



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

NEFROPATÍA DIABÉTICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

AMBULUDI FAREZ CRISTHIAN EDUARDO  
MÉDICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

NEFROPATÍA DIABÉTICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

AMBULUDI FAREZ CRISTHIAN EDUARDO  
MÉDICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

NEFROPATÍA DIABÉTICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

AMBULUDI FAREZ CRISTHIAN EDUARDO  
MÉDICO

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO

MACHALA, 16 DE JUNIO DE 2023

MACHALA  
16 de junio de 2023

# NEFROPATIA DIABETICA: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

*por* Cristhian Eduardo Ambuludi Farez

---

**Fecha de entrega:** 09-jun-2023 02:45a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2112271214

**Nombre del archivo:** NEFROPATIA\_DIABETICA\_-TURNITIN.docx (48.43K)

**Total de palabras:** 4351

**Total de caracteres:** 23505

## **CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL**

El que suscribe, AMBULUDI FAREZ CRISTHIAN EDUARDO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Nefropatía diabética: diagnóstico y tratamiento., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 16 de junio de 2023



**AMBULUDI FAREZ CRISTHIAN EDUARDO**  
0704983030

## RESUMEN

**Introducción:** la nefropatía diabética es una de las complicaciones primordiales de la diabetes mellitus tipo 2, afectando a la calidad de vida del paciente. La hiperglicemia crónica e hipertensión arterial son condiciones que están involucradas en la patogenia del daño anatómico de las nefronas afectando en primera instancia el mensajero de la nefrona para luego tornarse el daño de manera más difusa, la cual se relaciona con las etapas clínicas de Mogensen y que a lo largo de los años se manifiesta como insuficiencia renal terminal. El indicador de daño renal más precoz en los pacientes diabéticos es la microalbuminuria y en esta etapa se debe hacer más énfasis en practicar las intervenciones dietéticas, control adecuada de la glucosa, niveles de presión arterial en metas terapéuticas y la utilización de diversos fármacos los cuales ayudan a prevenir el desarrollo o la progresión de la injuria renal. **Objetivo:** analizar el abordaje diagnóstico y el adecuado tratamiento en el deterioro de la función renal a causa de la diabetes mellitus mediante la revisión de artículos científicos actualizados para su complemento en la práctica médica. **Metodología:** se trata de un estudio tipo descriptivo no experimental de corte transversal, mediante el análisis de la historia clínica. **Conclusiones:** los tratamientos innovadores como los SGLT2, agonista GLP-1, Finerenona, tienen evidencia sólida de ayudar a disminuir los riesgos cardiovasculares, reducir el desarrollo de nefropatía diabética y enlentecer su evolución hacia una enfermedad renal terminal.

**Palabras claves:** Nefropatía terminal - Tasa de Filtración Glomerular – Albuminuria - Diabetes Mellitus

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic nephropathy is one of the main complications of type 2 diabetes mellitus, affecting the patient's quality of life. Chronic hyperglycemia and arterial hypertension are conditions that are involved in the pathogenesis of the anatomical damage of the nephrons, first affecting the nephron's mesangium and then the damage becomes more diffuse, which is related to the clinical stages of Mogensen and over the years manifests as end-stage renal failure. The earliest indicator of renal damage in diabetic patients is microalbuminuria and at this stage more emphasis should be placed on practicing dietary interventions, adequate glucose control, blood pressure levels at therapeutic goals and the use of various drugs which help prevent the development or progression of renal injury. **Objective:** to analyze the diagnostic approach and the adequate treatment in the deterioration of renal function due to diabetes mellitus by reviewing updated scientific articles for its complement in medical practice. **Methodology:** this is a descriptive, non-experimental, cross-sectional, descriptive study by analyzing the clinical history. **Conclusions:** innovative treatments such as SGLT2, GLP-1 agonist, Finerenone, have solid evidence of helping to reduce cardiovascular risks, reduce the development of diabetic nephropathy and slow its evolution towards end-stage renal disease.

