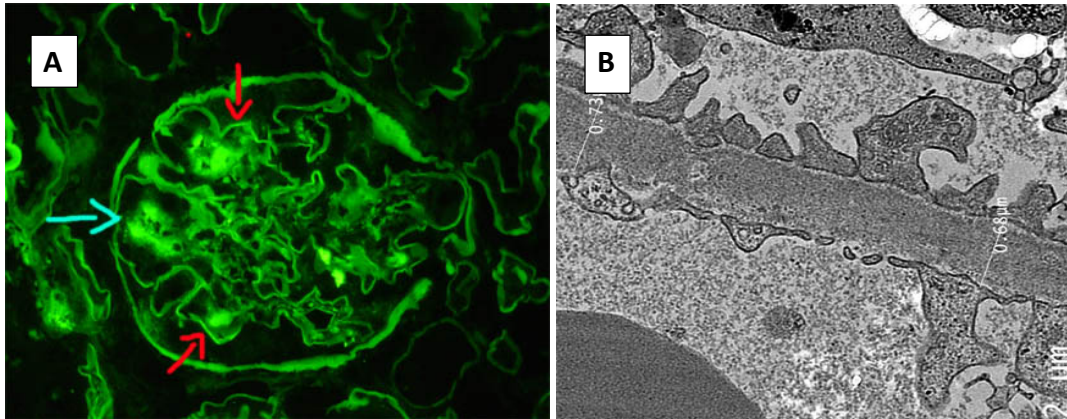


Figura 5. (INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA)

A) Por inmunofluorescencia es frecuente encontrar depósitos de IgG que se acompañan de albúmina y adoptan un patrón parietal lineal. Las flechas rojas indican algunas paredes capilares con inmunotinción lineal; la flecha azul clara señala un nódulo diabético. (Inmunofluorescencia directa para IgG con anticuerpos anti-IgG humana marcados con fluoresceína, X400). B) Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular. Éste es el cambio más temprano que se ve en la biopsia del riñón. Observe la normalidad de los pedicelos. (ME, aumento original, X6.000).

Tomado de: Arias Luís Fernando. Universidad de Antioquia. Patología renal y trasplante. (Internet). www.kidney pathology.com.

CLASIFICACIÓN GLOMERULAR DE LA NEFROPATIA DIABETICA (ND)

La biopsia renal rara vez es indicada en la evaluación de la ND pura, sus indicaciones puntuales se discuten mas adelante en este capitulo. En 2010, la Renal Pathology Society (RPS) ideó un sistema de clasificación para la ND buscando estandarizar las comparaciones e interpretación entre biopsias, con categorías separadas para lesiones glomerulares, intersticiales y vasculares(25,26). En la **tabla 1**, se presenta la clasificación histológica de las lesiones asociadas a la ND.

Tabla 1. Lesiones glomerulares histológicas en la ND	
Clase I	Cambios leves o inespecíficos en la microscopia de luz y engrosamiento de la MBG demostrado por microscopía electrónica (ME). - La biopsia no cumple ninguno de los criterios mencionados a continuación para las clases II, III o IV. MBG >395 nm en mujeres y >430 nm en hombres.
Clase IIa	Expansión mesangial leve. - La biopsia no cumple con los criterios para la clase III o IV. Expansión mesangial leve en el 25% del mesangio observado.
Clase IIb	Expansión mesangial severa. - La biopsia no cumple con los criterios para la clase III o IV. Expansión mesangial severa en mas del 25% del mesangio observado.
Clase III	Esclerosis nodular (lesion de Kimmelstiel– Wilson). - la biopsia no cumple con los criterios para la clase IV. Al menos una lesión convincente de Kimmelstiel– Wilson.

Clase IV	Glomerulosclerosis diabética avanzada. Esclerosis glomerular global en mas del 50% de glomérulos. Puede haber lesiones de clase I a III.
-----------------	--

En cuanto a la expansión mesangial se define como un aumento en el material extracelular en el mesangio de tal manera que la anchura del área mesangial excede dos núcleos de células mesangiales en al menos dos lóbulos glomerulares. La diferencia entre expansión mesangial leve y severa se basa en si el área mesangial expandida es menor o mayor que el área media de una luz capilar(25).

Además las lesiones intersticiales y vasculares se clasifican así:

- Fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA): 0: No IFTA; 1: <25%; 2: 25-50%, 3: >50%.
- Lesiones Vasculares: Hialinosis arteriolar: 0: ausente; 1: al menos un área con hialinosis arteriolar; 2: más de un área con hialinosis arteriolar.
- Arteriosclerosis presente en grandes vasos (se toma la arteria más afectada): 0: no hay engrosamiento intimal; 1: engrosamiento intimal menor del grosor de la media; 2: engrosamiento intimal mayor del grosor de la media.

Esta clasificación requiere un mayor refinamiento de los criterios para distinguir la alteración mesangial clase IIa (leve) frente a IIb (grave) y la reconsideración de la utilidad clínica de hacer un diagnóstico de glomerulosclerosis diabética clase I(25).

Se describen diagnósticos diferenciales histológicos de las lesiones descritas. No obstante, la ERD, continua siendo la principal y más frecuente causa de Glomeruloesclerosis nodular, hay otras causas de glomeruloesclerosis nodular no explicadas por la ERD, estas son:

- Amiloidosis y enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), principalmente la enfermedad de depósito de cadenas ligeras kappa.
- Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide.
- Condiciones isquémicas crónicas, como la enfermedad cardiaca congénita cianótica, también la Arteritis de Takayasu con estenosis arterial.
- Glomerulonefritis Membranoproliferativa crónica (tipo I).
- Glomeruloesclerosis nodular idiopática, que con frecuencia se asocia con el tabaquismo, la hipertensión y el síndrome metabólico, pero sin diabetes mellitus manifiesta (27,28).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que promueven el desarrollo y la progresión de la ERD pueden ser no modificables (género masculino, edad avanzada, factores genéticos, raza y tiempo de duración de la diabetes) y modificables (mal control glucémico, hipertensión arterial, nivel de albuminuria, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y presencia de otras complicaciones microvasculares)(29).

No se puede excluir la importancia de las influencias genéticas en la propensión racial a la ERD. Los factores genéticos son tan importantes en la etiología de la ERD. La probabilidad de desarrollar ERD aumenta notablemente en pacientes que tengan un hermano diabético o un padre con ERD; estas observaciones se han realizado tanto en diabetes tipo 1 y 2. Un informe, por ejemplo, evaluó

los indios Pima en las que en dos generaciones sucesivas encontraron que tenían DM tipo 2. Además, Los indios Pima, al parecer tienen glomérulos más grandes que los caucásicos, un hallazgo que puede representar un rasgo genético específico. Esto podría explicar una mayor susceptibilidad a lesión glomerular inducida por diabetes.

Otro estudio, que incluyó 12.540 pacientes con DM tipo 1, encontró que los alelos que aumentan el riesgo de obesidad y DM tipo 2 elevan el riesgo de enfermedad renal, lo que sugiere que la obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para nefropatía diabética. También, hay estudios de polimorfismos, como el de la Apolipoproteína E asociado a la dislipidemia, como factor de riesgo para el desarrollo de la ERD.

La edad avanzada se considera un factor de riesgo independiente para la progresión de la ERD tanto en DM1 como en la DM2 (30). el impacto de la edad al inicio de la diabetes y el riesgo de desarrollar nefropatía y enfermedad renal en etapa terminal no está claro. A la fecha, no hay estudios contundentes. Por otro lado, El género masculino se ha relacionado con un mayor riesgo de progresión de la ERD.

En cuanto a la raza, vemos que la incidencia y gravedad de la ERC aumenta en personas de raza negra (3 a 6 veces mayor que en los caucásicos), mexicoamericanos y los indios Pima con DM2. Parece haber una asociación entre la HTA y la progresión de la enfermedad en pacientes negros con DM2.

Por último, es importante el papel de la epigenética en la diabetes y la ERD. La disregulación de los miARN en el contexto de la DM promueve el desarrollo de la ERD. Se están estudiando los mecanismos epigenéticos de acetilación y metilación de histonas y su implicación en la inducción de inflamación renal.

En cuanto a los factores de riesgo modificables es importante anotar el mal control glucémico. La ERD es más probable que se desarrolle en pacientes con un peor control glucémico. Esto se discutirá con las intervenciones terapéuticas.

El incremento en la albuminuria está directamente relacionado con la progresión de la ERD. Muchos factores de riesgo que se han comentado están implicados en el aumento de la albuminuria (HTA, hiperglucemia, dislipidemia, etc.) y su adecuado control reduce el desarrollo de proteinuria y consecuentemente la progresión de la ERD. No obstante, hay pacientes con albuminuria patológica que regresan a normoalbuminuria y también hay pacientes con albuminuria que presentan deterioro de la TFG (estos pacientes harían parte de los fenotipos no clásicos de la ERD). En resumen, una elevada albuminuria no es requisito indispensable para la progresión de la ERD.

La Tasa de filtrado glomerular (TFG), es una variable muy importante a tener en cuenta. Varía si el paciente es diabético tipo 1 o 2. En general, los pacientes diabéticos con hiperfiltración glomerular tienen mayor riesgo de desarrollar ERD establecida con albuminuria. Esto es particularmente cierto para la nefropatía manifiesta si la TFG inicial es superior a 150 ml/min; en comparación con los

grados menores de hiperfiltración, que pueden tener un curso más lento, con un riesgo menor de albuminuria.

La hiperfiltración glomerular en diabéticos tipo 1 se asocia típicamente con hipertrofia glomerular y aumento del tamaño renal. La asociación entre estos cambios hemodinámicos y estructurales y el desarrollo de ERD pueden estar relacionados tanto con la hipertensión intraglomerular (que impulsa la hiperfiltración) como con la hipertrofia glomerular (que también aumenta el estrés de la pared).

Los hallazgos en la diabetes tipo 2 son algo diferentes. Hasta el 45 % de los pacientes afectados inicialmente tienen un TFG que es más de 2 desviaciones estándar por encima de los controles de pacientes no diabéticos y obesos que tienen la misma edad. Sin embargo, el grado de hiperfiltración (un promedio de 117 a 133 ml/min) es menor que el observado en los diabéticos tipo 1. Los diabéticos tipo 2 también son en promedio de mayor edad y tienen más probabilidades de padecer enfermedad vascular arterioesclerótica, lo que limita los mayores aumentos tanto en el filtrado glomerular como en el tamaño glomerular.

La hipertensión arterial no controlada también es un factor asociado y aliado para el desarrollo y luego el empeoramiento de la ERC. Estudios prospectivos han observado una asociación entre el desarrollo posterior de ERD y presión arterial sistémica alta (31). Este tópico, se ampliara más adelante.

