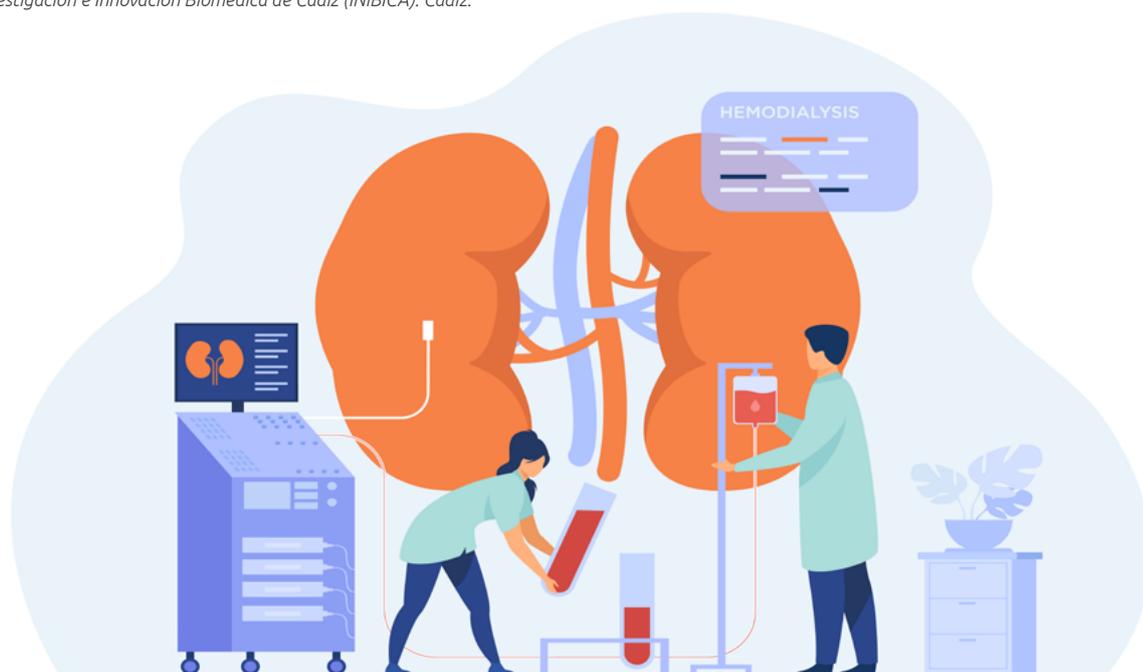




Alfredo Michán Doña

Departamento de Medicina. Hospital Universitario de Jerez.  
Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Cádiz.



# La enfermedad renal en una persona con diabetes: ¿cómo ha cambiado su abordaje?

**L**a enfermedad renal diabética es considerada una de las complicaciones más importantes de las personas que sufren esta enfermedad y la causa principal de insuficiencia renal terminal (1). Desde hace un lustro estamos asistiendo a una auténtica revolución en su abordaje con importantes avances en su conocimiento, especialmente en su terapia. Tras una breve revisión conceptual, repasaremos someramente su diagnóstico y los puntos clave de su tratamiento, remarcando los aspectos más novedosos, para concluir esbozando algunas de las líneas de investigación en curso.

Si algo ha caracterizado a la diabetes mellitus, además obviamente de la hiperglucemia, ha sido su especificidad en la afectación de determinadas estructuras; concretamente los ojos, los nervios y, sin duda, los riñones, configurando lo que se denomina en general microangiopatía y más particularmente retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas.

Hasta hace poco tiempo, la nefropatía diabética venía determinada por la aparición de albúmina en orina y el posterior declive progresivo de la función renal, sustentado por cambios observables a nivel microscópico (2). La aparición de personas con diabetes que presentaban una función renal disminuida sin excreción urinaria de albúmina ha dado lugar a un nuevo y más amplio concepto denominado enfermedad renal diabética (ERD). Por tanto, la ERD se define como la enfermedad renal crónica en cuya producción interviene, al menos parcialmente, la diabetes y que abarca el concepto clásico de la nefropatía diabética. A su desarrollo contribuyen, entre otros, la hipertensión glomerular, cambios en la hemodinámica renal, la isquemia e hipoxia, el estrés oxidativo y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (3). No obstante, todavía queda mucho camino para entender al completo los mecanismos implicados en su génesis y aún no se han descrito todas las dianas terapéuticas.