**Key words:** End-stage renal disease - Glomerular Filtration Rate - Albuminuria - Diabetes Mellitus.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
Desarrollo .....	6
Clasificación de Mongenssen.....	6
Clasificación anatomopatológica de la nefropatía diabética.....	7
Enfermedad Renal Cronica (ERC) .....	8
Estadaje de la enfermedad crónica.....	8
Diagnóstico .....	9
- Tratamiento no Farmacológico .....	10
- Metformina .....	12
- Inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa II .....	13
- Agonistas Del Receptor Del Péptido Similar Al Glucagón 1 (AR-GLP-1) .....	14
- Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRA) .....	15
- Bloqueo Del Sistema Renina Angiotensina - Aldosterona .....	15
Conclusiones .....	17
Bibliografías .....	18



## INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es una complicación microvascular que se desarrolla en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 que a menudo evoluciona hasta la aparición de la enfermedad renal crónica (1).

La enfermedad renal crónica es un dilema de gran importancia a nivel global debido a su morbimortalidad elevada, además se puede empeorar con el progreso de la enfermedad y de tal manera llevar a estadio final de la lesión renal (1).

La diabetes mellitus se considera como el principal factor de riesgo modificable que dirige a la patología renal crónica, favoreciendo su instauración o la progresión de la misma. Supone múltiples complicaciones tanto hemodinámicas como metabólicas, siendo los riñones los órganos más afectados, además da lugar a alteraciones en la anatomía renal lo que lleva a la aglutinación de los desechos finales, causando nefropatía diabética (1).

Habitualmente a la enfermedad renal diabética se estimaba que pasaba por una secuencia de etapas de manera secuencial, que se inicia con la hiperfiltración e hipertrofia glomerular, para posteriormente desarrollar albuminuria que acabará en una degeneración de la función renal. Actualmente la nefropatía diabética hace alusión a la lesión microangiopática causada por la diabetes mellitus que compromete el glomérulo, desencadenando proteinuria persistente, hipertensión arterial y disminución progresiva de la filtración glomerular (1).

Se sabe que la nefropatía diabética es una manifestación propia de los pacientes que comienza en edades tempranas, se estima que del 30 al 40% desarrollan insuficiencia renal en el lapso de 20 años y que a la vez se considera como la causa más frecuente de mortalidad en los diabéticos no insulino dependientes (2).

Actualmente la enfermedad renal crónica por diabetes es la principal razón del inicio del tratamiento renal sustitutivo, corresponde al 20 – 40% de los pacientes diabéticos, sobrepasa 40 veces la mortalidad en comparación con la población en general. Desde los primeros estadios se evidencia un incremento en la mortalidad cuando la función renal disminuye progresivamente, de la misma manera con frecuencia presenta hipertensión arterial y retinopatía diabética (2).

La microalbuminuria, es la primera manifestación de la aparición de la nefropatía, pero no constituye un factor de predicción de la misma dado que puede alterarse por diversos factores (2).

El propósito de este trabajo investigativo es Describir el abordaje diagnóstico y el adecuado tratamiento en el deterioro de la función renal a causa de la diabetes mellitus mediante la revisión de artículos científicos actualizados para su complemento en la práctica médica.

El objetivo universal en el tratamiento de esta patología es inicialmente prevenir la aparición de la albuminuria patológica, así como de evitar el progreso a una nefropatía establecida aplazando la evolución a un estadio terminal (2).

## Desarrollo

La nefropatía diabética (ND) es el conjunto de lesiones que se dan a nivel de los riñones a causa de la glucosa excesiva en sangre, lo que produce toxicidad a la nefrona, de esta manera afecta a la filtración del glomérulo y da como consecuencia la aparición de patologías como la proteinuria nefrótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica (3).

El desarrollo de la ND antiguamente se lo explicaba como el resultado entre la relación de factores hemodinámicos y metabólicos, sin embargo, actualmente intervienen diversos elementos que son determinantes para causa daño renal, como son los factores de susceptibilidad donde incluye el género, la raza, edad y la genética, así como factores de progresión que hacen mención a la dieta, comorbilidad, y el componente que da inicio a este proceso que es la hiperglucemia (3).

### Clasificación de Mongenssen.

Los pacientes con ND es de gran utilidad clasificarlos acorde a la fase evolutiva de la patología, de esta manera podemos determinar la estrategia terapéutica más precisa para cada caso, por lo que la nefropatía diabética se divide en cinco estadios según la clasificación de Mongenssen (4).

