

3. Enfermedad renal diabética: Posición del farmacéutico comunitario

DIABETIC KIDNEY DISEASE: POSITION OF COMMUNITY PHARMACIST

Raúl Luque del Moral

Doctor en Farmacia por la Universidad de Murcia.

RESUMEN

Hoy en día conocemos que la Diabetes Mellitus es un problema de salud con una alta tasa de prevalencia en el mundo que, probablemente aumentará en el futuro asociado al envejecimiento de la población y a su estilo de vida.

Este problema de salud puede afectar en distintas formas a cualquier sujeto y en cualquier momento de su vida. El origen de la enfermedad diabética se asocia con la aparición de la hiperglucemia crónica y mantenida en el tiempo que, además se relaciona con su progreso favoreciendo la aparición de complicaciones tanto agudas como crónicas, en el estado de salud del paciente diabético. Su aparición va a generar una mayor carga para el sistema sanitario y una peor calidad de vida en este grupo de población.

El desarrollo de estas complicaciones en la salud del paciente diabético, se inician desde el momento en el que se aumenta la glucemia, evolucionando por distintas fases de lesión según el tejido afectado. Entre ellas, el daño renal que, va a aparecer en distintos grados, además de estar asociado a la aparición de otros daños extrarrenales que van a agravar aún más la salud del paciente diabético. No obstante, todos los pacientes diabéticos no presentan el diagnóstico de Enfermedad Renal Diabética, por lo que es necesario sugerir la existencia de otros factores, no conocidos totalmente en la actualidad, como puede ser el componente genético o la susceptibilidad de cada diabético para el desarrollo de las complicaciones renales asociadas a la Diabetes Mellitus.

En este contexto, su abordaje terapéutico ha cambiado de forma notable con la aparición de nuevos medicamentos que tienen en la actualidad, un importante impacto positivo en el paciente con Enfermedad Renal Diabética.

Por otra parte, en nuestro país, la actividad profesional diaria del farmacéutico comunitario se encuentra en un proceso de transformación de forma similar a los países de nues-

tro entorno. Desde una perspectiva global, este cambio se incluye en el marco de la implantación de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. Además, el farmacéutico comunitario como experto en el medicamento, puede participar en los equipos de salud que atienden de forma integral a los pacientes.

Palabras clave: Diabetes, hiperglucemia, prevalencia, complicaciones, nefropatía, glucemia, tratamiento.

ABSTRACT

Today we know that Diabetes Mellitus is a health problem with a high prevalence rate in the world that will probably increase in the future associated with the aging of the population and its lifestyle.

This health problem can affect any subject in different ways and at any time in their lives. The origin of the diabetic disease is associated with the appearance of chronic and sustained hyperglycemia over time, which is also related to its progress, favoring the appearance of both acute and chronic complications, in the health status of the diabetic patient. Its appearance will generate a greater burden for the health system and a worse quality of life in this population group.

The development of these complications in the health of the diabetic patient begins from the moment in which blood glucose is increased, evolving through different phases of injury depending on the affected tissue. Among them, kidney damage that will appear in different degrees, in addition to being associated with the appearance of other extra-renal damage that will further aggravate the health of the diabetic patient. However, all diabetic patients do not present the diagnosis of Diabetic Kidney Disease, so it is necessary to suggest the existence of other factors, not fully known at present, such as the genetic component or the susceptibility of each diabetic for the development of renal complications associated with Diabetes Mellitus.

In this context, its therapeutic approach has changed significantly with the appearance of new drugs that currently have a significant positive impact on patients with Diabetic Kidney Disease.

On the other hand, in our country, the daily professional activity of the community pharmacist is in a process of transformation in a similar way to the countries around us. From a global perspective, this change is included in the framework of the implementation of Professional Pharmaceutical Assistance Services. In addition, the community pharmacist, as an expert in the medicine, can participate in the health teams that provide comprehensive care to patients.

Keywords: Diabetes, hyperglycemia, prevalence, complications, nephropathy, blood sugar, treatment.

INTRODUCCIÓN

Diabetes Mellitus

La *Diabetes Mellitus (DM)* es una enfermedad metabólica crónica que se presenta cuando en el organismo existe una alteración en la hormona insulina y, por tanto aparece una alteración de la glucemia que, en su evolución temporal, provocará daños muy importantes en el estado de salud del paciente diabético¹.