El tabaquismo se asocia con una variedad de efectos adversos en pacientes con DM. Esto incluye evidencia en el aumento de la albuminuria y riesgo mayor de progresión de la enfermedad renal, así como reducción en la expectativa de vida en aquellos que requieren terapia de reemplazo renal (32,33).

No se ha demostrado de manera contundente, que la obesidad como variable individual aumente el riesgo de nefropatía, sin embargo, en algunos estudios, se encontró que un Índice de masa corporal (IMC) alto se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica en los pacientes con DM. Además, la dieta y la pérdida de peso pueden reducir la albuminuria y mejorar la función renal en diabéticos. Adicionalmente, un IMC aumentado, se asocia con mayor riesgo de albuminuria y de progresión más acelerada de la enfermedad renal en el paciente diabético.

HISTORIA NATURAL Y FENOTIPOS EN ERD

La historia natural de la ERD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no difiere de la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, existen algunos aspectos a considerar. A diferencia del curso clínico de la diabetes mellitus tipo 1, el momento exacto de diagnóstico de la DM tipo 2 es difícil de determinar, incluso se encuentran pacientes que debutan con proteinuria y al realizarse biopsia renal, ya tienen hallazgos histopatológicos conclusivos de nefropatía diabética, antes de establecerse un diagnóstico de DM tipo 2. Por otro lado, en la historia natural de los pacientes con DM tipo 1 comparados con los pacientes diabéticos tipo 2, la principal complicación macrovascular (que es la enfermedad cardiovascular y muerte debido a enfermedad cardíaca)

puede ocurrir en cualquier momento después del diagnóstico de DM tipo 2 y ERD, incluso desde su inicio, mientras que el riesgo de enfermedad cardiovascular no es evidente al inicio de la DM tipo 1, sino hasta que exista daño avanzado desde el punto de vista renal (2).

El estudio clásico de Kussman et al, que se hizo en pacientes con DM tipo 1 permite concluir que en la historia natural de la progresión de la enfermedad renal en la DM, hay un patrón lineal que comienza con la microalbuminuria, luego secuencialmente pasa a macroalbuminuria, posteriormente viene el deterioro de la función renal y en última instancia, la falla renal crónica avanzada (34). Este era el modelo tradicional de la ND. **Ver figura 6.**

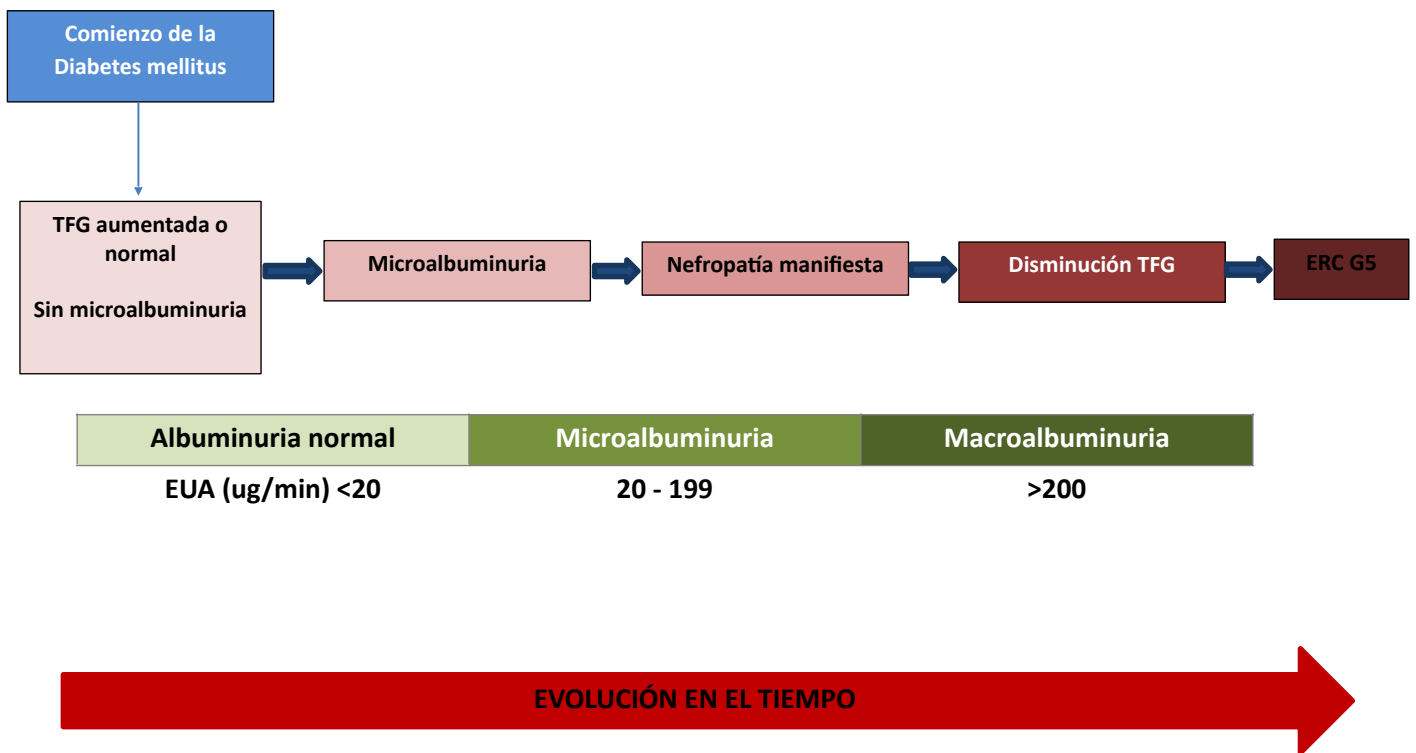


FIGURA 6. Concepto tradicional de ERD y nefropatía diabética

Mogensen CE describió en el año 1983 la historia natural de la enfermedad, básicamente en pacientes diabéticos tipo 1, resaltando la evolución de la TFG y albuminuria en el tiempo. También clasificó la ND en estadios que van desde el 1 hasta el 5, permitiendo claramente ubicar al paciente, y demostrarle cuál será su evolución en el tiempo si no se interviene en formas satisfactorias. La descripción por él anotada, incorpora además los hallazgos estructurales y su paralelismo con las anomalías funcionales (35). **Ver figura 7.**

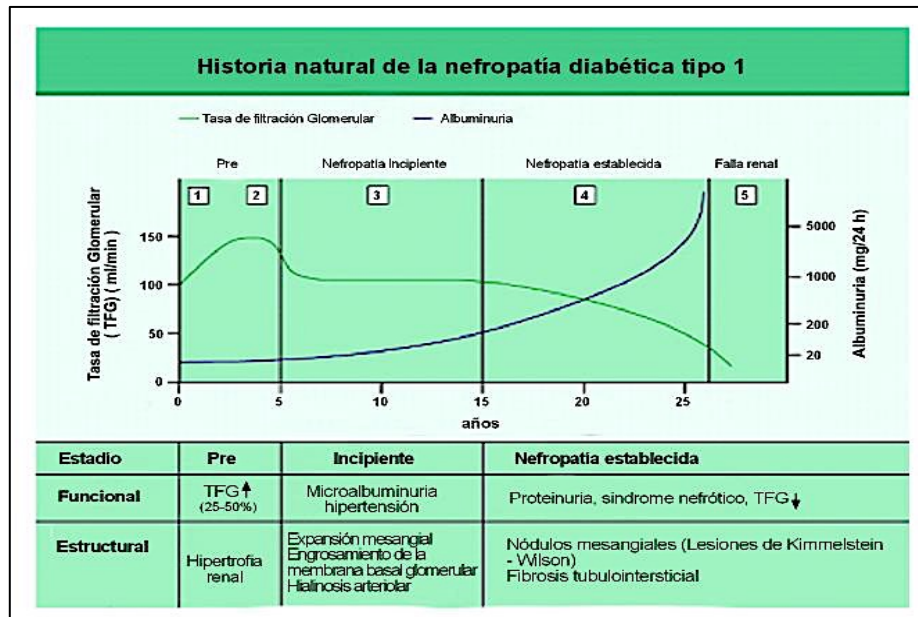


Figura 7. Historia natural de la Nefropatía diabética tipo 1.

Sin embargo, estudios adicionales han observado que hasta el 25% de los pacientes con DM tipo 2 y función renal disminuida tienen poco o nada de proteinuria a pesar de tener diabetes demostrada por biopsia renal. También, hay trabajos en pacientes diabéticos, en los que con el tratamiento integral y buen control glucémico, se llevan a remisión de la microalbuminuria sin lograr tener impacto en la progresión de la falla renal. Hay factores que pueden explicar el porqué hay progresión del daño renal, sin la presencia de albuminuria. Estos factores son: el envejecimiento renal más rápido que hay en los pacientes con daño renal por DM, isquemia vascular con aumento del riesgo de microémbolos de colesterol, y también alteraciones en el metabolismo del ácido úrico.

Por todo lo anterior, hoy en día el modelo lineal tradicional de la historia natural de la ND no es válido para todos los pacientes, por lo que se propuso un nuevo modelo, más dinámico en los pacientes diabéticos con compromiso renal. **Ver figura 8.**