- **El estadio I (hipertrofia e hiperfiltración glomerular)**, los riñones tienen un tamaño normal o suelen estar aumentados, TFG es normal o ligeramente aumentada >150 ml/min y no existe microalbuminuria ni hipertensión arterial (4)
- **El estadio II (lesiones estructurales con EUA normal)**, la albúmina se encuentra dentro de los rangos normales, se caracteriza por presentar a nivel histológico engrosamiento de la membrana basal glomerular con proliferación mensagial, TFG normal, suele ser una etapa silente (4)
- **El estadio III (etapa de nefropatía incipiente o de microalbuminuria)**, aparece luego de 5 a 15 años de haberse instaurado la diabetes, es el primer signo clínico de daño glomerular, van apareciendo lesiones estructurales, pero con filtrado glomerular conservado al inicio, sin embargo, al final declinan el filtrado, se caracteriza por presentar microalbuminuria, además existe relación importante entre la tensión arterial y el aumento del daño estructural, si no se detiene el progreso aumentará entre

el 3 al 4% anual la presión arterial por lo que puede presentarse hipertensión arterial (4).

- **El estadio IV (nefropatía diabética manifiesta)**, en esta etapa se destaca la proteinuria persistente > 300 mg/día (macroalbuminuria). Al inicio el FG está en valores normales o elevado que cursa con creatinina normal, si este no se irá disminuyendo el filtrado > 1ml/min cada mes. La reducción del FG se explica debido a que hay mayor obstrucción del glomérulo y aumento del grosor de la membrana basal. La hipertensión arterial es sostenida y va en aumento con el tiempo al disminuir la filtración glomerular. Con frecuencia se asocia con la retinopatía severa, neuropatías y vasculopatías (4).

- **El estadio V (etapa terminal)**, en este estadio se destaca el declive del filtrado del glomérulo hasta llegar a la insuficiencia renal terminal, tensión arterial elevada con renina disminuida, disminución de la proteinuria. De acorde como va disminuyendo la función renal va apareciendo la clínica típica de la uremia como letargo, náuseas, vómitos, prurito, disnea por acidosis, edema y en ocasiones, convulsiones y coma (4).

## **Clasificación anatomopatológica de la nefropatía diabética**

### **1. Clasificación glomerular de la nefropatía diabética de Tervaert**

- **Clase I.** Cambios moderados o inespecíficos a la microscopía de luz, con aumento del grosor de la membrana basal del glomérulo que es comprobada por microscopía electrónica. En esta categoría pertenecen aquellas biopsias que no poseen criterios para poderlas clasificarlas en las otras categorías. La membrana basal del glomérulo es > 395 nm en las mujeres mientras que en los varones mide > 430 nm (5).

- **Clase IIa.** Expansión moderada del mensagio. Se encuentran las biopsias que no cumplen con los criterios de las clases III o IV. La expansión del mensagio es moderada correspondiendo hasta un 25% más en comparación con el mensagio normal (5).

- **Clase IIb.** Expansión severa del mensagio glomerular. Sin criterios para colocarlos en las clases III o IV. Existe una expansión mesangial severa que abarca más del 25% del mesangio estudiado (5).

- **Clase III.** Se evidencia esclerosis nodular. Se puede observar como mínimo una lesión de Kimmelstiel-Wilson (5).
- **Clase IV.** Glomeruloesclerosis diabética avanzada Existe esclerosis del glomérulo total en más del 50% de los glomérulos, que se acompaña de lesiones catalogadas en las clases I, II y III (5).

### **Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

La eERC se detalla como la pérdida de manera sucesiva, irreversible y permanente de la tasa de FG que se ha ido instaurando a lo largo del tiempo y se la expresa como una disminución del filtrado glomerular  $> 60 \text{ ml min}/1.73 \text{ m}^2$ . (5).

Otra definición abarca la presencia de daño a nivel renal que persista por más de 3 meses que puede ser secundario a la disminución lenta, progresiva e irreversible de las nefronas llevando a la incapacidad renal de realizar las funciones de depuración, excreción, reguladora y endocrino metabólicas (5).

La evolución de la ERC se distribuye en cinco estadios o categorías acorde a la filtración renal y en 3 estadios relacionados con la excreción de albúmina por la orina (5).

### **Estadaje de la enfermedad crónica**

- **Grado I**, la filtración glomerular se encuentra normal o  $> 90 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . La función renal tiene un daño leve pero no lo suficiente para causar síntomas o signos (5).
- **Grado II**, significa que la filtración glomerular ha caído a entre 60 y 89 y la persona tiene un daño renal leve (5).
- **Grado III**, la filtración glomerular se encuentra entre 30 a 59  $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ , se acompaña de diversos cambios como incremento de los azoados sanguíneos, hipertensión, anemia, exámenes de sangre alterados como hiperuricemia e hiperlipidemia y reducción de la concentración urinaria (5).

