



Nefropatía diabética. Historia natural, diagnóstico precoz y tratamiento

Diabetic nephropathy. Natural history, early diagnosis and treatment

Jessica Bravo-Zúñiga¹ , Jorge Luis Solari-Yokota¹

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, EsSalud, Lima, Perú

Fecha de recepción: 25-04-2024

Fecha de aceptación: 20-05-2024

Fecha de publicación: 30-06-2024

Correspondencia: Jessica Bravo-Zúñiga. ivobz@yahoo.es

Resumen

La nefropatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes mellitus que afecta la función renal y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Su prevalencia está creciendo a nivel mundial, especialmente en los pacientes con diabetes tipo 2. El control inadecuado de la glucemia es el principal factor de riesgo, junto con otros como la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y la dislipidemia. La nefropatía diabética se desarrolla en tres etapas: pre-nefropatía, nefropatía incipiente y nefropatía establecida, pero no todos los pacientes siguen el mismo curso. Para detectar la nefropatía diabética, se deben realizar mediciones de microalbuminuria, tasa de filtración glomerular, proteínas en la orina y cistatina C. El diagnóstico temprano y el seguimiento regular son esenciales para prevenir la progresión renal y manejar la enfermedad de forma efectiva. También se deben considerar los riesgos cardiovasculares y las posibles causas alternativas de enfermedad renal en los pacientes diabéticos. Un enfoque integral que incluya medidas preventivas y terapéuticas es fundamental para garantizar el mejor cuidado de la salud renal en los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Insuficiencia renal crónica. Proteinuria. (DeCS-BIREME)

Abstract

Diabetic nephropathy is a common complication of diabetes mellitus, which affects kidney function and increases the risk of cardiovascular disease. Its prevalence is growing worldwide, especially in patients with type 2 diabetes. Inadequate glycemic control is the main risk factor, along with others such as hypertension, smoking, obesity, and dyslipidemia. Diabetic nephropathy develops in three stages: pre-nephropathy, incipient nephropathy, and established nephropathy, but not all patients follow the same course. To detect diabetic nephropathy, measurements of microalbuminuria, glomerular filtration rate, urinary protein, and cystatin C should be performed. Early diagnosis and regular follow-up are essential to prevent renal progression and manage the disease effectively. Cardiovascular risks and possible alternative causes of kidney disease should also be considered in diabetic patients. A comprehensive approach that includes preventive and therapeutic measures is essential to ensure the best kidney health care in diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus. Chronic renal failure. Proteinuria. (MeSH-NLM)

Citar este artículo como: Bravo-Zúñiga J, Solari-Yokota JL. Nefropatía diabética. Historia natural, diagnóstico precoz y tratamiento. Rev Soc Peru Med Interna. 2024; 37(2): 102-113. <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i2.851>

Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(2): 102-113

<https://doi.org/10.36393/spmi.v37i2.851>

www.revistaperuanademedicinainterna.com

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se produce cuando el organismo no puede regular adecuadamente los niveles de glucosa en la sangre. Esta alteración metabólica puede dañar diferentes órganos y sistemas, entre ellos los riñones. Nefropatía diabética (ND) es el nombre que recibe el deterioro de la función renal causado por la diabetes, que se manifiesta por la pérdida de proteínas en la orina (albuminuria) y la reducción de la capacidad de filtración de los riñones, la tasa de filtración glomerular (TFG).

La ND es la principal causa de enfermedad renal crónica en el mundo.¹ No suele dar síntomas hasta fases avanzadas, por lo que es fundamental su diagnóstico precoz mediante análisis de sangre y orina periódicos.

Algunos factores que aumentan el riesgo y la progresión son: la duración de la diabetes, la hipertensión arterial, el mal control de la glucemia, la hiperlipidemia y la obesidad.² El tratamiento consiste en el control estricto de la diabetes y la hipertensión arterial, así como en el empleo de fármacos antiproteínúricos y nefroprotectores, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, actualmente, los inhibidores del receptor SGLT2 (iSGLT2).³ Estas medidas pueden prevenir o retrasar el desarrollo de la nefropatía diabética o su progresión hacia la insuficiencia renal.

En este artículo, se explica la fisiopatología, la evolución clínica y el diagnóstico de la nefropatía diabética, con el fin de ofrecer una visión actualizada y práctica de esta patología.

Epidemiología de la nefropatía diabética

La ND es una complicación grave de la diabetes mellitus (DM), que afecta a los riñones y puede provocar insuficiencia renal crónica. La prevalencia de la DM y la enfermedad renal crónica (ERC) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido a factores como el envejecimiento de la población, el sedentarismo, la obesidad y el consumo de tabaco. Según las proyecciones, para el año 2050 habrá unos 536 millones de adultos con DM en el mundo, y uno de cada tres adultos en los Estados Unidos tendrá diabetes. Se calcula que entre el 30 % y el 40 % desarrollarán ERC.⁴

En el Perú, según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), la prevalencia de DM2 en el 2020 fue de 4,5 % y se incrementó a 4,9 %, para el 2021⁵.

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un riesgo de alrededor del 30 % de sufrir nefropatía diabética, mientras que, para los pacientes con diabetes tipo 2, este riesgo aumenta al 40 % y crece significativamente después de los 10 a 15 años de evolución de

la diabetes, siendo el factor clave el control inadecuado de la glicemia.⁶ Otros factores que contribuyen a la nefropatía diabética son la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad y los antecedentes familiares de ERC.

La hiperglucemia crónica es el principal factor de daño renal, ya que altera la estructura y la función de los glomerulos.⁷ Esto provoca cambios en las barreras que regulan el paso de sustancias desde la sangre al filtrado glomerular, y afecta la capacidad de los riñones para reabsorber el agua y los solutos.

La ERC es un grave problema de salud pública en el Perú, al igual que en otras partes del mundo. Se sabe que, en el 2021, más de 3.060.794 de personas mayores de 18 años padecieron ERC en algún estadio. La mayoría de ellos no fueron atendidos por el sistema sanitario por falta de una estrategia de salud renal que aplique políticas de prevención primaria y secundaria. Asimismo, 23.418 pacientes necesitaron terapias de reemplazo renal (TRR), pero en el sistema sanitario solo se registró el ingreso de 19.135 pacientes, dejando una brecha significativa de 4.283 pacientes que no accedieron a dicho tratamiento, por motivos que aún se desconocen.⁸

Historia natural de la nefropatía diabética

En la historia de la ND, se pueden distinguir cinco etapas según el grado de daño renal y la presencia de albuminuria.

La primera etapa es la pre-nefropatía, que se caracteriza por aumento de la filtración glomerular, expansión mesangial y ausencia de síntomas. Histológicamente, se observa hipertrofia o nefromegalia e hiperfiltración glomerular.