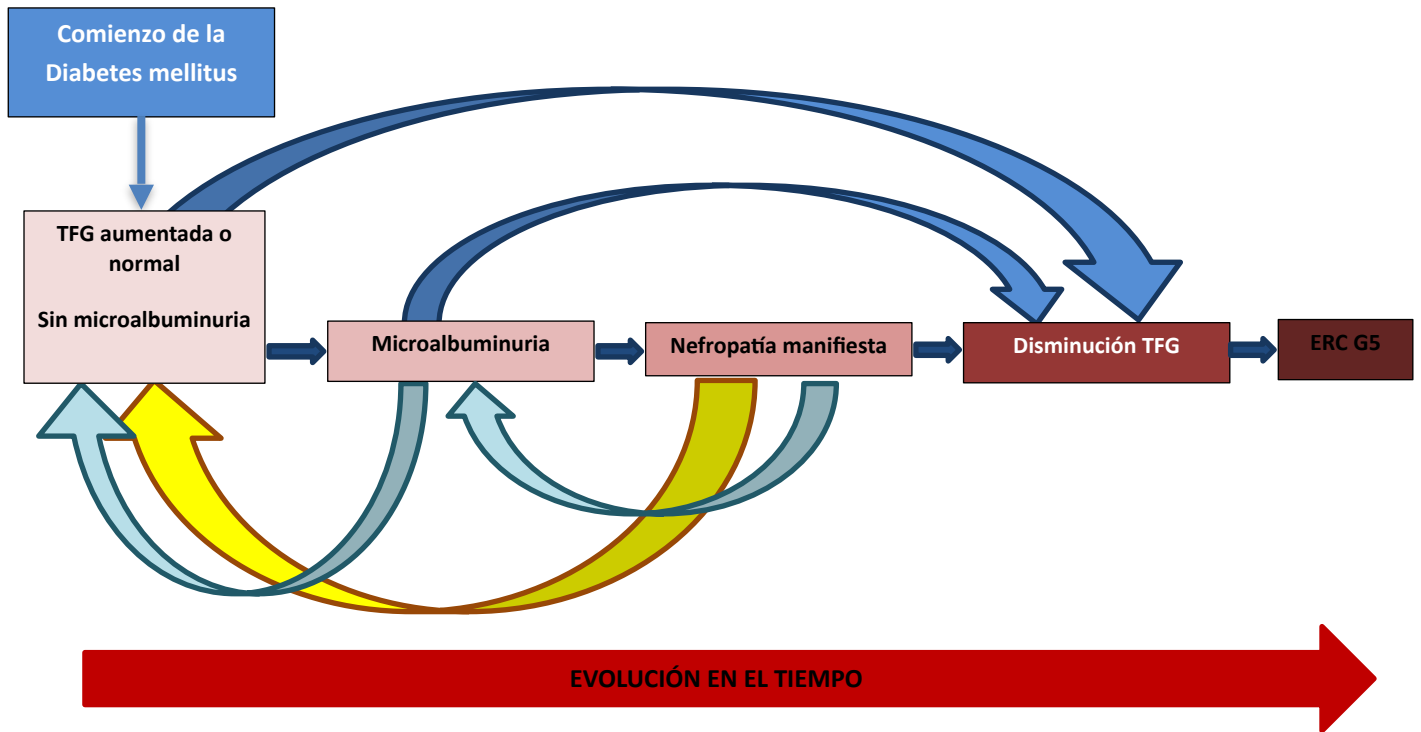


FIGURA 8. Variabilidad en el curso clínico de la ERC diabética

A pesar de que el fenotipo clásico de la ERD sigue siendo el más frecuente, la evidencia actual sugiere que los fenotipos no clásicos se están volviendo comunes. Aproximadamente del 20% al 40% de la ERD pertenecen a fenotipos no clásicos, por encima de los datos informados de estudios comentados previamente (36). Además, los estudios de cohortes han sugerido que los desenlaces renales y cardiovasculares pueden variar entre los diferentes fenotipos de ERD. Por lo tanto, es necesario clasificar y abordar a los pacientes con ERD de acuerdo con el fenotipo (36). **Ver figura 9.**

FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

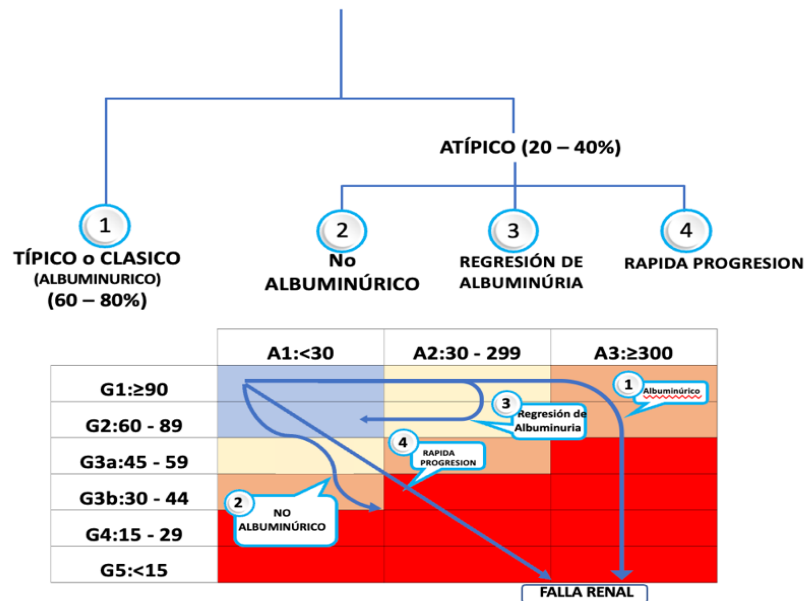


Figura 9. Fenotipos en enfermedad renal diabética

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ERD se fundamenta en los hallazgos clínicos(37). En primera instancia se debe establecer la presencia de diabetes mellitus, y segundo, demostrar la presencia de enfermedad renal definida por la detección de albuminuria y/o disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG)(3). Actualmente, se recomienda solicitar una relación albumina/creatinina en orina en muestra ocasional (RAC) (3). En general, la medición de la albuminuria se relaciona con la concentración de creatinina a través del índice albúmina/creatinina urinaria, que establece un criterio de diferenciación de la cantidad de albúmina: valores entre 30 y 300 mg/g (conocidos anteriormente como microalbuminuria(MA)) y valores mayores de 300 mg/g (macroalbuminuria) (38). La historia natural de la ND, desde los estudios de Mogensen y colaboradores, clásicamente se han establecido en 5 etapas, sin embargo se aclara que hoy en día se sabe que el paciente diabético con compromiso renal puede tener varias trayectorias , por lo que hoy en día se conoce que hay fenotipos clásicos y atípicos de la ERD (35,39).

La ERD es una entidad cuya prevalencia aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución de la DM. La búsqueda de la albuminuria debe iniciarse desde el momento del diagnóstico en todos los pacientes con DM2, ya que aproximadamente el 7% de ellos tendrán MA en ese momento, ello muy probablemente porque una población importante transcurre con la enfermedad durante largo tiempo sin ser diagnosticados. Posteriormente se continuara el tamizaje anualmente. En la DM 1 se ha recomendado que el tamizaje con MA se inicie a los 5 años del diagnóstico, sin embargo, antes de los 5 años, la prevalencia de MA puede alcanzar el 18%, especialmente en pacientes con pobre

control glicémico e hipertensión (29). Algunos autores sugieren solicitar la MA en los pacientes con DM1 al año después del diagnóstico y si está ausente continuar su búsqueda anualmente como en los pacientes con DM 2 (29).

La búsqueda de albuminuria (A) solo debe hacerse en presencia de un examen de orina en muestra ocasional que no demuestre proteínas, pero si en este se informa presencia de proteínas el paso siguiente sería solicitar proteínas en orina de 24 horas o una determinación de la relación proteína/creatinina en muestra aislada de orina (no confundir con la relación albumina/creatinina) expresada en miligramos a miligramos. Un resultado anormal en la prueba de MA debe confirmarse en dos de tres muestras recolectadas en un período de 3 a 6 meses, esto por la conocida variación interdiaria de la albuminuria y su aparición en condiciones triviales de la vida (aumento en la actividad física, fiebre, deshidratación, etc). **Ver figura 10 y tabla 2.**

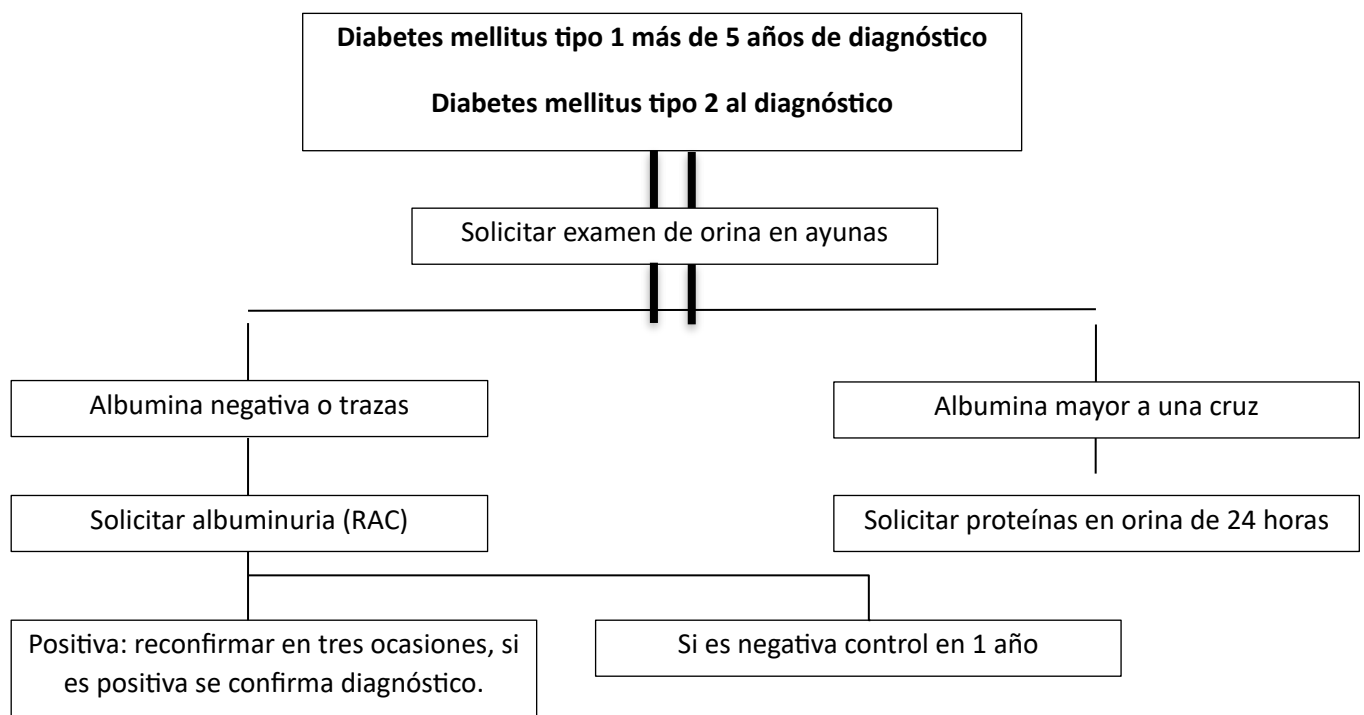


Figura 10. Algoritmo diagnóstico ERD.

En épocas anteriores la búsqueda de albuminuria (A) se realizaba citando al paciente al laboratorio, y recolectando la orina durante un periodo de 5 horas. El total de albumina eliminado en la orina se expresaba en un fracción de tiempo, en valores entre 20 a 200 microgramos/minuto. Posteriormente se opto por recolectar ambulatoriamente la orina de 24 horas, y su valor reportado en miligramos/día. Hoy en día lo mas cómodo para el paciente es la recolección de una muestra espontanea de orina (RAC), y en ella se cuantifica la albumina y creatinina, obteniéndose la relación albumina/creatinina en miligramos de albumina por gramos de creatinina. **Ver tabla 2.**

Relacion Albumina/Creatinina (mg/g)	Colección de 24 horas (mg/día)	Colección con horario (µg/min)
<30 H < 20 M < 30	<30	<20
30-300 H 20-200 M 30-300	30-300	20-200
> 300 H > 200 M > 300	>300	>200

Tabla 2. Valores de albuminuria y métodos para su medición. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica, 2014.