Cuando el paciente se ubica en esta categoría, los signos clínicos que se establecen indican vulnerabilidad renal, por lo que todos los pacientes deben tener una

evaluación renal, para recibir terapia adecuada encaminado a prevenir las complicaciones (5).

- **Grado IV:** la tasa de filtración glomerular se localiza entre 15 a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, en esta fase las manifestaciones clínicas que se presentaron en el estadio III se intensifican por ejemplo la anemia se vuelve intensa refractaria, hipertensión acentuada, puede aparecer acidosis metabólicas, alteraciones a nivel digestiva, circulatoria y neurológicas. Adicionalmente a la instauración del tratamiento específico se debe valorar la preparación del paciente para la terapia de reemplazo renal (6).

- **Grado V:** el filtrado glomerular disminuye < de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, en este escalón se evidencia osteodistrofia renal, trastornos del sistema endocrino y de la piel que se suman a las alteraciones de las demás categorías (6).

## **Diagnóstico**

Para llegar al diagnóstico primero se requiere que el paciente tenga como antecedente diabetes mellitus y que se establezca la evolución de la patología renal que se evidencia por medio de dos parámetros, la TFG y la albuminuria. (7).

Tradicionalmente el examen estándar para determinar la albuminuria como marcador de injuria renal había sido medir la excreción de albúmina urinaria en 24 horas. En la actual se usa con más frecuencia la correlación albúmina / creatinina en un examen de orina aleatoria, donde el rango menor a 30 mg/g se considera como normal o levemente aumentada, valores entre 30 a 300 se clasifica como proteinuria moderadamente aumentada y >300 mg severamente aumentada. Debe ser comprobada con el resultado anormal en al menos 2 de 3 muestras en un rango de tiempo de 3 a 6 meses, ya que escenarios fisiológicos como el ejercicio intenso, hidratación inadecuada o ciertas patologías como infecciones del tracto urinaria pueden alterar de manera transitoria los valores. (7).

El monitoreo de la albuminuria en los pacientes diagnosticados con diabetes tipo II se recomienda al inicio del diagnóstico y a los 5 años del diagnóstico en pacientes diabéticos diabetes tipo 1, realizándose mediciones de los niveles anualmente. (7).

La TFG es otro parámetro importante con el propósito de detectar daño renal, debe ser calculadas con fórmulas validadas en base a la creatinina sérica, tenemos a la ecuación del grupo CKD-EPI y la MDRD, se considera patológicos cuando la filtración glomerular es  $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , se requiere de dos mediciones con intervalo de 3 meses (8).

Se ha realizado varios estudios que refieren que la tasa de filtración del glomerulo y albumina en orina no toman en cuenta de forma directa el daño renal, además la sensibilidad a las alteraciones de la funcionalidad renal es baja. Dichos ensayos han estudiado diversos marcadores urinarios que tienen relación con la evolución de la nefropatía diabética, por ejemplo, la cistatina C, NGAL, KIM1, angiotensinógeno, periostina y MCP1. La filtración del primer marcador mencionado se da en el glomérulo y reabsorber se lleva a cabo en el túbulo renal proximal, en cuanto al NGAL, que se encuentra en la zona que tapiza el túbulo renal nos indicará daño de tipo inflamatorio, en cambio KIM1 se evidencia en el túbulo proximal y nos da a conocer la existencia de daño intersticial a nivel tubular, el angiotensinogeno es un indicador rápido del accionamiento del SRAA. Existe además un marcador que se muestra elevado antes de que en los laboratorios se evidencia una cantidad de albumina en sangre masiva. La quimiosina MCP1 promueve la acumulación de los macrófagos y tiene relación con el daño tubulo intersticial de la nefropatía diabética. (8).

## **Tratamiento**

### **- Tratamiento no Farmacológico.**

Actualmente las guías KDIGO sugieren que el enfoque sea global, iniciándose con promocionar hábitos saludables, basándose en dieta adecuada, realización de actividad física, remoción del hábito tabáquico y un adecuado peso. El tabaco es la razón primordial de mortandad en todo el mundo y además causante de un alto riesgo del inicio de la enfermedad renal crónica. Recientemente estudios han establecido que existe una fuerte relación entre ser fumador pasivo y el desarrollo de la nefropatía diabética (9).