La segunda etapa es la nefropatía incipiente, que se manifiesta por la aparición de microalbuminuria con función renal normal o levemente alterada. Destaca el engrosamiento de la membrana basal y la expansión del mesangio.

La tercera etapa es la nefropatía establecida, que se asocia con macroalbuminuria, disminución progresiva de la filtración glomerular y la posible presencia de hipertensión arterial.

La cuarta etapa es la ERC establecida, que se caracteriza por una pérdida severa de la función renal, acumulación de sustancias nitrogenadas en sangre, hipertensión arterial y síntomas de uremia. Clínicamente, se manifiesta con síndrome nefrótico e hipertensión arterial.

La quinta etapa, de acuerdo a la clasificación e historia natural de la Mogensen, se caracteriza por la pérdida severa de la función renal, acumulación de sustancias

nitrogenadas en la sangre, hipertensión arterial y síntomas de uremia.^{9,10} **Figura 1**

Sin embargo, el concepto clásico de la historia natural de la ND tiene algunas limitaciones, ya que no todos los pacientes siguen el mismo patrón de evolución. Algunos pueden presentar daño renal con albuminuria o proteinuria, mientras que otros pueden experimentar una regresión de la nefropatía con un tratamiento adecuado. Además, algunos pacientes pueden desarrollar una nefropatía no proteinúrica relacionada con otros factores de riesgo.¹¹

Además, no todos los pacientes desarrollan hiperfiltración al inicio de la diabetes, lo que puede influir en el pronóstico renal. Cuando hay hiperglicemia persistente, se producen varios cambios patológicos, como la hipertensión arterial, mal funcionamiento del mecanismo de regulación renal, hipoxia renal, destrucción de las células que recubren los capilares, inflamación y deterioro de las mitocondrias que conducen al trastorno del proceso de reciclaje celular y la mayor actividad de las proteínas que intercambian sodio por hidrógeno.

Estos factores provocan la fibrosis de los glomérulos y la reducción de la capacidad de filtración renal.¹²

Por lo tanto, es importante realizar un seguimiento individualizado y periódico de cada paciente diabético para detectar precozmente la nefropatía y aplicar medidas preventivas. La microalbuminuria es un marcador sensible de nefropatía diabética y se puede observar desde el momento del diagnóstico de la DM en una proporción significativa de pacientes.¹³

Fisiopatología de la nefropatía diabética

La DM es una enfermedad metabólica que se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa en la sangre. Esta alteración puede provocar complicaciones graves a largo plazo, entre las que se destaca la ND: se trata de un proceso patológico que afecta al riñón y que se asocia con un mayor riesgo de ERC y mortalidad.

La ND es el resultado de una interacción multifactorial de elementos genéticos, ambientales y metabólicos. El factor desencadenante principal es la hiperglucemia

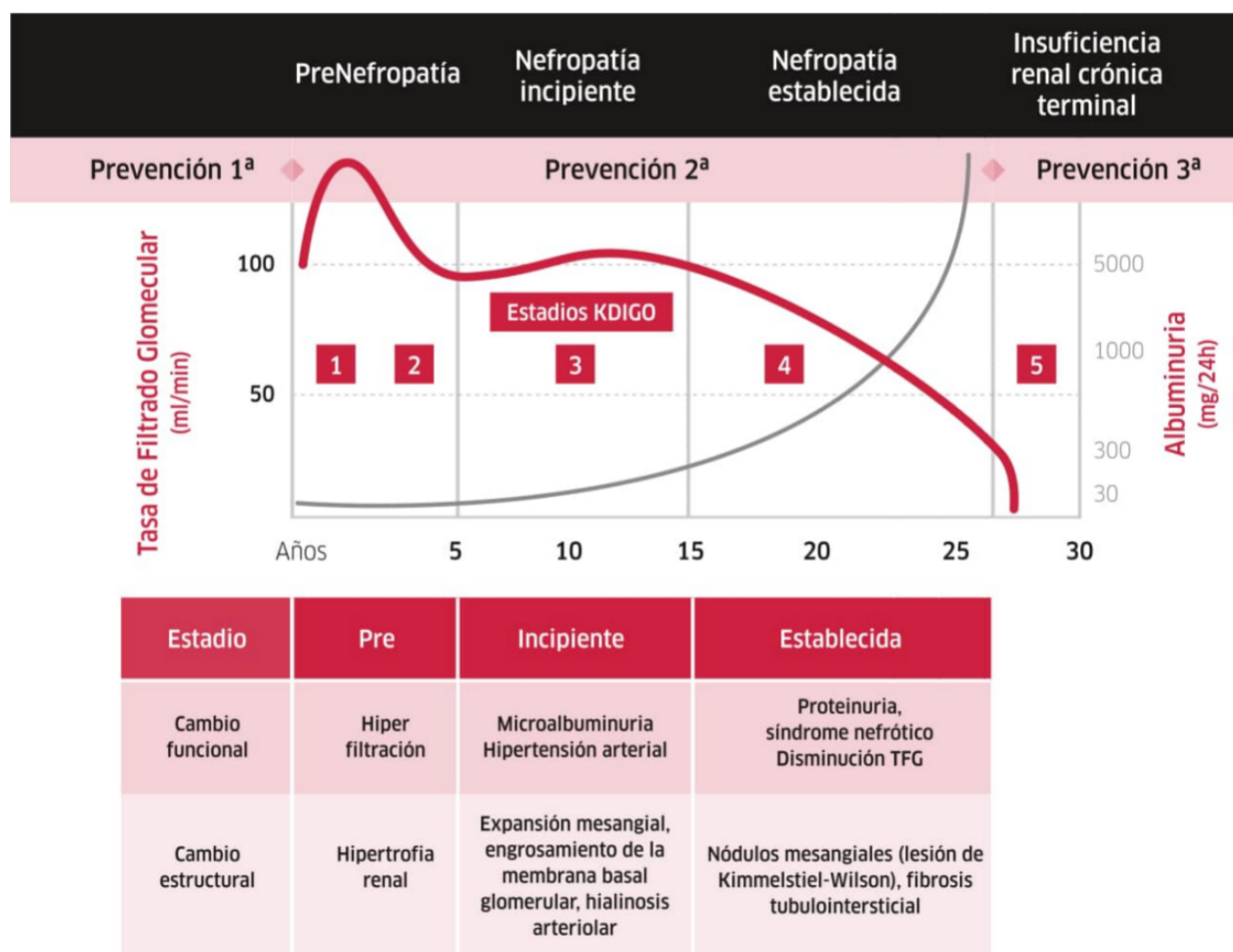


Figura 1. Historia natural de la nefropatía diabética.