A la fecha se está cambiando el término de microalbuminuria y macroalbuminuria, por el concepto de Albuminuria A1, A2 Y A3. Lo anterior, por la razón lógica de que la excreción de albumina en orina (Albuminuria) es una sola. No hay albuminuria pequeña o grande. Entonces, actualmente se propone de la siguiente manera. A1:Albuminuria normal. A2:viene siendo el equivalente a microalbuminuria y A3: viene siendo el equivalente a macroalbuminuria. **Ver tabla 3.**

Albuminuria		
Categorías, descripción y rangos		
A1	A2	A3
Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g

Tabla 3. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de ERC. Sistema general de Seguridad Social en Salud. Ministerio de salud y Protección Social. Colombia. 2016

En pacientes con DM, la caída de TFG por debajo de 60 mL/min/1.73 m² y/o la existencia de albuminuria (Relacion albúmina/creatinina en orina \geq 30 mg/g) en dos determinaciones con al menos 3 meses de diferencia es suficiente para establecer el diagnóstico de nefropatía diabética (37). Este concepto tiene una baja especificidad y una amplia variedad de lesiones histológicas, podrían explicar estos cambios, sin estar relacionadas con la DM.

El diagnóstico de enfermedad renal diabética (ERD) se fundamenta en cuatro aspectos básicos: la disminución de la función renal, reducción de la TFG, retinopatía diabética y albuminuria. De estos el parámetro más relevante es la presencia de albuminuria persistente, con retinopatía diabética en ausencia de diagnóstico de enfermedad renal alternativa (39). La ecografía renal no hace parte

del diagnóstico de ERD de manera rutinaria, pero lo característico es la presencia de riñones ligeramente aumentados de tamaño, acompañados de ecogenidad normal.

La fisiopatología de la ERD es multifactorial, con varios factores fisiopatológicos involucrados en el inicio y la progresión de la enfermedad. Los estudios han demostrado que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de la ND, pero a menudo interactúan con múltiples factores exógenos que conducen a un patrón de heredabilidad débil (40). Esto ha generado un escenario complejo en la búsqueda de optimizar las intervenciones en pacientes con ERD, principalmente el diagnóstico en las etapas tempranas y la clasificación apropiada de la ERD se ha vuelto en la actualidad un reto para la estructuración de estrategias diagnósticas y los análisis derivados de la química clínica (38). Por ello, en aras de alcanzar un enfoque basado en la medicina de precisión, distintos grupos han propuesto marcadores para la detección de ERD en sus distintas etapas. Estos incluyen marcadores diagnósticos como Col4A3, BMP7, COLEC11, DDR1, GABRR1, ELMO1 entre otros derivados de estudios genéticos; marcadores pronósticos TNFR1/TNFR2, KIM-1 y CKD273 score (40). Por último, se deben señalar los marcadores de respuesta a intervención terapéutica que acompañados de la fenotificación de los pacientes con ERD abrirán una nueva era en las intervenciones terapéuticas de esta compleja enfermedad polimorfismo de la ECA, NT-proBNP y PRE score(40).

BIOPSIA RENAL EN EL PACIENTE DIABETICO

Debido a que la prevalencia de la DM ha aumentado en proporciones epidémicas, el número de biopsias renales también está aumentando. Las lesiones histopatológicas en estas biopsias pueden confirmar que el paciente efectivamente sufra de una ERD aislada, o una ERD asociada a otra enfermedad glomerular diferente a la DM o que definitivamente sea solo una enfermedad glomerular diferente a la ERD (EGDERD). El hecho de diferenciar entre estas entidades puede influir en el manejo y pronóstico del paciente, sobre todo cuando el diagnosticar (EGDERD) puede condicionar o determinar un cambio en la estrategia terapéutica del paciente. Entre las entidades de EGDERD en paciente con DM se han descrito la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFyS), la nefropatía por IgA y la Nefropatía membranosa como las más prevalentes. Hoy en día se sabe que hasta un 20-30% de pacientes diabéticos pueden tener una nefropatía diferente a la ND (41).

Los hallazgos clínicos que sugieren que podríamos estar ante una enfermedad glomerular diferente a la ERD corresponden al inicio de la proteinuria de menos de cinco años desde el inicio documentado de la diabetes tipo 1, ya que el período de latencia de la nefropatía diabética manifiesta suele ser de por lo menos 10 a 15 años. El período de latencia es probablemente similar en pacientes con diabetes tipo 2, pero el momento de inicio suele ser difícil de determinar. Otros aspectos incluyen el inicio agudo de la enfermedad renal. La nefropatía diabética es un trastorno lentamente progresivo caracterizado por aumento en la excreción de proteínas y la concentración sérica de creatinina durante un período de años.

La presencia de un sedimento urinario activo que tenga hematuria y/o cilindros celulares están a favor de EGDERD. Sin embargo, la hematuria y los cilindros de glóbulos rojos también se pueden

ver en la Enfermedad renal diabética aislada (No es lo habitual). En diabéticos tipo 1, ausencia de retinopatía diabética o neuropatía sugiere EGDRD. Por el contrario, la falta de retinopatía en la diabetes tipo 2 no excluye la nefropatía diabética. Entre el 12-27% de pacientes diabéticos tipo 2 con ERD confirmada con biopsia renal, no se encontró asociada la retinopatía diabética. Por lo anterior, hoy en día las indicaciones para biopsia renal en el paciente diabético son: presencia de afección renal significativa en ausencia de retinopatía diabética, deterioro acelerado en la función renal, aumento de la proteinuria o presencia de síndrome nefrótico de rápida evolución (en ausencia de compromiso de otros órganos blancos por la diabetes), hipertensión arterial refractaria, presencia de sedimento urinario activo (ejemplo: hematuria, cilindros hemáticos), síntomas y signos de otras enfermedades sistémicas que puedan explicar las manifestaciones renales existentes, y reducción > 30% de la TFG en el plazo de 2-3 meses del inicio de tratamiento con IECAs o ARAs (en este caso será necesario hacer estudios para descartar estenosis de la arteria renal) (29).

TRATAMIENTO

El conocimiento de la fisiopatología e historia natural de la ERD ha permitido reestructurar su tratamiento hacia unos ejes específicos, que incluyen: reducción del riesgo cardiovascular, control glucémico, control de la presión arterial e inhibición del eje RAA (29). Muchos avances se han tenido en el abordaje y tratamiento de la ERD en los últimos años, pasamos de un enfoque netamente glucocéntrico a un enfoque holístico basado en la búsqueda y control de diferentes factores de riesgo (hiperglicemia, presión arterial, lípidos, sobrepeso, tabaquismo entre otros) y pasamos de tener medicamentos antidiabéticos que sólo buscaban un mayor control glicémico (HbA1c) a medicamentos “modificadores” de diabetes que han logrado tener impacto en el control glicémico, en otros factores de riesgo (peso, disminución de incidencia de hipoglucemias) y en los desenlaces más temidos del paciente con DM tipo 2 (desenlaces cardiovasculares y microvasculares renales) (29,42).

Reducción de riesgo cardiovascular

Los pacientes con diabetes mellitus y más aún cuando tienen compromiso renal presentan aumento en el riesgo cardiovascular. Esta población tienen dos veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular comparado con individuos sanos, la presentan 14.6 años antes y con mayor severidad (43–45). Adicionalmente, la DM se asocia a un riesgo doble de morir por una causa vascular cuando se compara con la población general.

Por lo anterior, es prioritario en estos pacientes modificar este riesgo e intervenir de manera oportuna y prioritaria. Es por ello, que uno de los objetivos en el tratamiento de la DM y la ERD es además del control glucémico, disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Es muy importante anotar, que para los pacientes diabéticos, incluyendo los que tienen complicaciones tanto micro como macrovasculares, además de lograr un adecuado control glucémico, se debe garantizar que los medicamentos hipoglucemiantes aporten un perfil de seguridad satisfactorio desde el punto de vista de desenlaces cardiovasculares, minimizando

también el riesgo de eventos adversos como la hipoglucemia. En ese sentido, en los últimos años se ha incrementado el interés mundial de los entes reguladores, como la FDA de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en conjunto con los laboratorios productores de fármacos, por la seguridad cardiovascular de los medicamentos de control glicémico (46).

Al respecto se han publicado estudios que han cambiado el panorama en el manejo de estos pacientes. En ensayos clínicos, dedicados a evaluar los eventos cardiovasculares como desenlace principal, los medicamentos antidiabéticos inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en el estudio EMPA-REG con empagliflozina y los agonistas de GLP-1 en el estudio LEADER con liraglutida (47,48), agregaron un beneficio adicional en pacientes con DM tipo 2, incluso con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y compromiso renal (disminución de TFG y albuminuria), en términos de disminución de mortalidad por causas cardiovasculares.

En el estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Results), con inclusión de pacientes de alto riesgo cardiovascular, logro demostrar que liraglutida como intervención terapéutica adicional, logro reducir significativamente la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en un 13%, muerte cardiovascular en 22% y mortalidad por todas las causas en 15% (48). Los beneficios cardiovasculares de estos medicamentos, se observaron mas tempranamente en comparación con otros ensayos clínicos clásicos de control glucemico en diabetes como el UKPDS o DCCT (49–51). Del total de pacientes que participaron en el estudio (9340 pacientes, de 32 países), 2158 pacientes (23%) tenían compromiso de la TFG (TFG menor de 60 cc/ minuto) y de estos, 224 pacientes (2.4% de pacientes del total de pacientes del estudio), tenían TFG entre 15- 29 cc /minuto (ERC estadio 4)(48). En este sub-grupo de pacientes con compromiso renal, también hubo reducción de los eventos cardiovasculares de manera estadísticamente significativa(48).

Adicionalmente, en el estudio EMPA-REG, se evidencio que la intervención adicional con empagliflozina, comparada con placebo, mostraba también reducción significativa en los eventos adversos cardiovasculares como muerte cardiovascular (OR 0.67; IC95% 0.53-0.84) y mortalidad por cualquier causa (OR 0.66; IC 95% 0.54-0.81) (47). En este ensayo clínico aleatorizado (ECA), participaron 7020 pacientes, de 42 países. Del total de pacientes, 1819 pacientes (25.9%) con compromiso de la TFG (TFG menor de 60 cc/ minuto), y en ellos, también se observaron los mismos resultados en desenlaces cardiovasculares (47). En el apartado de control glucémico se ampliara más la información de los medicamentos para el tratamiento de la ERD.