## ¿CÓMO MEDIMOS LA FUNCIÓN RENAL Y LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA?

El funcionamiento de nuestros riñones se valora por su capacidad de depurar/limpiar una sustancia concreta (habitualmente la creatinina, un compuesto derivado de la creatina, producto de origen muscular) por un volumen de nuestra sangre (habitualmente un mililitro) en una unidad de tiempo (habitualmente un minuto), de modo que cuando los riñones no actúan correctamente su concentración sanguínea aumenta. Para poder calcular esta tasa de depuración es preciso recoger la orina durante un periodo de tiempo conocido y correlacionar la concentración urinaria de la creatinina con la sanguínea. Hoy en día se utilizan fórmulas que permiten estimar esta tasa de filtrado a partir únicamente de la determinación plasmática de creatinina y una serie de parámetros como edad, sexo, peso, raza... obviando la siempre tediosa recogida de orina. La más usada es la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Colaboración Epidemiológica sobre Enfermedades Renales Crónicas).

Por otra parte, la eliminación renal de proteínas se evalúa a lo largo de un periodo temporal concreto (habitualmente 24 horas), ya que fluctúa a lo largo del tiempo y depende en gran medida del grado de concentración de la orina. Por eso, para eludir la recolección durante todo un día de orina y controlar esta variabilidad, su tasa se suele referir a la determinación urinaria de creatinina en la misma muestra, generalmente matinal (cociente albúmina/creatinina).

La enfermedad renal crónica se diagnostica cuando la función renal, medida mediante la tasa de filtrado glomerular (FG), es inferior de modo persistente a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y/o la excreción urinaria de albúmina es superior a 30 mg/g de creatinina (o bien 3 mg/mmol si empleamos el sistema de medida internacional) durante al menos tres meses.

Queremos resaltar que las personas que padecen enfermedad renal crónica, independientemente de sus causas, tienen un riesgo muy elevado de sufrir una enfermedad cardiovascular, además del peligro evidente de progresión a enfermedad renal terminal que requiera diálisis o trasplante renal. De hecho, la enfermedad renal crónica es un factor de riesgo mayor para el desarrollo tanto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica como no aterosclerótica (4).

La organización KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): [Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales], que publica guías para la evaluación y el manejo de la enfermedad renal crónica, ha recomendado desde 2012 una clasificación que estratifica el daño renal de acuerdo con marcadores de la función glomerular (tasa de FG) y del daño renal establecido (excreción urinaria de albúmina) en varias categorías mutuamente excluyentes que representan diferentes niveles de riesgo cardiorrenal (Figura 1) (5). »

### FIGURA 1. Clasificación pronóstica de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.

Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.

Pronóstico de ERC por categorías de TFGe y de albuminuria				Categorías de albuminuria persistente Descripción y rangos (mg/gr)		
				A1	A2	A3
				Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30	30-300	>300
Categorías de TFGe Descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alta	>90			
	G2	Descenso leve	60-74			
	G3A	Descenso leve a moderado	45-59			
	G3B	Descenso moderado a grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	>15			

Modificado de KDIGO CKD Work Group. *Kidney int suppl* 2013;3:1-150.

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada.

## LAS NUEVAS GUÍAS PARA EL MANEJO DE LA DIABETES DE LAS PRINCIPALES SOCIEDADES CIENTÍFICAS YA PRIORIZAN EL EMPLEO DE ESTOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS, MÁS PARTICULARMENTE LOS iSGLT2 O GLUCOSÚRICOS, CUANDO EXISTE DAÑO RENAL EN PERSONAS QUE PADECEN DIABETES

- » Varias intervenciones han demostrado su utilidad en la disminución de la aparición del daño renal en las personas que sufren diabetes: la orientación dietética, la pérdida de peso, el cese del hábito tabáquico, el control de la glucosa en sangre, la terapia lipídica y el control de la presión arterial, especialmente si es mediado con inhibidores del SRAA, concretamente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (6-7). Con mucha mayor potencia si estas medidas se establecen de forma multidisciplinar, es decir conjunta.

La irrupción de nuevos fármacos antidiabéticos que bien modulan el sistema de las incretinas o bien interfieren con el manejo renal de la glucosa (glucosúricos) ha cambiado notablemente este panorama. Sirvan como ejemplo de estos últimos tanto el inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) canaglifocina que en el estudio CREDENCE (8) probó su eficacia contra la ERD, como la dapaglifocina, que ha evidenciado su utilidad en la enfermedad renal crónica, sea diabética o no. En ambos ensayos, los glucosúricos se emplearon asociados a inhibidores del SRAA y su beneficio fue independiente del efecto hipoglucemiante.