Referencia: Morales-Buenrostro, Rev Nefrol Dial Traspl. 2017;37(1):48-61. <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/89/79>

crónica, que induce una serie de cambios moleculares y celulares en el riñón. Entre estos cambios se encuentran la generación de estrés oxidativo, la activación de vías inflamatorias, la alteración de la función endotelial y la inducción de fibrosis. Estos mecanismos conducen al deterioro progresivo de la estructura y la función renal, manifestado por la aparición de proteinuria, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular.¹

La hiperglucemia crónica también afecta a otras vías metabólicas, como la vía del poliol y la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs), que contribuyen al daño renal. Asimismo, se activan vías de señalización intracelular implicadas en la progresión de la nefropatía diabética, como la proteína quinasas C (PKC) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estas vías modulan la expresión de genes y proteínas relacionados con la matriz extracelular, el crecimiento celular y la apoptosis.

La nefropatía diabética también implica cambios microvasculares, como la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular, que comprometen la función de filtración del riñón. Además, existe una predisposición genética que determina la susceptibilidad individual a desarrollar esta complicación. Los estudios recientes han revelado que los cambios epigenéticos también juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica y el desarrollo de la enfermedad.

La hiperglucemia crónica además de inducir estrés oxidativo, inflamación y disfunción celular en el riñón, activa diversas vías de señalización que regulan la expresión de genes y proteínas involucrados en la patogénesis de la ND. Algunas de estas vías son JAK/STAT, mTOR, Wnt/ β -catenina, entre otras. Estos pueden influir en la respuesta celular al estrés metabólico y en la regulación de genes clave para la homeostasis renal. Por ejemplo, los factores de transcripción NRF2, FoxO1 y KLFs, las modificaciones epigenéticas de las histonas y los mARN son algunos de los mecanismos que se han implicado.¹⁴

Como novedad en relación con la fisiopatología de la nefropatía diabética, se ha identificado un nuevo mecanismo por el cual la hiperglucemia induce la inflamación renal mediante la activación de la vía de señalización de la interleucina-1 (IL-1), que es una citoquina proinflamatoria asociada con el daño glomerular y tubulointersticial.

También se ha demostrado que la inhibición de la aldosa reductasa (relacionada con el estrés oxidativo), una enzima que cataliza la reducción de la glucosa a sorbitol tiene efectos beneficiosos sobre la función renal y la albuminuria en modelos animales y humanos.

Por otro lado, se ha propuesto que el daño de los podocitos es un factor clave en la progresión de la nefropatía

diabética. El daño podocitario se debe a la exposición a la hiperglucemia, la hipertensión, la angiotensina II y los productos de glicosilación avanzada, que provocan alteraciones en la estructura y función de la barrera de filtración glomerular.¹⁵

Así, existen múltiples vías moleculares y celulares involucradas en el desarrollo y avance de la nefropatía diabética y su modulación podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para prevenir o retrasar el deterioro renal asociado a la diabetes. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar los mecanismos subyacentes y evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones dirigidas a estas vías. A continuación, se enumeran algunas de las vías más importantes:

- JAK/STAT: Vía de señalización de las citoquinas Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción.
- mTOR. Proteína que ayuda a controlar varias funciones celulares, incluso la multiplicación y la supervivencia de las células
- Wnt/ β -catenina: Vía de señalización que desempeña un papel fundamental en la pluripotencia de las células madre, las decisiones de destino celular durante el desarrollo y la homeostasis tisular,
- Nrf2: Proteína que controla el modo en que se expresan ciertos genes. Estos genes ayudan a proteger la célula del daño que causan los radicales libres (moléculas inestables elaboradas durante el metabolismo normal).
- FOXO1 factor de transcripción que desempeña funciones importantes en regulación de la gluconeogénesis y la glucogenólisis mediante la señalización de insulina, y también es fundamental para la decisión de un pre-adipocito de comprometerse con la adipogénesis.

Diagnóstico de la nefropatía diabética

La evaluación de la nefropatía diabética requiere una anamnesis y una exploración clínica exhaustivas, que incluyen una revisión oftalmológica y cardiovascular. Además, es fundamental medir la albuminuria, que es el primer indicador de daño renal.

La albuminuria se clasifica según los miligramos de albúmina por día en la orina: normal o según la nueva nomenclatura A1 (<30 mg/día), microalbuminuria (A2) (30-300 mg/día) o macroalbuminuria (A3) (>300 mg/día). La función renal se estima mediante la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), que debe ser superior a 60 ml/min/1,73 m², utilizando una fórmula basada en la creatinina.¹⁶

Hay que tener en cuenta que la medición de proteínas en orina puede verse alterada por diversos factores, como cetonuria, infección urinaria, descompensación

hipertensiva, insuficiencia cardíaca, fiebre, ejercicio físico intenso, contaminación con flujo vaginal o sangre, uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre otros.¹⁷

Se están investigando nuevos métodos para mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad renal diabética, basados en el uso de biomarcadores más específicos y sensibles que la creatinina sérica, que es el parámetro más utilizado actualmente. Uno de estos biomarcadores es la cistatina C, que ha demostrado que es más fiable que la creatinina sérica para estimar la función renal y para identificar a los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen enfermedad renal diabética, incluso en fases tempranas.¹⁸ Además, se están explorando también las posibilidades de las técnicas de imagen, como la resonancia magnética, para evaluar el estado estructural y funcional de los riñones¹⁹, que permite identificar cambios en el funcionamiento de los riñones antes de que se produzcan daños irreversibles. Esta técnica puede detectar alteraciones en fases muy tempranas de la evolución de la ERC en la diabetes.²⁰ Otro marcador que se ha demostrado que es más sensible y específico que los tradicionales para la afectación renal en los diabéticos es la metaloproteasa A10, cuya elevación indica un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal.²¹

La diabetes puede afectar a los riñones de varias maneras, pero no todas las enfermedades renales que sufren los diabéticos se deben a la diabetes. Existen otras glomerulopatías, que pueden ocurrir en los pacientes con diabetes por motivos distintos a la hiperglucemia crónica. Algunas de ellas son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la glomerulonefritis membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la glomerulopatía fibrilar, entre otras. Estas enfermedades pueden estar relacionadas con infecciones, enfermedades autoinmunes, medicamentos o factores genéticos.