Por otro lado, también en estos pacientes, se debe tener un buen control de lípidos. Está demostrado que la dislipidemia se debe tratar de manera agresiva. La dislipidemia puede contribuir al desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las estatinas, son los medicamentos de elección para manejo de la dislipidemia en estos pacientes. También es claro, que se debe dejar el hábito de fumar y la relevancia de la reducción de peso (29,42).

Control glicémico

El efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la ERD, ha sido objetivo de múltiples estudios epidemiológicos a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como tipo 2.

La meta que indique un buen control glucémico en pacientes con ERD es diferente de la sugerida para pacientes diabéticos sin enfermedad renal. Las guías KDOQI para el año 2012 recomendaron lograr un valor de HbA1C cercano al 7% para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluida la ERD. También, recomendaron no obtener una HbA1C por debajo del 7% en pacientes con riesgo de hipoglucemia, y que su valor fuera por arriba de 7% (entre 7.5 – 8.0%) en individuos con comorbilidades o limitada expectativa de vida y riesgo de hipoglucemia (52,53).

La principal evidencia del buen control glucémico en pacientes diabéticos tipo 1, es el estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) (49,50). Este estudio, realizado durante los años 1983 a 1993, en Canadá y los Estados Unidos, aleatorizó 1441 pacientes a control glucémico intensivo (objetivo de HbA1c menor de 6.5%) versus control glucémico convencional con insulina, con un seguimiento promedio de 6.5 años (50). El promedio de HbA1c fue de 7.3% para el grupo de control intensivo versus 9.1% para el grupo de control convencional (HbA1C casi 2% más baja). Se demostró una reducción del 54% en la progresión de la nefropatía y un 76% de reducción en la retinopatía en los pacientes del grupo de control intensivo comparado con el de control convencional (54). Posteriormente, el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), que es una prolongación del estudio DCCT, en el que se les dio la opción voluntaria a los pacientes de pasarse al régimen intensivo, o continuar con el convencional, reclutó 1375 pacientes, con seguimiento a 4 años, observándose en ellos que el control glucémico estricto reducía también las complicaciones microvasculares, y la caída significativa en la TFG (55).

Los datos disponibles en pacientes con diabetes tipo 2 son más ambiguos. El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), 3867 pacientes diabéticos tipo 2, principalmente normoalbuminúricos fueron aleatorizados a control glucémico convencional o intensivo (51). El tratamiento fue principalmente con hipoglucemiantes orales. Su seguimiento fue a 10 años, reportándose un valor de HbA1C 0.9% más baja en el grupo con tratamiento intensivo que en aquel con terapia convencional. El estudio concluyó que había una reducción del 25% de las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, pero además por cada 1% de reducción en la HbA1C, había un 21% de reducción en el riesgo de cualquier desenlace primario de la diabetes o de muerte, un 37% de reducción en las complicaciones microvasculares y un 14 % de reducción en el riesgo de IAM (56). Más recientemente, se publicaron tres grandes estudios epidemiológicos, con la participación de aproximadamente 25.000 pacientes, evaluaron el potencial efecto benéfico del control glucémico intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. Estos estudios son el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y VADT (VA Diabetes Trial) (57–59). Los resultados de estos estudios son variables. El control estricto glucémico, mostró impacto en los desenlaces microvasculares, pero no se pudo demostrar impacto en reducir los eventos macrovasculares, específicamente beneficios en los desenlaces cardiovasculares y aun en un estudio (estudio ACCORD) se presentó aumento en la mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes con control intensivo de la glucemia, por lo

que tuvo que ser suspendido (58). Estos estudios mostraron incremento en el riesgo de episodios de hipoglucemia, esto relacionado con el control glucémico estricto (HBA1C alrededor de 6%) (59–61).

Las diferencias entre los hallazgos de los estudios UKPDS y EDIC en comparación con los estudios más recientes (ACCORD, ADVANCE y VADT) podrían atribuirse, al menos parcialmente, a que la población de estudio era muy diferente. UKPDS y DCCT reclutaron pacientes con diabetes recientemente diagnosticada, mientras que ACCORD, ADVANCE y VADT inscribieron a pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular preexistente, con una duración más prolongada de la enfermedad y con una edad más avanzada.

En general, en los pacientes diabéticos con compromiso renal, hay limitaciones en cuanto a las opciones de tratamiento, esto debido a que: Hay una disminución en la eficacia, en muchos casos, debe haber reducción de dosis de algunos medicamentos que se pueden usar y también por el perfil de seguridad de este grupo de pacientes (pacientes con alto riesgo de hipoglucemia).

En cuanto a los medicamentos antidiabéticos, en el año 2008 la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos dio unas directrices a la industria farmacéutica sobre la necesidad de evaluar el riesgo cardiovascular de los nuevos antidiabéticos en sus estudios de investigación, esto llevó a realizar estudios con inhibidores dipeptil peptidasa (DPP-4i), nuevas insulinas, inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aR GLP-1) desde una óptica de seguridad cardiovascular (62). Algunos de estos estudios realizados con iSGLT-2 y aGLP-1 mostraron resultados que han cambiado las guías de manejo de DM2 en el mundo (29).

A pesar de todos los avances en el tratamiento con antidiabéticos la metformina sigue siendo un medicamento de primera línea de manejo, se recomienda su uso en pacientes con TFGe mayor a 30 ml/minuto, no utilizar o discontinuar su uso en pacientes con TFGe menor a 30 ml/minuto o en pacientes hospitalizados con condición de hipotensión, deshidratación o que vayan a ser llevados a estudios con medio de contraste; para pacientes con TFGe menor a 45 ml/minuto se debe ajustar la dosis de la misma (50% aproximadamente), así mismo es importante monitorear los niveles de vitamina B12 en pacientes que lleven usando metformina por más de 3 años (29,52).

Los inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i) prolongan la actividad de GLP-1 inhibiendo su catabolismo y se emplean con regímenes de dosificación ajustados en pacientes con ERD (63,64). Estos medicamentos son hipoglucemiantes orales que han demostrado eficacia en el control glucémico de personas con DM tipo 2 y ND, bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y un perfil de seguridad cardiovascular que permite su uso en pacientes con ERC (64). No obstante, a pesar que pueden mejorar dos componentes de la ND, como son la hiperglucemia y albuminuria, los DPP-4i no han sido concluyentes en los estudios clínicos aleatorizados (ECA) con relación a su probable rol en el manejo de la ERD (63). La Linagliptina y Tenebligiptina son los únicos inhibidores de la DDP-4, que no requieren ajuste de su dosis en

ningún estadio de la ERC. Para los otros varia el porcentaje de la dosis, según la TFG del paciente. Ver figura 11.

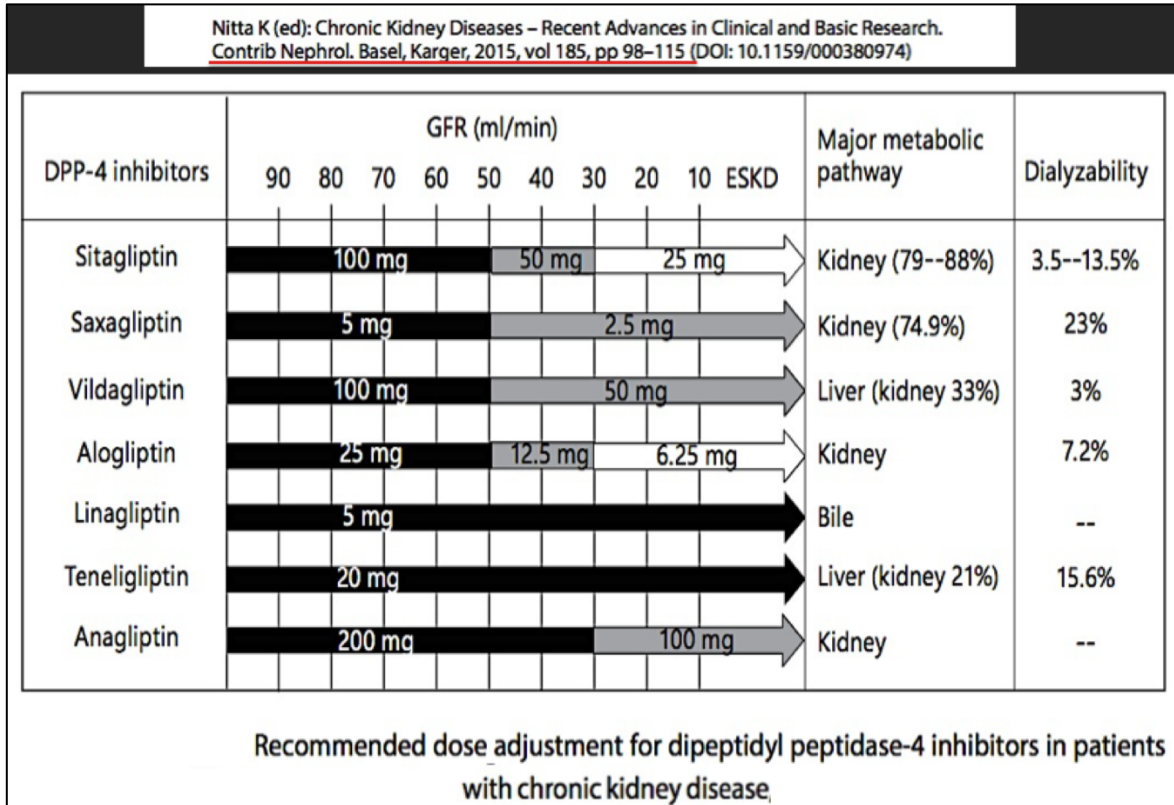


FIGURA 11. Inhibidores de DPP-4 y ajuste de dosis según TFG.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) son un grupo de agentes antidiabético con potencial para prevenir el desarrollo de ERD (3). El GLP-1 es una hormona perteneciente al grupo de las incretinas que estimula la secreción de insulina en respuesta a la ingesta alimenticia y sus análogos son ampliamente empleados en el tratamiento de la DM tipo 2 (29,65). En los ensayos clínicos LEADER y SUSTAIN-6, el tratamiento con liraglutida y semaglutida respectivamente, favoreció una reducción en la tasa de eventos cardiovasculares mayores y muerte (48,66). Por otro lado, en los ensayos clínicos mencionados anteriormente, y posteriormente en el estudio REWIND, con dulaglutida, el uso de aR GLP-1 ejerció un efecto nefroprotector independientemente del comportamiento de la HbA1c, reflejando principalmente una reducción en la aparición de albuminuria (29,48,66,67). Los efectos sobre la albuminuria se han logrado desprender del comportamiento de la HbA1c también en análisis post hoc de estos estudios (29). Por ultimo, estos medicamentos tiene efectos antiinflamatorios y efectos pleiotrópicos y permite bajar de peso, por todo lo anterior, en la actualidad es una de las opciones más importantes, seguras y efectivas en los diabéticos tipo 2 con compromiso renal. Se hace énfasis, en que este medicamento, disminuye mortalidad por todas las causas y mortalidad

cardiovascular. Lo anterior, viene siendo un punto muy positivo, sobre todo en esta población renal, en donde las causas cardiovasculares son el principal motivo de morbimortalidad.