Los ejercicios de manera continua mejoran la homeostasis de la glucosa, además mitigan el estrés oxidativo, mejora la función endotelial atenuar la inflamación y el RAAS Se considera como una estrategia fundamental para obtener las metas terapéuticas en el control metabólico y así disminuir las alteraciones que se asocia con la diabetes mellitus. (9).

KDIGO recomienda que las rutinas de ejercicio sean con una intensidad moderada, regulares y que duren mínimo 2 horas con 30 minutos por semana, evitando la falta de esfuerzo físico por 2 días consecutivos, es ideal emplear ejercicios tanto de fuerza como aerobios en los pacientes diabéticos tipo II (9).

La Nutrition Kidney Foundation- KDOQI (NKF-KDOQI) recomienda que la dieta adecuada comprende la ingesta de calorías entre 30 a 35 kcal/kg al día con predominio en comidas como los cereales integrales, fibratos, verduras y disminuyendo el consumo de azúcares procesados. El sodio se debe ingerir en una cantidad de 1,5 a 2,3 gramos al día, aunque la porción adecuada de grasas no está bien establecidas en la ERD, se recomienda el consumo de grasa trans y saturadas en cantidades de 1.2 g/kg/día. Las proteínas se sugiere el consumo de 0.8 gr/kg/día en pacientes que no se realizan diálisis, sin embargo, en pacientes con tratamiento sustitutivo renal requieren la ingesta de 1.0 a 1.2 gr/kg/día (10).

El control de la glucosa tiene un papel principal en la prevención de la enfermedad renal crónica. El ensayo ADVANCE demostró que el control estricto de la glucemia reduce la aparición de la microalbuminuria y macroalbuminuria (11).

Las guías ADA indican que la meta de control de la glucosa debe ser individualizada para cada paciente de acuerdo al estado del mismo, la edad, comorbilidades y la expectativa de vida. En los pacientes jóvenes sin comorbilidades y con buena esperanza de vida se recomienda que el control glicémico sea más estricto con una HbA1c < 6.5%, mientras que los pacientes adultos mayores con enfermedades crónicas de base, con complicaciones macro y microvasculares se sugiere que la meta de la HbA1C sea < 8% (11).

Las guías de KDIGO recomiendan que la meta de la HbA1c en los pacientes diabéticos sea < 7% con la finalidad de reducir y enlentecer la progresión de las consecuencias a nivel microvascular, además, manifiestan que los pacientes con diabetes mellitus poseen riesgo elevado de causar hipoglucemia las metas de HbA1c oscilan entre el 7% al 8% (11).



## **- Tratamiento Farmacológico**

Actualmente la terapia de primera línea que se utiliza en la enfermedad renal diabética está conformada por la Metformina que se asocia a un inhibidor del cotransportador sodio glucosa 2, (SGLT2i), en conjunto tienen un gran impacto tanto en el control metabólico como prevenir las modificaciones renales y cardiovasculares, cuando existan contraindicaciones para el uso de estos fármacos de elección o no se obtengan las metas terapéuticas establecidas, se deberá seleccionar otros hipoglucemiantes teniendo en cuenta varios factores como son la disponibilidad local de los fármacos, costos, comorbilidades de base, estadio de la filtración glomerular, entre otros. Los AR GLPI son los de preferencia que se utilizan como alternativas avalados por la evidencia actual sobre los beneficios en la ND (9).

### **- Metformina**

Este fármaco se encarga de sensibilizar a la insulina, reduce la resistencia y los niveles en sangre. La forma en que ejerce su acción es reducir la producción de la glucosa a nivel del hígado inhibiendo gluconeogénesis, debido a procesos enzimáticos y a la disminución de la captación de los sustratos que son necesarios (12).

Pertenece a la familia de las biguanidas se considera fármaco de primera elección en los diabéticos, existen estudios y ensayos que demuestran atenuar la nefropatía diabética ya que interviene en mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo y fibrosis. También se relaciona con disminuir la mortalidad, la aparición de las enfermedades cardiovasculares y la progresión hacia una insuficiencia renal terminal, hay que tener en cuenta que al usar este fármaco se debe tener un monitoreo regular ya que existe un riesgo alto de acidosis láctica (9).