Clasificación actual^{2,3}

- *Diabetes Mellitus tipo 1:* Enfermedad autoinmune pancreática que provoca una deficiencia absoluta de insulina.
- *Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2):* Enfermedad caracterizada por una resistencia en los tejidos a la acción de la hormona insulina.
- *Diabetes Mellitus Gestacional (DMG):* Aparece únicamente durante el embarazo.

Diabetes secundaria:

- Síndromes genéticos.
- Patologías del páncreas exocrino.
- Fármacos (corticoides), terapias de VIH/SIDA o en pacientes trasplantados.

Epidemiología de Diabetes Mellitus

El crecimiento de la enfermedad diabética en la población es un motivo de preocupación tanto para los profesionales sanitarios como para los gobiernos de todo el mundo. De forma aproximada, una décima parte de la población adulta en todo el mundo, es diabética. Esto se va a traducir en un importante coste económico y social, considerando además que será mayor en los próximos años^{4,5}.

En España, la prevalencia es similar al resto de países de nuestro entorno, aunque quizás, el dato más relevante es que aproximadamente la mitad del total de diabéticos estarían sin diagnosticar. Entre los distintos tipos de DM, la DM 2 es el tipo más común, representando aproximadamente el 90% de los casos de DM en todo el mundo^{6,7}.

Por otra parte, la enfermedad diabética se asocia con una mayor mortalidad de la población adulta entre 20 y 79 años, relacionándose con una de cada nueve muertes en este grupo de población. La DM se asocia con la mortalidad por cualquier causa y por *Enfermedad Cardiovascular (ECV)*. No obstante, la asociación se atenúa con el control de los *Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)*^{8,9,10}. Además, desde la perspectiva de la comorbilidad, distintos estudios han demostrado vinculación entre DM y una amplia gama de problemas de salud¹¹.

Por otra parte, existe un importante número de pacientes que no están diagnosticados de DM. Así, casi la mitad de todas las personas (49,7 %) que vivían con DM no fueron diagnosticadas en el año 2017, representando a más de 224 millones de adultos (18 a 99 años). En el continente

europeo, un 37,8% de este grupo de población no están diagnosticados¹². Esta falta de diagnóstico podría influir en los distintos problemas de salud asociados a la DM que tienen un impacto negativo en la salud de la población¹¹, motivando la necesidad de adoptar un plan de seguimiento individualizado y adaptado a cada paciente.

Control de la Enfermedad Diabética^{13,14,15}

En la población diabética, mejorar su abordaje terapéutico y aumentar su control va a tener un impacto positivo en su estado de salud⁶. Para poder evaluar al paciente diabético, es necesario disponer de distintos marcadores o indicadores biológicos como la medición de *Hemoglobina Glicada A1c (HBA1C)* o mediciones de glucosa continuamente en dispositivos de monitorización adecuados para esta determinación. Además, es necesario que el paciente participe de forma activa en la evolución de su enfermedad mediante la realización de su propia analítica de glucemia. Estos objetivos en la terapia del paciente diabético deben evaluarse continuamente y de forma individual a cada uno de los pacientes diabéticos.

Un objetivo de HBA1C <7% reduce las complicaciones microvasculares, mientras que la evidencia de un objetivo similar de HBA1C para reducir el riesgo macrovascular no es convincente. La necesidad de adaptar el objetivo terapéutico de forma individual, a cada uno de los pacientes diabéticos, supone la valoración de factores como su edad, comorbilidad, evolución de la propia enfermedad diabética, hipoglucemia o fragilidad. En este contexto y, según las características de cada paciente, se le puede proponer medidas de control de enfermedad diabética más o menos estrictas. En este sentido, además del control de glucemia es necesario optimizar el control de otros FRCV para disminuir el impacto de la ECV en la salud de la población, considerando

Impacto de la enfermedad diabética en el riesgo cardiovascular de la población

La ECV se mantiene como una de las principales causas de muerte en todo el mundo y contribuye de forma muy importante a la pérdida de salud y, por tanto, generadora de un importante coste económico para el sistema sanitario^{16,17}. La mejor herramienta terapéutica para disminuir su impacto negativo en la población es optimizar el control de los FRCV⁶.