En cuanto al SGLT2, es un cotransportador, que se encarga de transportar sodio y glucosa en una proporción de 1:1 empleando un gradiente de concentración de sodio mediado por Na^+/K^+ ATPasa en la membrana basal del túbulo proximal (1). Los inhibidores de SGLT-2 inhiben la reabsorción tubular de glucosa en el túbulo proximal promoviendo la excreción urinaria de glucosa, lo cual favorece el control glucémico. También se conoce, que tienen potentes efectos antiinflamatorios a nivel renal y que impactan en los efectos deletéreos dados por la glucotoxicidad intrarenal, además son vasodilatadores renales y mejoran la hipoxia tisular renal, entre otros efectos (9). Un ECA publicado en 2015, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients (EMPA-REG OUTCOME), demostró que la empagliflozina reduce de manera significativa eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2 con enfermedad cardiovascular preexistente (47). Un análisis post hoc de los resultados renales mostró que la empagliflozina reduce la progresión de la ND (68).

Los inhibidores de SGLT-2 (Empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina) no son efectivos en pacientes con TFG menor de 45 cc/ minuto. Han demostrado eficacia y seguridad, no inducen hipoglucemia y tienen impacto en mejorar desenlaces cardiovasculares. Desde el punto de vista renal se ha demostrado que pueden generar efectos beneficiosos: al aumentar el aporte distal de glucosa y sodio a los segmentos tubulares distales, producen activación de la retroalimentación tubuloglomerular, liberación de adenosina y vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular (9). El resultado final es reducción de la presión hidrostática en los capilares glomerulares, con lo cual dan lugar a ligera caída en la TFG, elevación leve de la creatinina, y reducción de la proteinuria. La natriuresis generada además puede ayudar a reducir las cifras de presión arterial, que con frecuencia son altas en este grupo de pacientes (9).

En los programas Canagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) con canagliflozina y Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE-TIMI 58) con dapagliflozina, en una revisión sistemática y metanálisis de estos estudios se mostraron efectos protectores cardiovasculares y renales favorables (1,69–71). El estudio Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE), empleando canagliflozina en pacientes con DM tipo 2 fenotipo albuminurico, con TFG estimada entre 30 a 90 mL/min/1.73 m², albuminuria de 300 a 5000 mg/gr de creatinina se evaluo directamente resultados renales (70). Este último trabajo corrobora los beneficios de los iSGLT-2 para la ERD en pacientes con DM tipo 2 (1). Los mecanismos que median los efectos renoprotectores de los iSGLT-2 no están del todo dilucidados, siendo los más relevantes la corrección de la hiperfiltración glomerular y mejoría de la hipoxia renal (1). Los beneficios de estos medicamentos se extienden a pacientes con ERC no diabéticas, resultados derivados de ECA de fase III, incluyendo los resultados favorables derivados del Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) y los futuros resultados del estudio Study of Heart and Kidney Protection with empagliflozin (EMPA-KIDNEY), una descripción detallada de su utilidad fuera de la ERD escapa a los objetivos de esta revisión(72,73). Por todo lo anterior, este grupo de medicamentos son considerados de primera línea junto con la Metformina en el manejo de pacientes con ERD.

En cuanto al tratamiento con Insulinas o análogos de Insulina en pacientes con ERC, hay que buscar un tratamiento que tenga menos riesgo de hipoglucemia, que mejore la variabilidad glucémica y que tenga un buen perfil cardiovascular.

En relación a su metabolismo la insulina endógena después de ser secretada en el páncreas va a la circulación portal y es 50% degradada en el hígado, 50% alcanza la circulación sistémica, para ser luego removida en otros tejidos: hígado, tejido graso, y musculo. Un 30% es filtrada por los riñones. La insulina exógena en cambio no tiene degradación hepática. Tanto la insulina endógena como exógena son libremente filtradas en los glomérulos y extensivamente reabsorbidas en el túbulo proximal, siendo tomadas por las células epiteliales y degradadas enzimáticamente a péptidos que son luego reabsorbidos. Solo un 1% normalmente aparece en la orina. Al disminuir la TFG la cantidad filtrada disminuye y se aumentan su vida media y niveles séricos, con lo cual disminuyen los requerimientos de insulina exógena.

La Insulina Glargina es la insulina más comúnmente utilizada a nivel mundial y su seguridad cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 con o sin eventos cardiovasculares previos se estableció inicialmente en el ensayo clínico ORIGIN, en donde se comparó insulina Glargina (inyección diaria) versus terapia convencional (modificación del estilo de vida y/o metformina y/o sulfonilurea), este ensayo no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados cardiovasculares(74). Insulina Degludec es un análogo de insulina basal de acción prolongada que se administra una vez al día. El estudio de comparación de la seguridad cardiovascular de Insulina Degludec versus Insulina Glargina (DEVOTE) es el primer ensayo cardiovascular que compara dos tipos de insulina. Este ensayo clínico multicéntrico, con 7644 pacientes tuvo como objetivo comparar la seguridad cardiovascular de la insulina Degludec con la insulina Glargina, cada uno agregado a la terapia convencional, en una población con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o renal (75). No hubo diferencias en los desenlaces cardiovasculares, pero si se encontró que los pacientes tratados con Degludec experimentaron tasas significativamente menores de hipoglucemia severa en comparación con el grupo de glargina U100 ($p < 0,001$). En este estudio DEVOTE, 2918 de los pacientes (38%), tenían ERD con TFG menor de 60 cc/min(75).

En general, las recomendaciones de ajuste de la dosis son las siguientes: a) si la TFG es > 50 mL/min, no se requiere ajustar la dosis; b) si la TFG es 10-50 cc/min, reducir un 25% la dosis basal; c) si la TFG es < 10 cc/min, reducir hasta en un 50% la dosis basal. La única que no se ajusta es la Insulina Degludec (dosis de 0.4 Uds/kg/día). Sin embargo cada paciente exige requerimientos diferentes de insulina, y el monitoreo de glucometrias es la mejor herramienta para obtener la dosis ideal (29).

Control de la presión arterial

La presión arterial (PA) en el capilar glomerular es un factor de impacto en la incidencia y progresión de la ERD, el estricto control de las cifras de PA disminuye el grado de

albuminuria, retarda la progresión de la ERC y disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares. En la fisiopatología de la ERD se ha documentado el papel protagónico del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAs), de allí que el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs) o los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs) se hayan convertido desde finales del siglo XX en una piedra angular del tratamiento de pacientes con ERD, especialmente del fenotipo proteínurico.

Los primeros medicamentos en demostrar efectos benéficos del control de la Presión Arterial (PA) en DM fueron los iECAs, los cuales disminuyen la presión hidrostática intraglomerular, al vasodilatar la arteriola eferente. Además reducen la excreción de albumina en orina y actúan sobre el endotelio disminuyendo el crecimiento del músculo liso vascular y la liberación de endotelina. Es clara la acción renoprotectora de los iECAs y es explicada por varios mecanismos, siendo importante mencionar que actúan principalmente bloqueando el eje renina- angiotensina-aldosterona (RAA).

Parving y col en 1983, demostraron que el control de la PA con captopril, reducía en el paciente diabético e hipertenso la progresión de la nefropatía: sin embargo, concluyen que se requiere de un tratamiento más intensivo para reducir la PA. Posteriormente llegaron los ARA II, que también intervienen en el eje RAA(76).

La capacidad que tienen los IECAS y los ARA II para inhibir el eje RAA llevan a prevenir o retardar la progresión de la nefropatía incipiente a una nefropatía manifiesta, así como también a retardar el deterioro de la función renal.

Varios estudios clínicos aleatorizados y controlados han demostrado que hay beneficios cardiovasculares al bajar las cifras de PA sistólica (PAS) a menos de 140 mmHg. Sin embargo, muchos de esos estudios excluyen a los pacientes con enfermedad renal. Hay dos estudios clínicos controlados de intervención en pacientes diabéticos tipo 2. En el estudio RENAAL (Reduction in End-Points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan), el losartan, a diferencia del placebo logro reducir la incidencia del doblamiento de la creatinina, y posibilidad de llegar a enfermedad renal avanzada, y además redujo la proteinuria en un 35%(77). El otro estudio es el IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), que se hizo con irbesartan, que incluyo pacientes diabéticos con nefropatía (78). Los resultados de este estudio es que también hubo reducción del riesgo de duplicar la creatinina, requerir diálisis o trasplante en los pacientes intervenidos con irbesartan (78). Es importante anotar que en los análisis Post-hoc de estos estudios, se comprobó que el control de PAS (PAS <130 mmHg), fue asociado con una disminución del riesgo cardiovascular y de los eventos renales. Sin embargo, es válido anotar, que cuando las cifras de PAS son <120 mmHg, se incrementa la mortalidad y hay más riesgo cardiovascular. En el estudio UKPDS, se encontró que por cada 10 mmHg de reducción en las cifras de PAS hay una reducción del 12% del riesgo de complicaciones diabéticas, sin embargo, si la PAS baja a cifras menores de 120 mmHg, este beneficio no se ve tan claro (51). El estudio clínico controlado ABCD (Appropriate Blood Pressure in Diabetes), con la participación de 480 pacientes con diabetes tipo 2, con seguimiento a 5 años, con un grupo con control mas estricto de PA (PA lograda de 128/75 mmHg) versus otro grupo, con control menos estricto (PA lograda de 137/81mmHg), encontró una disminución en la aparición de microalbuminuria y disminución en la proteinuria en el grupo de control más estricto de PA (79). Otro estudio con otro ARA II

(Candesartan), demostró preservación de la autorregulación renal y la TFG en pacientes diabéticos tipo 2, a pesar del descenso marcado de la PA y la excreción urinaria de albumina. El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), no encontró mejoría en los resultados de desenlaces cardiovasculares con el óptimo control de la PA, sin embargo, este control óptimo de la PA, si se asoció con reducción en la albuminuria (60).