Para identificar estas glomerulopatías en los diabéticos, se deben tener en cuenta algunos signos de alarma, como el inicio brusco de síntomas renales (hematuria, edema o síndrome nefrótico), la ausencia de retinopatía diabética (que suele acompañar a la nefropatía diabética), la presencia de otras enfermedades que puedan causar glomerulopatías (lupus, hepatitis, VIH, mieloma múltiple, etc.) o la falta de respuesta al tratamiento habitual de la nefropatía diabética (control estricto de la glucosa, la presión arterial y los lípidos, y uso de IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II)).³ Estas situaciones requieren una evaluación más detallada que puede incluir una biopsia renal para confirmar el diagnóstico y establecer el pronóstico y el tratamiento adecuados.^{22,23}

Albuminuria y riesgo cardiovascular

La excreción urinaria de albúmina es un marcador de daño renal y de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. Varios estudios, como el Prevention of Renal and Vascular and Stag Disease (HUNT)²⁴ y el estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease)²⁵, han evidenciado que la albuminuria se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo conocidos.²⁶ **Figura 2**

También se ha comprobado que los pacientes diabéticos con ERC tienen una mayor mortalidad que los pacientes diabéticos sin ERC.²⁷

Enfermedad renal diabética y riesgo cardiovascular

Existe una interrelación entre la DM, la ERC y mortalidad cardiovascular, incrementándose más cuando el paciente es diabético y más aún si tiene ERC.

La mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC es significativa, independientemente de si tienen diabetes o no, lo que subraya la importancia de identificar y tratar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en todos los pacientes. El control glucémico es un componente importante en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal diabética, el control de la hipertensión y la dislipidemia son también cuestiones cruciales.²⁸

El riesgo cardiovascular se incrementa conforme decae la TFG o se incrementa el nivel de albuminuria.^{29,30} Por lo tanto, estos marcadores clínicos deben tenerse en cuenta para la predicción cardiovascular. En poblaciones con ERC, la evaluación simultánea de ambas podría facilitar una mejor clasificación del riesgo

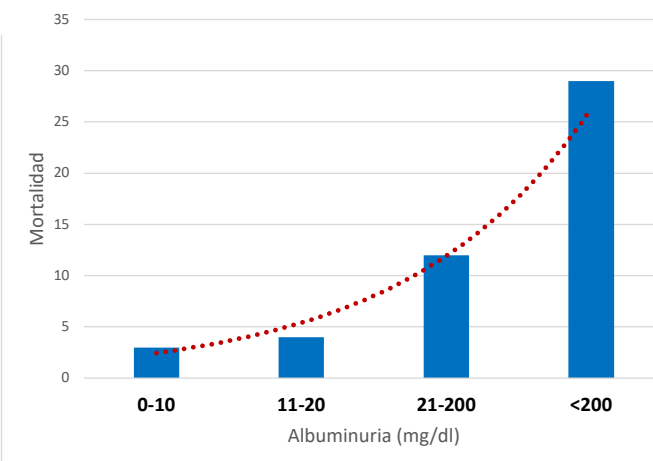


Figura 2. Relación entre la excreción urinaria de albúmina y la incidencia de mortalidad.

Referencia: Hillege HL *et al.* Circulation 2002;106:1777-82.

cardiovascular, tal como se realiza con la calculadora de riesgo PREVENT.³¹

Respecto a la mortalidad, según el trabajo realizado por Afkarian³² en 15.046 participantes del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), entre las personas sin diabetes ni enfermedad renal crónica (ERC), la mortalidad acumulada por todas las causas en 10 años fue del 7,7 % (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %], 7,0 %-8,3 %), estandarizada según la edad, el sexo y la raza de la población. Entre las personas con diabetes, pero sin ERC, la mortalidad estandarizada fue del 11,5 % (IC 95 % 7,9 %-15,2 %). Mientras que, entre las personas con diabetes y ERC, la mortalidad estandarizada fue del 31,1 % (IC del 95 %, 24,7 %-37,5 %).

Así mismo, los pacientes con ERC tienen mayor probabilidad de fallecer que de iniciar terapia de sustitución renal. La progresión de la enfermedad se relaciona con el nivel de función renal y el nivel de albuminuria. Conforme disminuye la función renal se incrementa el riesgo de mortalidad, el cual aumenta con la edad.³³

Así, a medida que avanza la edad, la probabilidad de regresión y mortalidad de la ERC supera con creces el riesgo de progresión o insuficiencia renal. Por lo tanto, el envejecimiento de la población general no necesariamente se traduce en aumento de la carga de ERC para los pacientes y los servicios de salud.

Enfermedad renal diabética no albuminúrica

Existen diferentes formas de presentación de la enfermedad renal en los pacientes diabéticos, según el grado de afectación glomerular y la cantidad de proteína que se pierde por la orina (albuminuria). Se ha observado que entre el 20 y el 30 % de los pacientes diabéticos tienen una disminución de la función renal antes de que se detecte un aumento de la albuminuria: a este grupo se le denomina el fenotipo no albuminúrico (ND-NA).^{27,34} Aunque ND-NA es una condición más favorable con respecto al riesgo de ERC, se asocia con enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo.³⁵ **Figura 3**

Nefropatía diabética en el Perú

Los estudios de nefropatía diabética en Perú son limitados, Herrera y col.³⁶ realizaron una revisión narrativa de los aspectos epidemiológicos, encontrando que la prevalencia de DM tipo 2 en Perú es menor comparada con otros países de Latinoamérica, siendo la prevalencia ajustada por edad y género en Perú de 0,4, 1,1 en Argentina, 1,1 en Chile, 0,9 en Colombia, 1,4 en Costa Rica, 2,89 en Puerto Rico, 1,25 en República Dominicana y 0,98 en Venezuela.

Varía según la región, siendo mayor en la costa (4,3 %) que en la sierra (2,1 %). El diagnóstico de nefropatía diabética es infrecuente, solo el 8,9 % de los pacientes diabéticos tienen medición de la albuminuria y el