En particular, la DM es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo y contribuye sustancialmente a los costes sanitarios. La DM 2 es el tipo de DM más común, representando aproximadamente el 90% del total de casos. El estilo de vida inadecuado junto al envejecimiento de la población puede explicar en parte la pandemia de DM. Es un problema de salud mundial que, además está en aumento representando una gran carga para los sistemas sanitarios. Tal es su importancia, que la Organización Mundial de la Salud creó los primeros objetivos globales para la DM, estableciendo que para el año 2030, el 80% de los diabéticos estén diagnosticados y, que el 80% de las personas que viven con DM tengan un buen control de la glucemia y la presión arterial, el 60% de los

mayores de 40 años estén recibiendo estatinas y el 100% de las personas con DM tipo 1 tendrán acceso a insulina asequible y autocontrol de los niveles de glucosa en sangre^{18,19}.

Por otra parte, la DM se ha asociado con un aumento del 75% en la tasa de mortalidad en adultos y la ECV representa una gran parte de este exceso de mortalidad, principalmente en relación con la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares que, van a ser responsables del deterioro de calidad de vida, discapacidad y muerte prematura asociado a la DM^{6,13,14,16,17,18}. Actualmente, la DM 2 se encuentra como una condición heterogénea, donde se estima que el riesgo de ECV es de 2 a 4 veces más que en población no diabética. No obstante, varía de forma muy importante según el fenotipo de la DM y, por tanto, el riesgo no es igual en todas las personas con DM. También es necesario la consideración de otros factores como la edad, control glucémico o presencia de otros FRCV y/o comorbilidades^{13,14,20}.

Además, la DM 2 es una patología que suele asociarse con la aparición de otros FRCV, aumentando por tanto el RCV de la persona con DM^{6,13,14}, considerando fundamental optimizar el control de FRCV en el abordaje del paciente diabético^{6,13,14,21,22}.

Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Desde que se inicia el aumento de los niveles de glucosa "considerados normales" se inicia el daño en el resto del organismo^{14,23}. En la figura nº 1 se ilustra cómo afecta la alteración de la glucemia a los diferentes órganos del ser humano y su contribución a la fisiopatología de la enfermedad diabética.

Desde una perspectiva general, se clasifican en agudas y crónicas. Entre las complicaciones crónicas, se van a diferenciar según su naturaleza microvascular o macrovascular^{6,13,14,21,22,23}. Además, aparece la asociación entre DM 2 y otros FRCV²⁴. En este contexto, la carga global de complicaciones, tanto macro como microvasculares es muy impor-

tante para los pacientes con DM 2 que, van a desarrollarse desde el inicio del proceso de la enfermedad. Esta relación, justifica la necesidad de optimizar el control estos FRCV de forma temprana^{6,13,25,26}.

Justificación

La DM es una enfermedad crónica que afecta a gran parte de la población mundial, considerando además, la existencia de un importante grupo de población diabética no diagnosticada, generando una gran carga económica para nuestro sistema de salud. En la evolución de la enfermedad diabética aparecen complicaciones para la salud del paciente diabético que van a tener un impacto negativo en su calidad de vida.

En la actualidad, para mejorar el pronóstico cardiovascular de la población diabética es necesario aumentar el control de los FRCV, además de la propia enfermedad diabética. En este sentido, disminuir el RCV de este grupo de población va a ser fundamental para mejorar su salud cardiovascular.

Por otra parte, el farmacéutico comunitario a través de su actividad profesional diaria en relación con el uso racional de medicamentos, podría formar parte del equipo de salud que atiende de forma integral al paciente diabético con el propósito de mejorar su calidad de vida y, del mismo modo favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario.