En conclusión, basados en la evidencia revisada, es claro que la reducción de las PA es importante para el manejo de los pacientes con ND. La aparición de eventos cardiovasculares y renales es más alta en los pacientes diabéticos que están con PA no controladas y estos eventos se reducen de manera importante con el control de las cifras de PA. Las actuales guías KDOQI y el JNC 8 (Eighth Joint National Committee) coinciden en recomendar una meta de PA <140/90 mmHg, para pacientes con ERC con y sin diabetes en ausencia de proteinuria, pero un valor menor a 130/80 si está presente la proteinuria. The High Blood Pressure Clinical Practice Guideline también se inclina por un valor menor a 130/80 mmHg independientemente de la proteinuria, y sugiere monitorizar la función renal ante el riesgo de deterioro, sobre todo cuando se utilizan IECAs o ARA II (52,80). La American Diabetes Association recomienda que todo paciente diabético con cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg debe ser tratado. Por ello, los IECAs/ARAs son los antihipertensivos de elección en pacientes con ERD.

Bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (Eje RAA)

La inhibición del eje RAA con distintos tipos de medicamentos (IECAs, ARA II, inhibidores directos de la renina, antagonistas mineralocorticoides) han mostrado eficacia en modelos animales en cuanto a la progresión de la ERD. En estudios en humanos, esta intervención es una terapia que ha demostrado retardar la progresión de la ERD, constituyéndose hoy en día una de las intervenciones más costo efectiva existente. La inhibición del eje RAA ha sido estudiada en los diferentes estadios clínicos de la ERD y estas intervenciones, han sido probadas con diferentes medicamentos y además se han estudiado tanto en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (81,82). El beneficio de los bloqueadores del RAA es independiente de su potencial antihipertensivo, sin embargo siempre se debe intentar utilizar la máxima dosis tolerada por el paciente y se debe evitar el uso combinado de IECAs y ARA II ya que este doble bloqueo ha mostrado un incremento en la incidencia de hipercalemia, hipotensión y lesión renal aguda (19,83,84). La meta de presión arterial puede ser menor a 140/90, sin embargo, se sugiere lograr una meta menor a 130/80 en los pacientes con albuminuria, enfermedad cardiovascular establecida o muy alto riesgo cardiovascular (29).

En pacientes macroalbuminuricos en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) la nefropatía se presentó un 20% menos en el grupo de Irbesartan comparado con el amlodipino ($p=0.006$; NNT 12) y el placebo ($p=0.02$; NNT 16) (78). De la misma forma la posibilidad de duplicar la creatinina fue 33% menor con Irbesartan que con placebo ($p=0.003$; NNT 15) y 37% menor que con amlodipino ($p<0.001$; NNT 12)(76). Hallazgos similares fueron reportados por el RENAAL (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) en el cual se redujo la posibilidad de progresar en la nefropatía (RRR 16%; NNT 28), doblar la creatinina (RRR 25%; NNT 23) o alcanzar un estado de ERC terminal (RRR 28%; NNT 17) en un seguimiento a 3.4 años (77). Análisis posteriores del estudio RENAAL han encontrado que el factor de riesgo más importante para la progresión de la ND es la magnitud de la proteinuria tanto al inicio del estudio como luego de 6 meses de tratamiento, observándose una reducción del 18% en el riesgo de un

evento cardiovascular por cada 50% de reducción en la excreción de proteínas (77). Así, la reducción de la proteinuria se convierte en un objetivo terapéutico adicional a las metas tensionales tradicionales.

Posteriormente, hay estudios de intervención en ERD en estadios más tempranos. Estos estudios sustentan los beneficios de la inhibición del eje RAA en pacientes con microalbuminuria. En el estudio IRMA2 el irbesartan tanto a la dosis de 150 como de 300 mg redujo de manera significativa el riesgo de progresión a macroalbuminuria comparado con placebo (44% y 78% de reducción de riesgo respectivamente) pero solo la dosis de 300 mg mostró una regresión estadísticamente significativa al estadio de normoalbuminuria (34% vs 21% con placebo; $p = 0.006$) (85). En el estudio DETAIL no se encuentran diferencias significativas en la TFG a los 5 años en el grupo tratado con Enalapril vs el tratado con Telmisartan(86). El estudio MARVAL muestra mayor reducción de la microalbuminuria (MA) y mayor regresión a normoalbuminuria con el valsartan en comparación a amlodipino a las 24 semanas (-29.6% vs. +17.2% y +29.9% vs. +14.5% respectivamente) (87). El estudio CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) que explora la monoterapia con un iECA y con un ARA II frente al bloqueo dual demuestra igual efectividad con el uso de las monoterapias pero la terapia dual logra mayor control de las cifras tensionales y una mayor reducción en la proteinuria (88).

En pacientes normoalbuminuricos en el estudio BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) el porcentaje de pacientes que progresó a microalbuminuria (MA) en el grupo placebo, verapamilo, trandolapril y en la combinación (Trandolapril + Verapamilo) fue de 10%, 11.9%, 6% y 5.7% respectivamente, diferencia significativa para el trandolapril y la combinación de los 2 vs placebo y verapamilo como monoterapia (89). En los grupos que recibieron el iECA (solo o en combinación) el 5.8% de los pacientes progresan a microalbuminuria en comparación con el 10.9% de los pacientes que no recibieron iECA (NNT = 20 pacientes por 3 años) (89).

El estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) también muestra a niveles similares de control de presión arterial una menor aparición de MA en DM 2 con Olmesartan que con Placebo (8,2% vs 9,8%; NNT 60 por 3 años) retrasando la aparición de esta, sin embargo, contrario a lo esperado, se reportó una mayor frecuencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió Olmesartan (90).

Buscando optimizar aún más el bloqueo del eje RAA, se llevaron a cabo varios estudios que combinaban uso de iECAs y ARA II o uno de estos dos medicamentos con Aliskireno, que es un inhibidor selectivo de la renina (lo que llamamos bloqueo dual). Hay tres estudios relevantes, que son el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint), un estudio clínico aleatorizado, con la participación de 25.620 pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, en donde se usó ramipril, telmisartan o ambos (83). Con la publicación del ONTARGET se ha cuestionado el uso del bloqueo dual en el manejo de los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular ya que en este estudio se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos renales (duplicación de creatinina, diálisis aguda, hiperpotasemia, discontinuación del tratamiento) con la combinación ramipril + telmisartan vs el uso de cualquiera de ellos como monoterapia (83). En el ONTARGET la terapia dual mostraba una tendencia no significativa hacia la mejoría de la sobrevida pero sin beneficio sobre los desenlaces renales e incluso con tendencia a peores desenlaces en los pacientes de bajo riesgo renal (83). El estudio VA NEPHRON-D (Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes), 1448 pacientes con DM tipo 2, con proteinuria, se intervinieron con losartan (100 mg día) en combinación con lisinopril 40 mg o losartan 100 mg día más placebo (91). Este estudio fue suspendido por incremento de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento combinado (83,91). El tercer estudio en mención, el ALTITUDE (Aliskiren Trial in T2DM Using Cardio-Renal Endpoints), en donde se usó como bloqueo dual del eje RAA, aliskireno con otro IECA o ARA II. Este estudio también se terminó temprano por incremento en eventos adversos sin aparente beneficio de la terapia dual (92). En resumen, la evidencia actual soporta de manera contundente el uso de agentes que bloqueen el eje RAA, para el tratamiento de pacientes con ERD. Sin embargo, cuando se hace bloqueo con mas de un agente (uso de IECAS con ARA II o inhibidor selectivo de renina), puede ser efectivo en reducir la proteinuria, pero aumentan los efectos adversos (hiperpotasemia, falla renal aguda) y además incrementan los eventos cardiovasculares, por lo que en la actualidad, su uso no está recomendado.

Un grupo de fármacos con evidencia creciente son los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), que tienen efectos antihipertensivos suprimiendo la actividad de la aldosterona, producto final de la activación del SRAA, situación que se ha relacionado con reducción de la proteinuria (1). Actualmente tenemos disponible tres medicamentos: 2 ARM esteroideos (espironolactona y eplerenone) y un ARM no esteroideo selectivo (finerenone) (93). Los ARM bloquean directamente el receptor inactivando la acción de la aldosterona y otros ligandos como (cortisol, estrés oxidativo, RAC 1, hiperglucemia) e impidiendo la respuesta genómica y no genómica de la interacción con el receptor, disminuyendo así el grado de inflamación y remodelación en el corazón y riñón (93). El metanálisis de Hou y colaboradores, encontró que la espironolactona se asoció a reducción de albuminuria, inflamación y fibrosis en pacientes con ERC (94). También, existen datos favorables con el uso de eplerenona en reducción de albuminuria en pacientes con hipertensión arterial crónica (95). No obstante, existen restricciones con el uso de estos medicamentos en pacientes con ERC y sus potenciales eventos adversos como la hiperpotasemia, lo cual limitaría el empleo de esta medicación (1). Por ello el desarrollo de nuevos ARM no esteroideos, más selectivos para el receptor mineralocorticoide como finerenona, con potentes efectos antiinflamatorios y antifibróticos, son prometedores. En los estudios Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO DKD) y Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO DKD), han demostrado reducción en la progresión de ERC y eventos cardiovasculares (96,97).

Finerenone estaría indicado en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM tipo 2 y ERD fenotipo albuminúrico clasificados de alto o muy alto riesgo cardiovascular en quienes, a pesar del uso a dosis máxima tolerable del IECA/ARAII no se logra controlar la albuminuria (93). Para el uso de finerenone hay que tener en cuenta la TFG y los niveles de potasio sérico. Se recomienda su uso con TFG mayores de 25 cc /min y con niveles de K sérico menores de 5 meq/l (93).