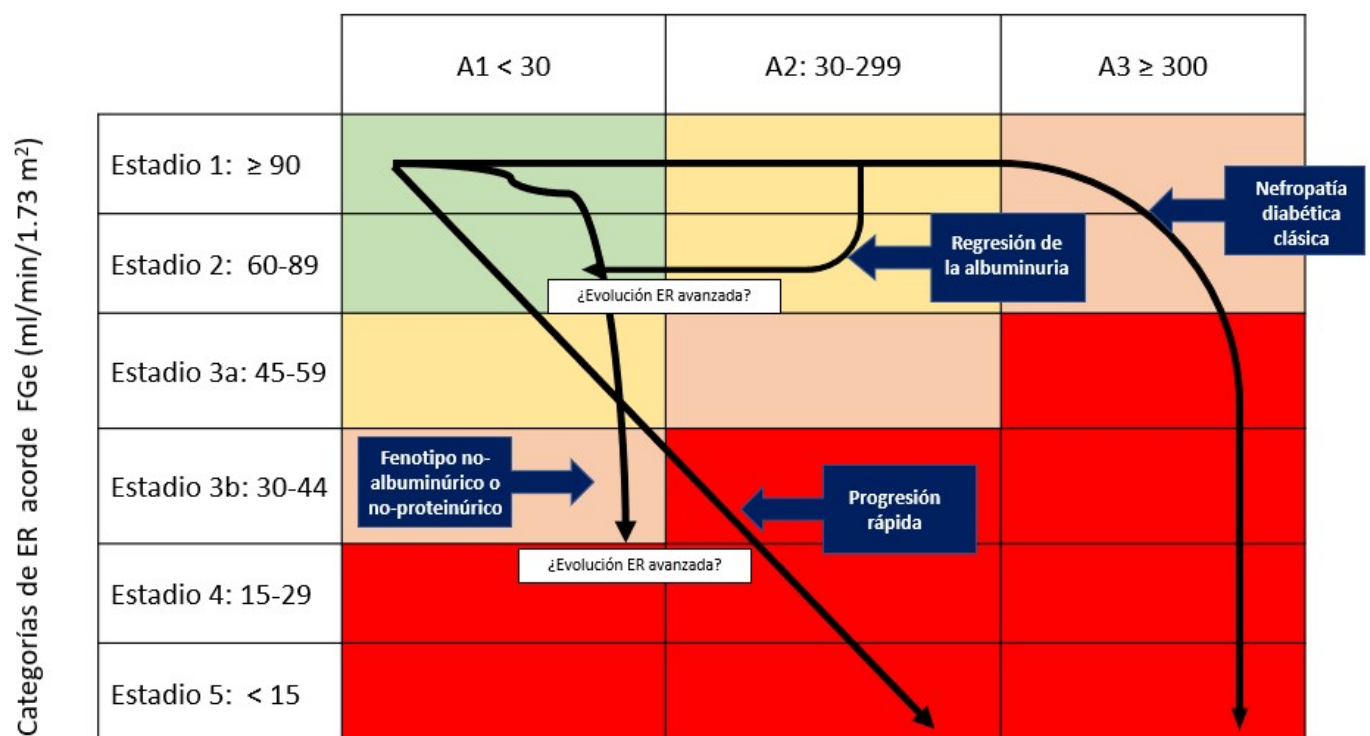


Figura 3. Evolución de los distintos fenotipos de enfermedad renal del paciente diabético.

Tomado de Oshima, M., Shimizu, M., Yamanouchi, M. et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. Nat Rev Nephrol. 2021;17: 740-750. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>

hallazgo de albuminuria se asocia a mal control glucémico, hipertensión arterial y estadio de ERC.

La mayoría de las pacientes con nefropatía diabética son evaluados en nefrología en etapa avanzada o ingresan por emergencia con signos de uremia.

El manejo clínico, control metabólico y adherencia al tratamiento es deficiente en comparación con otros países de la región. Concluyen que existe escasez de estudios epidemiológicos, siendo necesario impulsar más investigación en esta área y resaltan la necesidad de mejorar el diagnóstico y manejo de la nefropatía diabética en el Perú, así como de realizar más investigación al respecto.

Por otro lado, Carranza y col.³⁷ realizaron un estudio descriptivo de la nefropatía diabética en pacientes ambulatorios, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns entre los años 2013 y 2014. Encontrando mayor frecuencia de mujeres (55,8 %) una edad media de $65 \pm 11,4$ años. El 62,8 % presentaba sobrepeso y obesidad, el 63,3 % tenía hipertensión concomitante, el 67,9 % tenía un nivel de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7. Con respecto al tratamiento, el 81,3 % de los pacientes tomaba antidiabéticos orales y el 48,6 % usaba insulina. La prevalencia de nefropatía diabética fue del 70,5 %, y el tiempo medio entre el diagnóstico de la DM tipo 2 y el de la nefropatía fue de $14,2 \pm 10,1$ años. La mayoría de los pacientes, 24,6 %, se encontraba en el estadio 1 de la ERC, el análisis multivariado encontró una relación entre la nefropatía y la hemoglobina glicosilada ≥ 7 % y más de 10 años de duración de la enfermedad.

Manejo de la nefropatía diabética

La enfermedad renal diabética es una enfermedad multifactorial caracterizada por la compleja interacción de

factores hemodinámicos metabólicos y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Pero, aunque estos factores son los impulsores del daño renal, su control no ha logrado prevenir en su totalidad la progresión de la ERC en una gran proporción de pacientes.³⁸ Numerosas pruebas señalan el papel clave de la inflamación en el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas.³⁹

De este modo, en los últimos años, la modulación de la respuesta inflamatoria (moléculas de adhesión, quimiocinas, citocinas, células inmunitarias y vías de señalización intracelular) ha surgido como una estrategia potencial para disminuir la enfermedad renal diabética. Así los factores que impulsan la progresión de la enfermedad renal diabética son: la inflamación, cambios en la hemodinámica glomerular y metabólicos. **Figura 4**

A pesar de ello, la medida más efectiva sigue siendo establecer un abordaje precoz de la enfermedad. Los programas de nefroprotección han demostrado ser costo- efectivos, especialmente cuando se concentran en una población con factores de riesgo, la mayoría reconoce que este grupo está integrado sobre todo por diabéticos e hipertensos.⁴⁰ El costo del tamizaje que incluye pruebas sencillas como la creatinina sérica con la cual se calcula la TFGe y la relación albúmina creatinina en orina (RAC), es mucho menor que el costo del tratamiento del estadio final de la ERC. Además, se han demostrado mejores resultados tales como disminución en la progresión de la enfermedad, disminución en el ingreso a terapia de sustitución renal, disminución de los eventos cardiovasculares y mejoría de la calidad de vida.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomiendan que todos los pacientes con diabetes tipo