Hoy en día, desde una perspectiva general, las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus aumentan la morbimortalidad de la población diabética. En concreto, la relación entre DM y riñón, es cada vez más evaluada y analizada desde la perspectiva clínica. Además, el uso de medicamentos, que en su gestión terapéutica van a ofrecer beneficios cardiovasculares, renales y metabólicos, tanto en población diabética como no diabética, posibilita la participación del farmacéutico comunitario, como experto en el medicamento, en el equipo multidisciplinar de salud que atiende a este grupo de población. En este

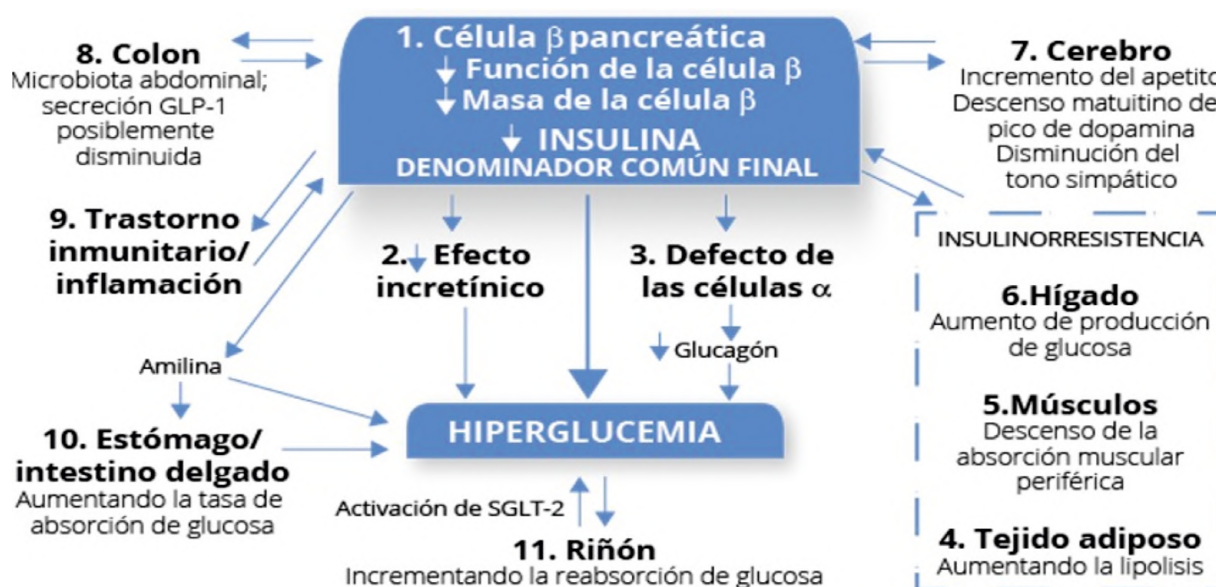


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de Diabetes Mellitus²⁸.

contexto, es necesaria la realización de esta monografía contemplando la perspectiva del farmacéutico comunitario en la gestión del paciente diabético con complicaciones crónicas renales.

REVISIÓN

Para la realización de esta monografía y considerando la exposición realizada en introducción y justificación, los objetivos de este trabajo son:

Objetivo general

- Profundizar en la Enfermedad Renal Diabética.

Objetivos específicos

- Describir el papel del farmacéutico comunitario en el enfermo con enfermedad renal crónica diabética.
- Explorar la enfermedad renal crónica y sus problemas de salud asociados.
- Describir el abordaje terapéutico del paciente diabético con enfermedad renal crónica.
- Explorar los beneficios de los fármacos antidiabéticos utilizados en este grupo de población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se ha realizado una revisión bibliográfica narrativa no sistemática para satisfacer los objetivos establecidos. Se pretende un análisis y evaluación del conocimiento actual que permita al lector, actualizar su formación en relación con la asociación entre la DM y el daño renal crónico. La búsqueda de información se ha realizado entre el mes de Enero y Abril del año 2023.

Bases de datos consultadas

Para poder realizar este trabajo de investigación se han consultado las siguientes bases de datos:

- Scielo.
- Biblioteca Cochrane.
- Pubmed.
- Google Académico.

Criterios de inclusión y exclusión

Para realizar este trabajo de investigación y con el propósito de seguir unas pautas homogéneas en su realización, se han seleccionado artículos de relevancia y relacionados con los objetivos establecidos para realizar esta revisión, con el propósito de elaborar una revisión de calidad y útil para el lector.