Las guías KDIGO recomiendan el uso de la Metformina para tratar a pacientes diabéticos con ERD con una filtración  $> 30$  ml /min. La dosis completa se indica cuando la TFG es  $> 60$  ml/ min y se deberá efectuar vigilancia de cómo están funcionando los riñones cada año como mínimo, cuando la filtración glomerular está entre  $45 - 59$  ml/min la dosis se deberá ajustar de acuerdo al estado de cada paciente y en ellos se recomiendan el control renal cada 3 a 6 meses, sin embargo, si la TFG cae  $< 30$  ml/min no se debe indicar la Metformina. Independientemente de la filtración glomerular todo paciente que use Metformina de manera prolongada, es decir más de 4 años se debe realizar controles de

las concentraciones de B12 por la gran probabilidad de desarrollar deficiencia de cobalamina (9).

#### **- Inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa II**

Los receptores se encuentran en el tracto gastrointestinal mayoritariamente, aunque también se localizan en el segmento S3 del túbulo renal proximal (13).

Los SGLT2i impiden la reabsorción de la glucosa filtrada en los túbulos renales, desencadenando glucosuria, provocando que las concentraciones de azúcar en plasma disminuyan. Independientemente de sus efectos hipoglucemiantes, poseen efectos nefroprotectores y reducen el riesgo cardiovascular. No está bien definido el mecanismo por el que ejerce la acción para producir estos efectos, se tiene una hipótesis en la que se tiene como objetivo que el sodio urinario se excrete, debido a que inhibe la acción de reabsorber el sodio y la glucosa a nivel del túbulo renal proximal. Al inhibir la reabsorción aumenta las concentraciones de sodio a nivel de la mácula densa, esto activa la retroalimentación túbulo glomerular conduciendo a una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y disminución de la presión intraglomerular (13).

Los efectos adversos que aparecen con la administración de los SGLT2i son múltiples, siendo las patologías urogenitales las más comunes, seguida por las infecciones micóticas genitales con mayor predominio en las fases tempranas del tratamiento, la cetoacidosis normo glucemia puede aparecer en menor frecuencia por lo que se debe indicar a los pacientes que eviten las dietas cetogénicas, así como suspender los fármacos cuando estén cursando con alguna enfermedad aguda o antes de una cirugía, para reducir los riesgos que se puedan presentar (9).

En el estudio CREDENCE (Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego), se comparó el fármaco canaglifozina vs el placebo donde se eligieron 4401 pacientes con diabetes mellitus tipos, albuminuria (300 – 5000 mg/g) y enfermedad renal con una tasa de filtración glomerular  $> 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y una relación albúmina/creatinina con media de 927 mg/g. El SGLT2I evidenció una reducción del 43% del riesgo de aumentar al doble la creatinina basal sérica, la enfermedad renal terminal y la mortalidad por patología renal (9).

El estudio DAPA-CKD (Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego) incorporó pacientes con ERC no diabética con tasa de filtración glomerular entre 25 a 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y albuminuria. La dapagliflozina redujo en un 44% el desenlace renal compuesto, es decir elevación de la creatinina sérica, desarrollo de la enfermedad renal terminal (9).

En base de los resultados obtenidos, avala actualmente la utilización de canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina como mediador en la prevención del riesgo cardiovascular y agente nefroprotector del desarrollo de la enfermedad renal diabético, se recomienda su uso con una TFG > 20 ml/min/1.73 y las guías KDIGO del 2022 han sugerido esta familia de fármacos como terapia de primera línea (9).

#### - **Agonistas Del Receptor Del Péptido Similar Al Glucagón 1 (AR-GLP-1)**

La incretina son hormonas que actúan estimulando la secreción de insulina como respuesta a la ingestión de alimentos, también actúan a nivel del sistema nervioso central promoviendo la saciedad, esto provoca la disminución de la ingesta de alimentos y por ende favorecerá a la reducción de peso del paciente (14).

Tienen gran potencial para prevenir la nefropatía diabética, aunque cabe mencionar que no todos los fármacos de esta familia tienen ese efecto por ejemplo los análogos incretina miméticos de exenatide como el exenatide/lixisenatide no hay evidencia que demuestre efecto cardioprotector, mientras que la liraglutida, dulaglutida y semaglutida demostraron beneficios (9).