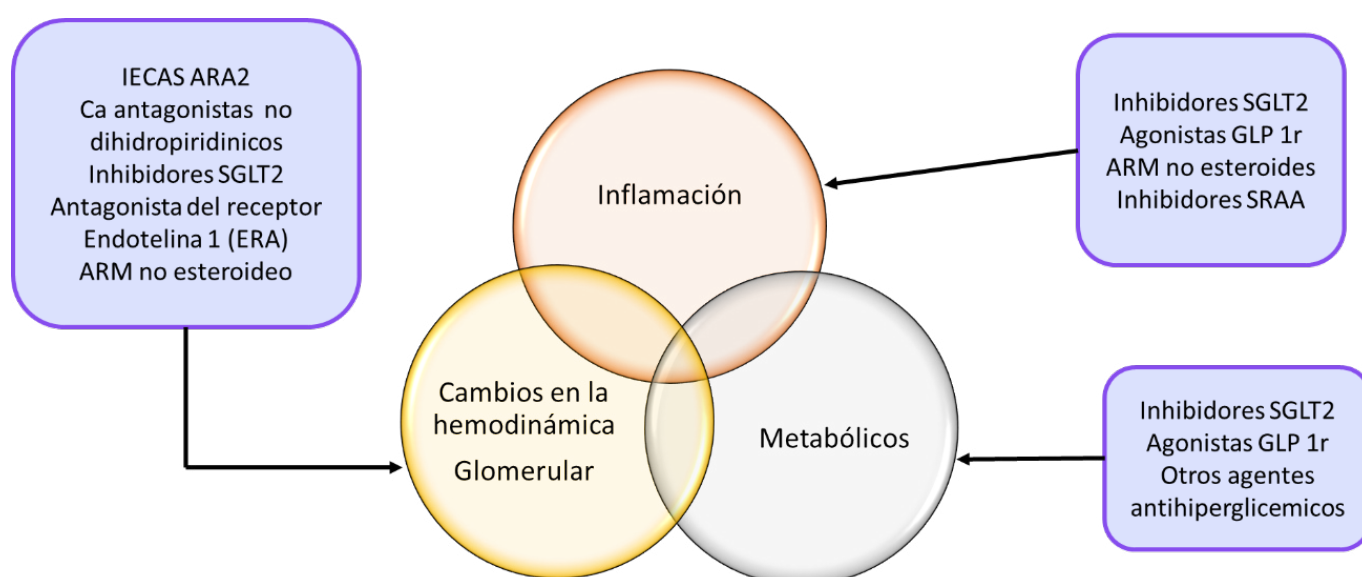


Figura 4. Impulsores de la progresión de enfermedad renal diabética y terapias diseñadas.

Modificado de Preventing the development and progression of diabetic kidney disease: Where do we stand? Diabetes Metab Syndr. 2018 Jul;12(4):585-590.

2 deben medirse la RAC y la TFGe anualmente, como mínimo⁴¹, y en aquellos con diabetes y ERC existente, en quienes el riesgo de progresión es más alto, estos marcadores deben controlarse con mayor frecuencia como parte del seguimiento.¹⁶ Esto mismo está establecido en las guías KDIGO 2012²⁹ y también en las guías nacionales.⁴²

En nuestro país, existe una experiencia al respecto con la organización de un trabajo coordinado entre la atención primaria y especializada en la red asistencial Rebagliati de Essalud, quienes basados en lo que establecía la Guía de manejo institucional realizaron un tamizaje de pacientes de riesgo (diabéticos, hipertensos y mayores de 55 años) estableciendo el manejo, con criterios estandarizados de referencia y contrarreferencia, en ese contexto se tamizaron a 42.746 pacientes encontrando 28,4 % de prevalencia de ERC, 14,5 % de pacientes con microalbuminuria y 3,1 % con microalbuminuria. Evidenciándose, que el hallazgo de ERC se asociaba a mayor edad OR 2,7 (IC 95 % 2,5-28) y a la presencia simultánea de DM2 e HTA OR 2,5 (IC 95 % 2,3-2,7).⁴³ En este caso además en el seguimiento estos pacientes mostraron que si se adherían al programa de salud renal se reducía la necesidad de TRR cuando los pacientes se identificaban en etapas tempranas y tenía un efecto significativo sobre la mortalidad en el grupo con alto riesgo de progresión, independientemente de otros factores como la edad o el sexo.⁴⁴

De otro lado, según lo calculado por Flores y col. para el año 2018, en el Perú existían 730.167 afiliados al Seguro integral de salud (SIS) con DM tipo 2 y 160.637 con ND; de estos últimos, 124 231 podrían atenderse en establecimientos de salud del primer nivel de atención, por tanto, el costo anual estimado del tamizaje y tratamiento sería de 12 \$ y 32 \$ por persona, respectivamente. Por tanto, se estimó que el SIS requería anualmente 8.458.360 \$ para el financiamiento del tamizaje y 3.931.654 \$ para el tratamiento.⁴⁵

Objetivos del manejo

Los pacientes con diabetes y ERC tienen una enfermedad multisistémica que requiere tratamiento de un equipo multidisciplinario de salud. Estos pacientes tienen alto riesgo de progresión de la ERC y de enfermedad cardiovascular. El manejo incluye: cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo con farmacoterapia en pacientes seleccionados y seguimiento estandarizado.⁴⁶

Control de glucemia. Idealmente, el paciente con DM debe mantener un porcentaje de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) menor a 6.5 %. Sin embargo, esta meta debe individualizarse tomando en cuenta otros factores de riesgo como edad avanzada, cardiopatía isquémica

o presencia de otras comorbilidades, situaciones en las cuales no es necesario un control tan estricto de la Hb1Ac y pueden aceptarse valores inferiores a 7 %. El control de la glucemia puede realizarse con medidas dietéticas, ejercicio y diversos agentes farmacológicos.

Manejo de la presión arterial. Su objetivo es entretener la progresión de la nefropatía diabética y la proteinuria a través de la reducción de la presión intraglomerular. Considerando el papel tan importante del SRAA en la fisiopatología de la nefropatía diabética, dos de los mejores fármacos para conseguir este objetivo son los IECAS y los ARA II. Se busca llegar a presiones arteriales de 120/80 mmHg.⁴⁷

Control de la dislipidemia. Habitualmente se maneja con estatinas, cualquier dosis es beneficiosa y aunado a sus efectos en el control de la dislipidemia, reduce en cierta medida la proteinuria y el riesgo cardiovascular. Los objetivos de control son valores de cLDL <100 mg/dl, triglicéridos <150-200 mg/dl y cHDL >40- 50 mg/dl.

Intervenciones en el estilo de vida. Consejo dietético para el consumo de una dieta equilibrada y saludable, las prescripciones dietéticas deben ser individualizadas y las decisiones deben estar basadas en la toma de decisiones compartida. En el caso de presencia de albuminuria se recomienda que la proteína dietética diaria sea 0,8 g por kg de peso, que se limite la ingesta de sodio a <2 g/d (o <5 g de cloruro de sodio).

Farmacoterapia

Tal como afirmaba Brenner en 1996⁴⁸, los estudios experimentales incriminaban a la persistente hipertensión glomerular como mediadora del daño renal progresivo, por tanto la prevención de ella mediante la restricción de proteínas en la dieta o la disminución de la presión arterial mediante la inhibición del SRAA disminuía el daño glomerular progresivo en varios modelos experimentales de ERC, por lo cual a estas terapias se las denominó nefroprotectoras.

Así, desde los años 80, se empiezan a realizar estudios que buscan reducir la proteinuria al inicio con el uso de inhibidores de la angiotensina, siendo uno de los primeros estudios el realizado por Lewis y col.⁴⁹ donde comparó el efecto del captopril versus placebo en pacientes diabéticos insulín dependientes, encontrando protección renal más allá del control de la presión arterial, luego se publicaron varios estudios con antagonistas del receptor de la angiotensina II, entre ellos el RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)⁵⁰ o el IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁵¹ que demostraron mejoría en los resultados renales con una reducción en el riesgo de pro-

gresión de ERC entre 16 y 20 %, sin embargo, cuando se evalúa como resultado final el riesgo cardiovascular no se encontraba diferencia entre los riesgos.