Criterios de inclusión

- Artículos a texto completo obtenidos gratuitamente y relacionados con los objetivos de este trabajo de investigación.
- Artículos publicados a partir del año 2018 en adelante.
- Artículos publicados en idioma español o inglés.
- Estudios realizados en seres humanos.
- Revisiones sistemáticas, metanálisis o guías de práctica clínica que traten el tema de investigación y permitan satisfacer los objetivos propuestos para la realización de este trabajo.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados con anterioridad al año 2018.
- Artículos a los que no se pudieran acceder al texto completo de forma gratuita.
- Artículos que no se ajusten a los objetivos establecidos en la investigación.
- Artículos publicados en idioma diferente al español o inglés.

En la selección de artículos y, a pesar de contemplarlo como criterio de exclusión, se han elegido artículos publicados antes del año 2018, debido a su importancia en el tema investigado. Del total de artículos utilizados en bibliografía para la realización de este trabajo (139 artículos) sólo 12 artículos cumplen esta condición. En este sentido, es necesario que el lector conozca esta circunstancia.

Resultado de la búsqueda

Se ha llevado a cabo la búsqueda en bases de datos de internet y revistas electrónicas a las que se ha accedido de forma gratuita. La selección de documentos se ha realizado según los criterios antes descritos.

En una primera fase, se seleccionaron 326 artículos para posteriormente en una segunda fase, descartar 119 artículos (207 artículos). De estos artículos, finalmente se seleccionaron 138 artículos (Bibliografía utilizada) para estudiarlos y analizarlos en profundidad con el propósito de responder a los objetivos establecidos.

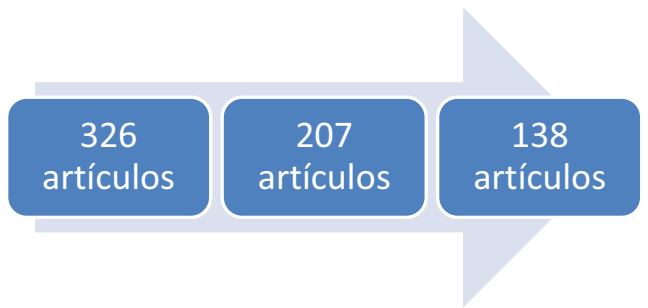


Figura 2. Selección de artículos para la realización de esta investigación. Elaboración propia.

RESULTADOS: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Enfermedad renal crónica^{27,28}

La *Enfermedad Renal Crónica (ERC)* es un problema de salud mundial muy importante por su impacto negativo en la población, justificándose así su abordaje precoz tanto en el diagnóstico como en el establecimiento de un abordaje terapéutico adecuado. Su importancia se relaciona con una menor calidad de vida, elevada morbilidad y coste sanitario, además de su elevada prevalencia y carga social que supone para la población.

La ERC se define por la presencia de alteraciones renales, que pueden ser estructurales o funcionales y que tienen una duración temporal superior a 3 meses y, que tienen un importante resultado negativo en la salud de este grupo de población. Este daño renal crónico puede tener distintos orígenes, manifestándose como un descenso en la tasa de filtración glomerular ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) o la existencia de una lesión renal objetivada mediante biopsia renal o de forma indirecta mediante distintas técnicas analíticas.

Enfermedad renal crónica: estadiaje y cribado^{27,28,29}

En esta clasificación se observa como el riesgo del paciente a sufrir un daño en el organismo (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) está relacionado con la aparición de proteínas en orina y con la tasa de filtrado glomerular. En este sentido, va a permitir individualizar la estrategia diagnóstica y terapéutica en esta población. Además, en este modelo continuo de ERC, es necesaria la consideración de otros factores que pueden influir en el desarrollo de la patología renal crónica (Anexo 1 y 2)^{27,28}.

Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica

En el mundo occidental, la DM está presente aproximadamente en el 30-50% de la población con ERC. La hipertensión arterial y el tabaquismo son otros factores importantes que aumentan el riesgo de ERC, así como su velocidad de progresión²⁹.

Una de sus complicaciones a largo plazo es la aparición de la *Enfermedad Renal Diabética (ERD)* que ocasiona una elevada morbilidad cardiovascular y una disminución de calidad de vida relacionada con la salud de este grupo de población³⁰, considerándose necesario su abordaje preventivo.