Enfoque basado en las guías de manejo de ERD

En los últimos años se han desarrollado guías relacionadas con DM y enfermedad renal crónica (29,52). Las guías más relevantes a nivel mundial son las guías KDIGO publicadas en el año 2020, las cuales se refieren al tratamiento de la ERD (52). Estas guías debido a la importante literatura reciente que ha venido surgiendo en los últimos meses se han actualizado y básicamente

proponen, en primera instancia que el manejo de la ERD debe ser holístico donde es importante el control del estilo de vida, modificar hábitos, reducción de peso, eliminar el sedentarismo y tabaquismo, entre otras indicaciones (52). En primera línea para el tratamiento está la metformina hasta TFG de 30 mL/minuto/1.73 m² e inhibidores de SGLT-2, los cuales pueden ser empleados hasta TFG de 20 mL/minuto/1.73 m²(52). Además en primera línea está incluido el bloqueo del SRAAldosterona y también se trazan objetivos en los cuales juega un papel importante el uso de las estatinas (29,52). En segunda línea luego del uso de iSGLT-2 y metformina en pacientes quienes se quiere mejorar el control metabólico, reducción de peso o incrementar la protección cardiorenal, se deben utilizar los agonistas GLP-1 que hayan demostrado cardioprotección y beneficios renales (dulaglutida, liraglutida y semaglutida) (29,52). También es importante resaltar que en las nuevas guías se empieza a indicar los antagonistas selectivos no esteroideos del receptor mineralocorticoide específicamente finerenone, el cual se ubica en las guías cuando el paciente con ERD tiene alto riesgo cardiovascular y a pesar del uso de IECA o ARAII no se consigue el control de la albuminuria (29,52). Recalamos que en Colombia se publicó en el año 2021, las guías colombianas de adopción para el manejo de ERD, las cuales hablan sobre tamización, diagnóstico, riesgo cardiovascular y también tratamiento (29).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La ERD constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad. La prevalencia de la Enfermedad Renal Diabética (ERD) es cada vez mayor como consecuencia del alarmante incremento en la incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). La DM es la principal causa de ERC, y la principal causa de ingreso a programas de diálisis a nivel mundial. En la patogénesis y progresión de esta condición se distinguen tres ejes fundamentales: el hemodinámico, metabólico e inflamatorio, este último con importancia y evidencia creciente. El compromiso renal es multifactorial involucrando distintos procesos estructurales, fisiológicos, hemodinámicos e inflamatorios que contribuyen a la reducción progresiva en la tasa de filtrado glomerular. La historia natural de la ERC se base hoy en día en un modelo dinámico donde hay alteraciones funcionales dadas clínicamente por la aparición de albuminuria y también por el compromiso de la función renal. Algo fundamental es que todas las personas a cargo del cuidado de los diabéticos debemos tener siempre presente el mayor riesgo cardiovascular de esta población, presente aún desde etapas iniciales del daño renal. Dentro de las estrategias para el manejo de la ERD hay cuatro puntos importantes y son: la reducción del riesgo cardiovascular, el buen control glucémico, control de la Presión arterial e Inhibición del eje RAA. Es muy importante anotar, que en general los medicamentos usados para el control glucémico en los pacientes diabéticos, además de efectuar un adecuado control glucémico, deben tener un perfil de seguridad adecuado desde el punto de vista de desenlaces cardiovasculares y minimizar el riesgo de eventos adversos como la hipoglucemia. En los últimos años ha cambiado mucho el panorama en el tratamiento de los pacientes con ERD, en donde, los medicamentos como los inhibidores de la SGLT-2, los agonistas rGLP1 y los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) como finerenone, han tomado un rol protagónico dentro del manejo de los pacientes , por su impacto a favor en los desenlaces cardiovasculares y renales.

CONCLUSION

La ERD constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad. Se han presentado diferentes avances en la fisiopatología de esta entidad y crecimiento en las intervenciones terapéuticas derivadas de este conocimiento, por lo tanto, es importante una actualización de este tópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* enero de 2021;45(1):11-26.
2. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* junio de 2018;71(6):884-95.
3. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic.* junio de 2021;26(6):491-500.
4. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
5. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* noviembre de 2021;17(11):740-50.
6. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2020 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2021 [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/erc/situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-la-hipertension-arterial-y-la-diabetes-mellitus-en-colombia-2020/>
7. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* abril de 2022;12(1):7-11.
8. Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 4 de agosto de 2022;23(15):8668.
9. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* mayo de 2021;17(5):319-34.

10. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. agosto de 2018;117(8):662-75.
11. Dreyer G, Hull S, Aitken Z, Chesser A, Yaqoob MM. The effect of ethnicity on the prevalence of diabetes and associated chronic kidney disease. *QJM Mon J Assoc Physicians*. abril de 2009;102(4):261-9.
12. Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol JASN*. noviembre de 2003;14(11):2902-7.
13. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. noviembre de 2007;2(6):1306-16.
14. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 1989;320(18):1161-5.
15. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. julio de 1990;33(7):438-43.
16. Ricciardi CA, Gnudi L. Kidney disease in diabetes: From mechanisms to clinical presentation and treatment strategies. *Metabolism*. noviembre de 2021;124:154890.
17. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. junio de 2005;54(6):1615-25.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 13 de diciembre de 2001;414(6865):813-20.
19. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, García J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol*. 2006;26(6):562-70.
20. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. agosto de 2018;117(8):662-75.
21. De Vriese AS, Stoenoiu MS, Elger M, Devuyst O, Vanholder R, Kriz W, et al. Diabetes-induced microvascular dysfunction in the hydronephrotic kidney: Role of nitric oxide. *Kidney Int*. 1 de julio de 2001;60(1):202-10.
22. Jung SW, Moon JY. The role of inflammation in diabetic kidney disease. *Korean J Intern Med*. julio de 2021;36(4):753-66.
23. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. abril de 2020;16(4):206-22.
24. Woroniecka KI, Park ASD, Mohtat D, Thomas DB, Pullman JM, Susztak K. Transcriptome

- analysis of human diabetic kidney disease. *Diabetes*. septiembre de 2011;60(9):2354-69.
25. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. abril de 2010;21(4):556-63.
 26. Misra PS, Szeto SG, Krizova A, Gilbert RE, Yuen DA. Renal histology in diabetic nephropathy predicts progression to end-stage kidney disease but not the rate of renal function decline. *BMC Nephrol*. 18 de julio de 2020;21(1):285.
 27. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol*. agosto de 2002;33(8):826-35.
 28. Chang CS, Yang AH, Chang CH. Nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic nephropathy without overt diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. octubre de 2005;64(4):300-4.
 29. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol [Internet]*. 27 de mayo de 2021 [citado 28 de junio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
 30. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Mirijello A, Ceriello A, Guida P, et al. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr*. 2 de febrero de 2018;18(1):38.
 31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 23 de mayo de 2015;385(9982):2047-56.
 32. Jaimes EA, Zhou MS, Siddiqui M, Rezonzew G, Tian R, Seshan SV, et al. Nicotine, smoking, podocytes, and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de marzo de 2021;320(3):F442-53.
 33. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 25 de noviembre de 2010;10:731.
 34. Kussman MJ, Goldstein H, Gleason RE. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA*. 18 de octubre de 1976;236(16):1861-3.
 35. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. mayo de 1983;32 Suppl 2:64-78.
 36. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Perneta Santos M, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. octubre de 2016;36(5):503-9.
 37. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, Sánchez de la Nieta MD, et al. How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *J Clin Med*. 5 de junio de 2021;10(11):2505.

38. Cordero-Pérez P, Sánchez-Martínez C, García-Hernández PA, Saucedo AL. Metabolomics of the diabetic nephropathy: behind the fingerprint of development and progression indicators. *Nefrologia*. diciembre de 2020;40(6):585-96.
39. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int*. 2021;2021:1497449.
40. Tye SC, Denig P, Heerspink HJL. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 22 de junio de 2021;36(Suppl 2):3-9.
41. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes--new concepts. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. octubre de 2008;23(10):3047-9.
42. Rico Fontalvo JE, Rico Fontalvo JE. Enfermedad renal diabética: de cara a la prevención, diagnóstico e intervención temprana. *Rev Colomb Nefrol*. diciembre de 2020;7(2):15-6.
43. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
44. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-52.
45. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
46. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mayo de 2017;5(5):391-402.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2117-28.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016;375(4):311-22.
49. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. mayo de 2010;33(5):1090-6.
50. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. febrero de 1987;10(1):1-19.
51. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight

patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 de septiembre de 1998;352(9131):854-65.

52. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C, Brosius FC, Mauer M, Molitch M, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* abril de 2022;79(4):457-79.

53. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* noviembre de 2012;60(5):850-86.

54. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 de septiembre de 1993;329(14):977-86.

55. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 de diciembre de 2011;365(25):2366-76.

56. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 de septiembre de 1998;352(9131):837-53.

57. van Steen SC, Woodward M, Chalmers J, Li Q, Marre M, Cooper ME, et al. Haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia.* abril de 2018;61(4):780-9.

58. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008;358(24):2545-59.

59. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 8 de enero de 2009;360(2):129-39.

60. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 7 de agosto de 2010;376(9739):419-30.

61. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008;358(24):2560-72.

62. Guidance for Industry. *Diabetes Mellit.* 2008;8.

63. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Luxi N, Siligato R, Santoro D, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *Int J Mol Sci.* 1 de mayo de 2021;22(9):4824.

64. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative

Review. *Kidney Med.* diciembre de 2021;3(6):1065-73.

65. Fontalvo JER, Arnedo RD, Raad M, Pájaro N, Guerrero JC, Oviedo AV, et al. Agonistas del receptor Glp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. *Arch Med.* 2021;17(2):2.
66. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1834-44.
67. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 13 de julio de 2019;394(10193):121-30.
68. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 de julio de 2016;375(4):323-34.
69. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
70. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
71. Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM, Mahaffey KW. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.* abril de 2020;22 Suppl 1:46-54.
72. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 de octubre de 2020;383(15):1436-46.
73. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 23 de junio de 2022;37(7):1317-29.
74. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation.* 2 de enero de 2018;137(1):88-90.
75. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Design of DEVOTE (Trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events)—DEVOTE 1. *Am Heart J.* 2016;179:175-83.
76. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet Lond Engl.* 28

de mayo de 1983;1(8335):1175-9.

77. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 20 de septiembre de 2001;345(12):861-9.

78. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 de septiembre de 2001;345(12):870-8.

79. Villarosa IP, Bakris GL. The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. *J Hum Hypertens*. septiembre de 1998;12(9):653-5.

80. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 5 de febrero de 2014;311(5):507-20.

81. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. enero de 2004;21(1):18-25.

82. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 9 de octubre de 2004;329(7470):828.

83. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 10 de abril de 2008;358(15):1547-59.

84. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. noviembre de 1999;10(11):2382-91.

85. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 de septiembre de 2001;345(12):870-8.

86. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol*. abril de 2005;42 Suppl 1:S42-49.

87. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 6 de agosto de 2002;106(6):672-8.

88. Knudsen ST, Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, et al. Pulse pressure lowering effect of dual blockade with candesartan and lisinopril vs. high-dose ACE inhibition in hypertensive type 2 diabetic subjects: a CALM II study post-hoc analysis. *Am J Hypertens*. febrero de 2008;21(2):172-6.

89. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 4 de noviembre de 2004;351(19):1941-51.
90. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*. febrero de 2006;24(2):403-8.
91. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 de diciembre de 2015;10(12):2159-69.
92. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 6 de diciembre de 2012;367(23):2204-13.
93. Arnedo RD, Fontalvo JER, Salcedo NA, Alfaro M, Torrejano DN, Blanco MC, et al. Finerenone y su papel en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Arch Med*. 2022;18(1):5.
94. Hou J, Xiong W, Cao L, Wen X, Li A. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther*. septiembre de 2015;37(9):2086-2103.e10.
95. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 15 de abril de 2004;93(8):990-6.
96. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2219-29.
97. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 de diciembre de 2021;385(24):2252-63.