Los resultados de estos estudios convierten el control de la presión arterial y el bloqueo del SRAA en la piedra angular del tratamiento en pacientes con ERC diabética proteinúrica.⁵²

Los beneficios de los bloqueadores del SRAA son independientes de su capacidad antihipertensiva, debiendo usarse en la máxima dosis tolerada por el paciente y se debe evitar el uso combinado de IECAS y ARA2 ya que el doble bloqueo ha mostrado un incremento en la incidencia de hiperkalemia, hipotensión y lesión renal aguda.⁵³ La meta de presión arterial según establece la última guía de ERC y diabetes es de 120/80⁴⁷.

Desde el año 2008 la industria farmacéutica empieza a evaluar el riesgo cardiovascular de los antidiabéticos en sus estudios de investigación⁵⁴. Algunos de estos ensayos realizados con iSGLT-2 y agonistas del GLP1 (aGLP-1) mostraron unos resultados que han cambiado el enfoque terapéutico de los pacientes y las guías de manejo de DM2 en el mundo.

Los iSGLT2 no son fármacos nuevos, se tiene referencia de ellos desde 1835, cuando químicos franceses aisla-

ron florizina de las raíces de los manzanos, inicialmente lo usaron en el tratamiento de la fiebre, enfermedades infecciosas y malaria sin embargo 50 años después descubrieron que altas dosis causaban glucosuria, posteriormente en 1970 encontraron que esta se debía a que inhibía un sistema activo de transporte responsable de la reabsorción tubular de glucosa. Finalmente, entre 1980-1990 se identificó el transportador SGLT1-2.

En la actualidad, los iSGLT2 se han definido como fármacos nefroprotectores, debido a su capacidad para corregir el manejo de la glucosa en el túbulo proximal con su acción en la retroalimentación túbulo glomerular lo cual se traduce en disminución de la inflamación y el estrés oxidativo y de la albuminuria y la expansión mesangial, permitiendo la reducción del riesgo relativo de eventos renales mayor del 40 %.⁵⁵

Este efecto parece ser mayor cuando se adiciona a un IECA o ARA2, lo cual se explica fácilmente por la fisiopatología ya que el bloqueo del SRAA produce vasodilatación de la eferente mientras que los iSGLT2 causan vasoconstricción de la aferente⁵⁶, así las revisiones sistemáticas muestran que los iSGLT2 reducen el riesgo en 29 % mientras que la adición produce una reducción del 42 %, siendo útil con cualquier nivel de albuminuria y cualquier nivel de TFG aunque los en-



Figura 5. Manejo de enfermedad renal diabética.

Modificado de Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence, *Kidney International*. 2022;102:990-999.

sayos clínicos se centraron en poblaciones con TFG > 25 ml/min.⁵⁷

De tal modo que los pacientes diabéticos elegibles serían aquellos con TFG > 20 ml/min con RAC > 200 mg/g y/o falla cardíaca, siendo las contraindicaciones potenciales el riesgo de infección genital, cetoacidosis diabética, úlceras en piernas o inmunosupresión.⁴⁶

Este excelente rendimiento ha hecho que sean incluidas en las principales guías de manejo como terapia de primera línea para el manejo de la enfermedad renal diabética.

Sin embargo, a pesar de la acción de estos fármacos aún hay un riesgo residual que da un espacio a la acción de otros fármacos. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideo causan cambios en la hemodinamia glomerular y disminuyen la inflamación. Los mineralocorticoides han evolucionado desde el primer miembro de la familia: espironolactona hasta la aparición en el 2021 de la finerenona.

Se considera que los mecanismos de daño producidos por la aldosterona son la retención de sodio, con efectos hemodinámicos y sistémicos renales, disfunción vascular con rigidez arterial, daño podocitario, mesangial y fibrosis intersticial por lo que el bloqueo del receptor mineralocorticoide disminuirá la vasoconstricción y los mediadores proinflamatorios gracias a lo cual hay una reducción de hasta el 36 % en ERC terminal.

Finerenona estaría indicado en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM tipo 2 y enfermedad renal diabética 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. Para su uso hay que tener en cuenta la TFG y los niveles de potasio sérico. Se recomienda su uso con TFG mayores de 25 ml/min y con niveles de potasio sérico menores de 5 meq/l.⁵⁸

Conclusiones

A la hora de elegir un tratamiento es necesario aplicar un enfoque centrado en el paciente, tomando en cuenta la patología y comorbilidades que lo afectan. Se debe hacer énfasis en el control de los factores de riesgo (presión arterial y lípidos óptimos, no tabaco, dieta baja en proteínas, peso correcto), en evitar nefrotóxicos y ajustar fármacos a función renal en optimizar el control glicémico y el uso de hipoglicemiantes con beneficio cardiovascular.

La maximización del bloqueo del sistema renina angiotensina: tomando en cuenta que los fármacos clásicos siguen siendo útiles y el uso de iSGLT2 como medicamentos de primera línea y de Finerenona en caso necesario.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

JBZ y JLSY declaran haber concebido la idea de revisar el tema, de haber buscado la bibliografía correspondiente, de haber redactado y haber aprobado la versión final.

Bibliografía

1. Fierro C JA, Zavala U C. ABC de la nefropatía diabética: una guía práctica para el médico general. *Rev Méd Clín Condes*. 2010;579-83.
2. Diabética (GEENDIAB) GE de E de la N, Navarro González J, Mora-Fernández C, Macía Heras M, Martínez-Castelao A, Górriz Teruel JL, et al. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefrología*. 2008 Feb 1;1(1):0.
3. Egido J, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Parra E, Rico Zalba L, Fernández-Fernández B, Mallavia B, et al. Tratamiento de la nefropatía diabética: más allá del bloqueo del sistema renina-angiotensina. *Nefrología*. 2011 Oct 1;2(5):77-84.
4. Villena Pacheco A. Factores de riesgo de Nefropatía Diabética. *Acta Médica Peruana*. 2021 Oct;38(4):283-94.
5. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2021 [Internet]. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/inei/informes-publicaciones/2983123-peru-enfermedades-no-transmisibles-y-transmisibles-2021>
6. Nefropatía diabética - Trastornos urogenitales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/trastornos-urogenitales/glomerulopat%C3%ADas/nefropat%C3%ADa-diab%C3%A9tica>
7. Heras M, Saiz A, Rodríguez A, Sánchez R, Molina Á, Fernández-Reyes MJ. Nefropatía diabética confirmada por biopsia: ¿a quién y cuándo biopsiamos? *Nefrología*. 2012 Nov 1;32(6):842-3.
8. Boletines epidemiológicos [Internet]. CDC MINSA. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>
9. F. Coronel MMH. Nefropatía diabética: Fisiopatología y curso clínico. *Nefrología*. 2001 Jun 1;21:24-31.
10. Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética | *Nefrología al día* [Internet]. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-clinica-anatomia-patologica-nefropatia-diabetica-372>
11. Datos epidemiológicos. Historia natural. Aspectos clínicos. | *Nefrología al día* [Internet]. [cited 2024 Jan 17]. Available from: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-datos-epidemiologicos-historia-natural-aspectos-246>
12. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021 May;17(5):319-34.
13. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