En España, Gorostidi M et al muestran como la ERC afecta a uno de cada 7 adultos en España (prevalencia de ERC fue del 15,1% (IC95%: 14,3-16,0)) aumentando de forma importante con la acumulación de FRCV, sugiriendo que la ERC podría considerarse un trastorno cardiovascular³¹. Recientemente, en el estudio IBERICAN se mostró como un 14,4% (IC 95%: 13,6-15,1) presentan ERC aumentando de forma exponencial con la agregación de FRCV³².

En nuestro país, Aleman-Vega G et al mostraron en su estudio realizado en centros de salud de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, que entre los diabéticos la prevalencia de ERC fue del 16,95% (IC 95%: 15,91-17,95), en los hipertensos del 24,62% (IC 95%: 23,57-25,66) y con ambas enfermedades del 31,22% (IC 95%: 30,39-32,04)³³.

En otro estudio, realizado en el año 2018 en población mayor de 64 años con DM 2, concluyó que la ERC es frecuente en este grupo de población, asociándose con una mayor edad, hipertensión arterial tratada y una importante presencia de comorbilidades³⁴.

Pronóstico de la ERC según FG y abuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria persistente Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				$< 30 \text{ mg/g}$ $< 3 \text{ mg/mmol}$	$30-300 \text{ mg/g}$ $3-30 \text{ mg/mmol}$	$> 300 \text{ mg/g}$ $> 30 \text{ mg/mmol}$
Categorías por FG, descripción y rango (mL/min/1,73m^2)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	< 15			

Figura 3. Pronóstico de la ERC según filtrado glomerular y albuminuria. Tomado de Garcia-Maset R et al²⁷.

Fisiopatología de la Nefropatía Diabética^{35,36,37,38}

Clásicamente la ERD se ha concebido como el resultado de la interacción entre factores metabólicos y hemodinámicos. En cambio, en la actualidad se reconoce un escenario más complejo de interacción de factores de susceptibilidad, progresión y como elemento iniciador, la hiperglucemia crónica, cuyo resultado final será el desarrollo de ERD.

La hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y fisiopatología de ERD. Del mismo modo, el efecto protector del control metabólico y renal de la población diabética se va a producir desde la optimización de esta situación clínica. Hoy en día no conocemos en profundidad como se produce el daño renal a partir de un aumento crónico de la glucemia, no obstante se va conociendo como distintos mecanismos pueden confluir para iniciar o favorecer el desarrollo de este tipo de lesión renal.

El ambiente hiperglucémico favorece la formación de productos avanzados de glicosilación. Asimismo, los niveles elevados de glucosa ejercen su toxicidad en el interior de las células, además de la formación de sorbitol, activación de la proteína kinasa C o la activación de la ruta de la hexosaminasas. En conjunto, contribuyen a la activación de mecanismos inflamatorios y factores de crecimiento que participan activamente en la aparición y desarrollo de ERD y, que conducirán al establecimiento definitivo de las alteraciones renales que son características de la ERC.

Desde una perspectiva genética se conoce que solamente un porcentaje de pacientes diabéticos desarrollan ERD y, sólo en algunos casos presentarán buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresaran hacia la ERC.



Figura 4. Factores que participan en el desarrollo de nefropatía diabética. Tomad de Meza Letelier CE et al³⁷.

Además, se observa frecuentemente como distintos mecanismos epigenéticos participan en el desarrollo de ERD. Todos estos mecanismos descritos, tanto patogénicos como fisiopatológicos, que participan en el desarrollo y progresión de la ERD se van a traducir en alteraciones funcionales y cambios estructurales que afectan a los diferentes compartimentos renales. En la Figura nº 4 y 5, se muestra la relación entre los distintos factores relacionados con la evolución y desarrollo de la ERD.

Desde la perspectiva histórica, la ERD sigue una serie de etapas secuenciales que van a concluir en el daño irreversible.