En los ensayos clínicos LEADER y SUSTAIN-6, se utilizaron el medicamento liraglutida y la semaglutida con resultados que evidenciaban una tasa baja de aparición de eventos cardiovasculares importantes o incluso la muerte. REWIND el ensayo donde se empleó la dulaglutida vs placebo donde fueron 9901 partícipes, de los cuales el 31% padecían de enfermedades cardiovasculares establecidas, demostrando la dulglutida una disminución de los 3P-MACE (combinación de infarto al miocardio, ACV y mortalidad debido a etiología cardiovasculares) en alrededor del 12% fundamentalmente por la reducción de la albuminuria. (9).

Los efectos favorables a nivel cardiovascular y renal que otorgan los fármacos AR-GLP1 podrían tener relación con sus efectos directos sobre la tensión arterial, la glucemia y el

peso corporal, además optimizan la disfunción endotelial y la inflamación. En la actualidad se indica en pacientes con diabetes tipo II que no alcancen las metas establecidas en el control de la glucosa o que persista la albuminuria a pesar de recibir tratamiento de primera línea, otra indicación es cuando el paciente tiene contraindicaciones para recibir los fármacos de elección. Se sugiere que el tratamiento prolongado con estos fármacos, se inicie con dosis bajas y que se vaya aumentando escalonadamente la dosis con el fin de evitar la intolerancia gastrointestinal (9).

#### **- Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRA)**

Actualmente es una de las terapias prometedoras, se trata de un ARM no esteroideo denominado Finerenone, el único fármaco de este grupo que en dos estudios pivótales se evidencia beneficios cardiovasculares y renales, se debe tener precaución debido al riesgo de desarrollar hiperpostasemia. La hiperkalemia puede ser tratada retirando el fármaco por 72 horas que corresponde a la vida media corta de acción y si no mejora se deberá buscar nuevas estrategias (9).

En el estudio FIDELIO-DKD mostró resultados positivos, logrando el objetivo principal (reducción sostenida de al menos el 40% de la TFG o la mortalidad por causa renal), 17.8% de los pacientes en comparación con el 2.1% en los que se utilizó el placebo (9).

En el estudio FIGARO-DKD, la terapéutica con finerenone demostró buenos resultados cardiovasculares con respecto al placebo en pacientes diabéticos tipo II con enfermedad renal crónica Grado II - IV con albuminuria moderadamente elevada o enfermedad renal crónica Grado I-II con albuminuria severamente elevada. Por esta razón es una elemental opción terapéutica en la nefropatía diabética, se recomienda su utilización cuando el paciente a pesar de estar recibiendo un IECA o ARAII, persiste la albuminuria y que poseen un potasio en rangos normales (9).

#### **- Bloqueo Del Sistema Renina Angiotensina - Aldosterona**

Es primordial la estrategia del bloqueo del SRAA para disminuir el progreso de la enfermedad renal diabética, este beneficio que brinda es independiente al efecto que ejerce sobre la tensión arterial. Los fármacos inhibidores del SRAA mejoran el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis inducida por la angiotensina (15).

Los IECA y los ARA II son los dos grupos farmacológicos que tienen mayor evidencia de los beneficios que se hallaron en distintos ensayos clínicos aleatorizados, donde se demostró la disminución del riesgo de la elevación de la creatinina sérica y de la mortalidad (15).

El grupo de investigación de ensayos de control y complicaciones de la diabetes (DCCT), utilizó el captopril en pacientes diabéticos tipo I con niveles elevados de albuminuria dando como resultado la reducción de los niveles de creatinina sérica en un 48% a lo largo de 3 años (9).

En los ensayos RENAAL se empleó el uso de la losartan mientras que en el estudio IDNT se utilizó el irbesartan, teniendo evidencia clara de la disminución importante en el desenlace de las 3P-MACE en un 16 a 20% durante 3 años (9).

La combinación de IECA más ARA II no se recomienda ya que en estudios realizados como el ONTARGET que se utilizó telmisartan y ramipril, demostró que produce reducción de la tensión arterial y de la albuminuria, sin embargo, como terapia prolongada tiene gran probabilidad de causar efectos secundarios, por ejemplo, la hiperpotasemia e hipotensión (9).