Los iSGLT2 previenen el deterioro del FG y la albuminuria. Las indicaciones de uso, en enero de 2021, son pacientes con tasa de  $FG \geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> o hasta 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> si ya estaban en tratamiento previo con dapagliflozina y empagliflozina y hasta 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para canagliflozina.

En este mismo contexto, algunos medicamentos que actúan a través del sistema de las incretinas (agonistas/análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o arGLP1) han demostrado asimismo una capacidad renoprotectora en múltiples estudios al disminuir la albuminuria, estando en curso varias investigaciones clínicas específicamente diseñadas con un objetivo primario renal.

Por todo ello, las nuevas guías para el manejo de la diabetes de las principales sociedades científicas ya priorizan el empleo de estos nuevos fármacos antidiabéticos, más particularmente los iSGLT2 o glucosúricos, cuando existe daño renal en personas que padecen diabetes (9).

No paran aquí las buenas noticias, una nueva familia de productos se ha añadido a nuestro arsenal terapéutico: los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), que tienen un efecto hipotensor suprimiendo la acción de la aldosterona. Ya era un hecho bien conocido que estos fármacos reducían la proteinuria tanto en pacientes hipertensos como con diabetes. Sin embargo, los ARM provocan, sobre todo cuando existe enfermedad renal crónica, un siempre temido aumento de la concentración de potasio en sangre, por lo que su uso está contraindicado cuando la función renal está alterada. El desarrollo de nuevos compuestos más selectivos para el receptor mineralocorticoide (finerenona) y por tanto con menor repercusión sobre el potasio ha minimizado este inconveniente.

Y así, recientemente, se han publicado los resultados del ensayo FIDELIO-DKD (Finerenone in reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) en español (Finerenona en la Reducción de la Insuficiencia Renal y la Progresión de la Enfermedad en la Enfermedad Renal Diabética) que han sido muy positivos, ya que, en estos pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con finerenona produjo menores riesgos de progresión del daño renal y una menor incidencia de eventos cardiovasculares(10).

Confiemos en la pronta comercialización de este medicamento.

## POR ÚLTIMO, ¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO?

A pesar de estos avances, la progresión de la ERD no ha sido controlada y en un número no desdeñable de pacientes persiste el deterioro de la función renal, (por ejemplo, en el estudio CREDENCE más del 5% de los pacientes continúan desarrollando insuficiencia renal terminal a pesar del uso conjunto de inhibidores del SRAA y del SGLT2).

Como hemos señalado al principio, la exposición a la hiperglucemia, siquiera transitoria, condiciona la aparición de complicaciones diabéticas, como la enfermedad renal diabética, incluso después de la normalización de la glucosa en sangre. Esta hiperglucemia temporal causa acumulaciones de los productos finales de glicación avanzada (AGE) que provocan cambios epigenéticos conocidos como memoria metabólica. Se esperan fármacos que mejoren la memoria metabólica, entre los que se incluyen los inhibidores de la AGE y los inhibidores de la modificación de las histonas.

Recientemente se han aprobado los inhibidores de la hidroxilasa del factor inducible por la hipoxia para el tratamiento de la anemia de origen renal y se especula si pueden ser renoprotectores ya que mejoran la hipoxia tubulointersticial. Además, la bardoxolona, un activador del Nrf2-Keap1, factor de transcripción que regula muchos mecanismos inflamatorios, mejoró la tasa de FG de pacientes con ERD en investigaciones preliminares.

Se espera que todos estos estudios futuros nos proporcionen pronto nuevas herramientas eficaces en el tratamiento de la ERD. **D**

## RECIENTEMENTE SE HAN APROBADO LOS INHIBIDORES DE LA HIDROXILASA DEL FACTOR INDUCIBLE POR LA HIPOXIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE ORIGEN RENAL Y SE ESPECULA SI PUEDEN SER RENOPROTECTORES YA QUE MEJORAN LA HIPOXIA TUBULOINTERSTICIAL

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Yamazaki T, Mimura I, Tetsuhiro T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J* 2021; 45: 11-26.
2. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CD, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-63.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
4. Lamprea-Montealegre JA, Shlipak MG, Estrella MM. Chronic kidney disease detection, staging and treatment in cardiovascular disease prevention. *Heart* 2021. 2021 Feb 10; heartjnl-2020-318004. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318004.
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017; a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709-33.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
7. 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* 2001; 345: 861-9.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306.
9. De Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 2020; 98: 839-48.
10. 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* 2020; 383:2219-29.