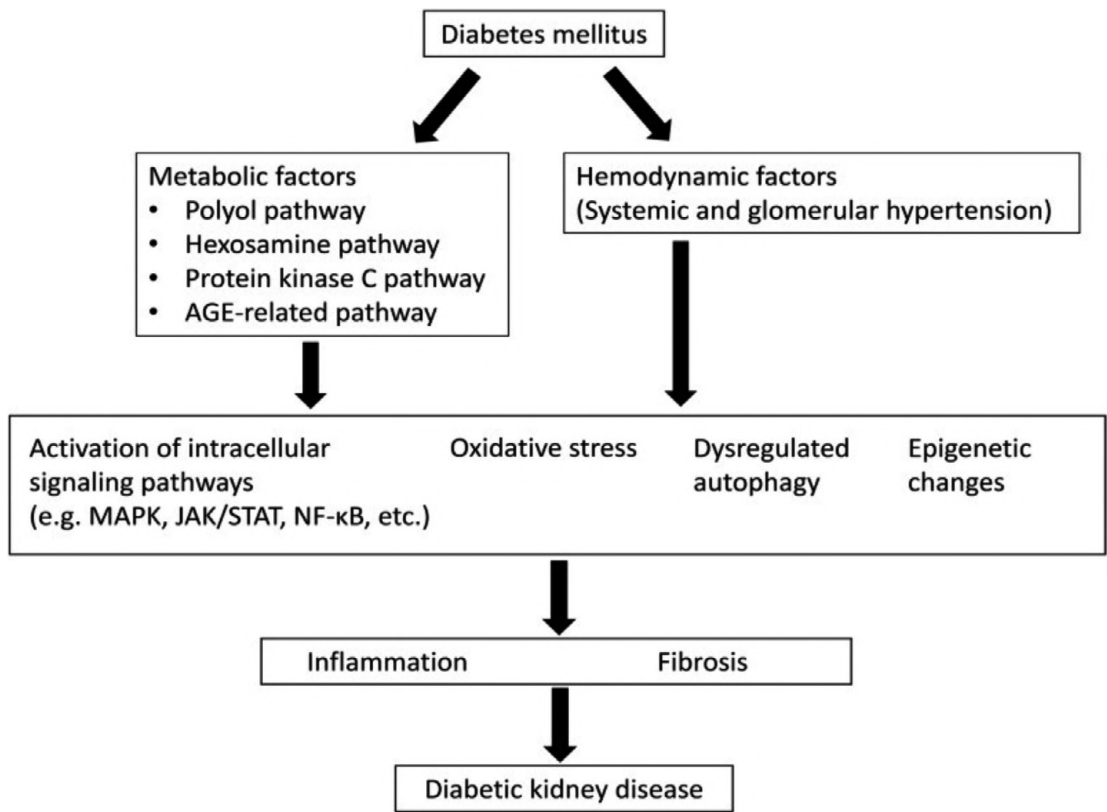


Figura 5. Patogenia de la Enfermedad Renal Diabética. Tomado de Sugahara M et al³⁶.

sible del riñón, que desde una perspectiva general consiste en³⁶:

- Fase inicial: hipertrofia e hiperfiltración glomerular, que se denota por aumentos en el tamaño de los riñones así como en la tasa de filtración glomerular.
- Aumento moderado de albuminuria (Microalbuminuria). Tasa de excreción urinaria de albumina de 30 a 300 mg/día.
- Aumento grave de albuminuria (Macroalbuminuria). Tasa de excreción urinaria de albumina de >300 mg/día.
- Disminución progresiva de tasa de filtración glomerular.
- Daño irreversible y muerte.

Actualmente, se reconoce que un importante grupo de pacientes desarrollan una filtración glomerular alterada sin pasar por etapas intermedias. Distintas estrategias terapéuticas como un mejor control glucémico o la implantación de estrategias renoprotectoras objetivan una menor prevalencia de albuminuria en pacientes con DM. Otro grupo distinto de pacientes con DM pueden desarrollar una tasa de filtrado glomerular alterada y ERC sin desarrollar albuminuria. También existe otro grupo de pacientes que puede desarrollar una pérdida progresiva de la función renal en lugar de la aparición de proteínas en orina. Esta realidad que se encuentra en la práctica clínica, postula la existencia de distintos tipos de fenotipos, que pueden agruparse en^{36,38,39}:

Insuficiencia renal no albuminúrica

- Disminución de la tasa de filtración glomerular que no está precedida y puede no acompañarse de microalbuminuria o albuminuria.

Deterioro renal progresivo

- Disminución de la tasa de filtrado glomerular independiente de la presencia, gravedad o el curso posterior de la albuminuria.