## **Conclusiones**

La enfermedad renal diabética es una complicación de la microvasculatura que lleva a un elevado riesgo cardiovascular y tiene gran impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes diabéticos. Su prevalencia está en aumento debido al ascenso progresivo de los casos de diabetes mellitus. La ERD se establece como una patología con mecanismos fisiopatológicos diversos y dinámicos que van siguiendo una secuencia, pero en muchas ocasiones este progreso no es lineal, siendo importante los marcadores de daño renal los que definen la aparición de la enfermedad como son la filtración glomerular y la excreción urinaria de albumina.

Las terapéuticas actuales son capaces de enlentecer el progreso de la enfermedad, pero no frenarlo por completo, es importante delimitar pautas individualizada para cada paciente de acorde a su perfil y comorbilidades comenzando por modificar los estilos de vida, instaurando terapias de primera línea hasta intervenciones guiadas a objetivos específicos, teniendo impacto en el riesgo cardiovascular, el sistema renina angiotensina aldosterona, control glucémico y la tensión arterial.

El tratamiento con IECA o ARA II, se sigue considerando como el patrón de oro cuando se busca bloquear el eje SRAA. La disminución del riesgo cardiovascular es uno de los objetivos primordiales en este grupo de pacientes, los tratamientos innovadores más importantes son los SGLT2i y AR-GLP1, son fármacos muy prometedores teniendo un perfil de seguridad bueno y que aparte de beneficiar en las metas del control glicémico, demuestran un impacto favorable en los estudios que se realizaron en los desenlaces tanto renales como cardiovasculares.

Finerenone conforma otra de las opciones terapéuticas que se ha evidenciado favorecer a los desenlaces renales como cardiovasculares. Es fundamental que se sigan implementando más estudios con la finalidad de tener un mejor entendimiento de la fisiopatología, permitiendo establecer terapéuticas nuevas que provean beneficios en el pronóstico, prevención y manejo de la enfermedad renal diabética a futuro.

## Bibliografías.

1. Martínez-Castelao A. Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease: The Future Is Already Here. J Clin Med Res [Internet]. 2023 [citado 08 Jun 2023] Apr 17;12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12082914>
2. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. ¿Diabetes and renal disease—should we biopsy? Nephrol Dial Transplant. [Internet] 2019 Dec [citado 08 Jun 2023] 28;36(8):1384–6. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/36/8/1384/5688956?login=false>
3. Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. Nephron [Internet]. 2019 [citado 08 Jun 2023] ;143(1):12–6. Available from: <https://karger.com/nef/article/143/1/12/221948/Inflammation-in-Diabetic-Kidney-Disease>
4. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. Medwave. 2017 Jan 12;17(1):e6839. Available from: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6839>
5. Prado MMC, Granados KPM, Carrera MAV, Correa SMV. Insuficiencia renal crónica en pacientes con diabetes mellitus. RECIAMUC. 2020 Feb 1;4(1):114–26. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/446>
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Guía de práctica clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Normatización; MSP; 2018. Available from: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia\\_prevencion\\_diagnostico\\_tratamiento\\_enfermedad\\_renal\\_cronica\\_2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia_prevencion_diagnostico_tratamiento_enfermedad_renal_cronica_2018.pdf)
7. Polanco- FN, Rodríguez-Castellano. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. Medicina interna de Mexico [Internet]. 2019;35. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662019000200198&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662019000200198&script=sci_arttext)
8. Guerra-Torres XE, Moreno Barrio F. Aproximación diagnóstica al paciente con nefropatía diabética. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada

- Acreditado. 2019 May 1;12(80):4753–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219301489>
9. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov 1;102(5):S1–127. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
  10. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
  11. American Diabetes Association. Estándares de atención en diabetes: Guía 2023 para atención primaria. *Intramed.* 2023;41:4–31. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/1/4/148029/Standards-of-Care-in-Diabetes-2023-Abridged-for>
  12. Ayala-Yáñez R, Martínez-Ruiz M, Mendieta A de, Cassis-Bnedeck, Frade-Flores. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica. *Ginecología y obstetricia de México* [Internet]. 2020;88:161-175. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020000300006&script=sci\\_arttext\\_plus&tlng=es](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020000300006&script=sci_arttext_plus&tlng=es)
  13. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2020 Mar 1;27:22–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563319302220>
  14. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología* [Internet]. 2022 Aug 19; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699522001266>
  15. Bermejo S, García CO, Rodríguez E, Barrios C, Otero S, Mojal S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with advanced diabetic kidney disease. *Nefrología.* 2018 Mar-Apr;38(2):197–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.003>