- [cited 2024 Apr 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
14. Hung P-H, Hsu Y-C, Chen T-H, Lin C-L. Recent Advances in Diabetic Kidney Diseases: From Kidney Injury to Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 1;22(21):11857.
 15. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura. *Medwave*. 2017;6839–6839.
 16. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, *et al*. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2020 Jun;97(6):1117–29.
 17. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Revista Colombiana de Nefrología* [Internet]. 2021 May 27 [cited 2024 Apr 21];8(2). Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
 18. Fernández García M, Coll Torres E, Ventura Pedret S, Bermudo Guitarte C, Cárdenas Fernández MC, Cortés Rius M, *et al*. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Revista del laboratorio clínico*. 2011;4(1):50–62.
 19. Mora Gutiérrez JM. Estudio clínico y experimental del papel de la MMP-10 en la nefropatía diabética tipo 2 [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Navarra; 2017 [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=246476>
 20. Pruijm M, Aslam I, Milani B, Brito W, Burnier M, Selby NM, *et al*. Magnetic Resonance Imaging to Diagnose and Predict the Outcome of Diabetic Kidney Disease—Where Do We Stand? *Kidney and Dialysis*. 2022 Sep;2(3):407–18.
 21. Rodríguez JA, Orbe J, Páramo JA. Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Sep 1;60(9):959–67.
 22. Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética | Nefrología al día [Internet]. [cited 2024 Jan 17]. Available from: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-clinica-anatomia-patologica-nefropatia-diabetica-372>
 23. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, *et al*. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):556–63.
 24. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis*. 2003 Sep;42(3):466–73.
 25. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, *et al*. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 Feb 26;355(9205):675–87.
 26. González Maqueda I, Casanova Rodríguez C, Escobar Cervantes C, García García A, Pereira Moral JR, Prieto Moriche E, *et al*. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Dec 1;8:10E-21E.
 27. Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, García-Peña R, *et al*. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Medicina interna de México*. 2018 Aug;34(4):536–50.
 28. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, *et al*. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1662–73.
 29. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
 30. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, *et al*. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
 31. Larkin H. What to Know About PREVENT, the AHA's New Cardiovascular Disease Risk Calculator. *JAMA*. 2024 Jan 23;331(4):277–9.
 32. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, *et al*. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):302–8.
 33. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Al-Wahsh H, Sood MM, Tangri N, *et al*. Progression and Regression of Chronic Kidney Disease by Age Among Adults in a Population-Based Cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2112828.
 34. An N, Wu B-T, Yang Y-W, Huang Z-H, Feng J-F. Re-understanding and focusing on normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1077929.
 35. D'Marco L, Guerra-Torres X, Viejo I, Lopez-Romero L, Yugueros A, Bermúdez V. Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease Phenotype: Beyond Albuminuria. *touchREV Endocrinol*. 2022 Nov;18(2):102–5.
 36. Herrera-Añazco P, Hernández AV, Mezones-Holguin E. Diabetes Mellitus Y Nefropatía Diabética En El Perú. *Revista de nefrología, diálisis y transplante*. 2015;35(4):229–37.
 37. Carranza Neira FE. Frecuencia de nefropatía diabética y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 2017.
 38. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, *et al*. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892–903.
 39. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16 Suppl 1:S30–33.
 40. Reilly R, Evans K, Gomersall J, Gorham G, Peters MDJ, Warren S, *et al*. Effectiveness, cost effectiveness, acceptability and implementation barriers/enablers of chronic kidney disease management programs for Indigenous people in Australia, New Zealand and Canada: a systematic review of mixed evidence. *BMC Health Serv Res*. 2016 Apr 6; 16:119.
 41. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Addressing the Barriers to Albuminuria Testing - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jan 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33749371/>
 42. Bravo-Zúñiga J, Hinostosa-Sayas J, Goicochea Lugo S-, Dolores-Maldonado G, Brañez-Condorena A, Taype-Rondan A, *et al*. Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica en estadios 1 al 3 en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2020 Oct;37(4):518–31.
 43. Bravo-Zúñiga J, Gálvez-Inga J, Carrillo-Onofre P, Chávez-Gómez R, Castro-Monte Verde P. Early detection of

- chronic renal disease: coordinated work between primary and specialized care in an ambulatory renal network of Peru. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):176–84.
44. Bravo-Zúñiga J, Saldarriaga EM, Chávez-Gómez R, Gálvez-Inga J, Valdivia-Vega R, Villavicencio-Carranza M, *et al.* Effectiveness of adherence to a renal health program in a health network in Peru. *Rev Saude Publica.* 54:80.
 45. Flores-Benites VV, Comesaña-Reyes RE, Nd Z-R, Gendreau-Castillo LJ. Financiamiento Del Cribado Y Tratamiento De La Nefropatía Diabética En El Primer Nivel De Atención Por El Seguro Integral De Salud, Perú. *Value in Health.* 2017 Oct 1;20(9):A922.
 46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1–127.
 47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1–87.
 48. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney International.* 1996 Jun 1;49(6):1774–7.
 49. 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 Nov 11;329(20):1456–62.
 50. 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 Sep 20;345(12):861–9.
 51. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Oct;16(10):3027–37.
 52. Persson F, Borg R, Rossing P. A narrative review of new treatment options for chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):716.
 53. 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.* 2008 Apr 10;358(15):1547–59.
 54. Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; Availability [Internet]. Federal Register. 2008 [cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>
 55. Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2018 Jul 1;32(7):720–5.
 56. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, *et al.* SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2019 Nov 1;7(11):845–54.
 57. Ma Y, Lin C, Cai X, Hu S, Zhu X, Lv F, *et al.* Baseline eGFR, albuminuria and renal outcomes in patients with SGLT2 inhibitor treatment: an updated meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2023 Mar;60(3):435–45.
 58. Daza Arnedo R, Rico Fontalvo JE, Aguilar Salcedo N, Alfaro M, Navas Torrejano D, Cardona Blanco M, *et al.* Finerenone y su papel en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Archivos de medicina.* 2022;18(1):5.