Recientemente, Shi S et al en su revisión sistemática y metanálisis han concluido que las estrategias de diagnóstico y abordaje terapéutico deben ser diferentes ya que debe considerarse el fenotipo de una forma más importante⁴⁰, confirmando la necesidad de establecer un abordaje terapéutico individualizado a cada uno de los pacientes.

Anatomía patológica. Lesión renal⁴¹

La ERD es la causa más frecuente de trasplante renal. En su evolución, intervienen distintos mecanismos que contribuyen al desarrollo y progresión de este daño renal.

Características macroscópicas

- Riñones: Aumentan su tamaño excepto en fases terminales de la enfermedad, donde los riñones disminuyen su tamaño.

Características microscópicas

Glomérulo renal

- Al iniciarse la ERD, aumenta el grosor de la membrana basal, que puede ocurrir incluso antes de la aparición de proteínas en orina, para posteriormente aparecer otro tipo de lesiones. Se continúa con la esclerosis progresiva del mesangio.
- Pueden aparecer frecuentemente micro aneurismas. Es infrecuente la formación de trombos.
- El glomérulo renal se daña de forma global evolucionando hacia formas terminales de la enfermedad.

Túbulos renales

- Aumenta la atrofia tubular que puede estar acompañada de un proceso de fibrosis intersticial.
- Se produce un engrosamiento de membranas basales tubulares por depósitos aumentados de colágeno.
- En el caso de existir una importante proteinuria pueden aparecer gotículas de reabsorción tanto de proteínas como de lípidos.

Intersticio renal

- Puede desarrollar inflamación en mayor o menor magnitud.

Compartimento vascular

- Aparece daño arterial que puede comprometer la circulación sanguínea renal, pudiendo afectar a todos los vasos sanguíneos renales.

En el desarrollo de esta enfermedad, no se produce este daño renal de forma aislada sino que se desarrollan interacciones entre todos los factores que pueden estar implicados en su desarrollo, considerando además la susceptibilidad individual de cada paciente, para poder relacionar la progresión de la enfermedad con una menor función renal.

El curso natural de la ERD se caracteriza por el desarrollo y progresión de la lesión renal en un contexto de silencio clínico, mucho antes de que se produzca el descenso de la tasa de filtrado glomerular o aumento de excreción de albumina. Por tanto, en el diagnóstico de esta enfermedad es necesaria la búsqueda de marcadores que puedan caracterizar alteraciones características de la presencia de ERC.

Las manifestaciones clínicas de la ERD son similares en DM tipo 1 y tipo 2, mientras que las lesiones renales pueden diferir. En DM tipo 1 es más frecuente la lesión del glomérulo renal. En cambio, en la DM tipo 2 las lesiones renales son heterogéneas e incluso puede no aparecer glomerulopatía con anomalía tubulointersticial y/o arterial. En este contexto, es necesario el diagnóstico temprano de la ERD, no obstante, la biopsia renal no se realiza

de forma rutinaria en la DM, excepto en entornos clínicos particulares.

Por otra parte, la población diabética puede padecer otro tipo de patología renal, denominadas como *Enfermedades Renales No Diabéticas (ERND)* que van a influir de forma negativa en la salud de este grupo de población. Esto podría justificar la necesidad de la realización de biopsias renales en este grupo de pacientes. En este contexto, la nefropatía membranosa, nefropatía por IgA o la glomeruloesclerosis renal y segmentaria pueden relacionarse con la ERND^{42,43}.

Marcadores de lesión glomerular renal⁴⁴

Desde una perspectiva clínica clásica, la función renal se ha evaluado mediante la determinación de proteínas en orina junto a la tasa de filtrado renal. No obstante, antes de su aparición, la estructura y función renal se han dañado de forma severa. En este sentido, el diagnóstico precoz es fundamental para el estado de salud de este grupo de población, puesto que podría permitir retrasar la progresión de la enfermedad, justificando la necesidad de encontrar biomarcadores que puedan caracterizar estos cambios renales anteriores a la aparición de albuminuria y disminución del filtrado glomerular renal. Entre estos biomarcadores potenciales, que son foco constante de investigación, se podrían destacar:

- Excreción urinaria de SMAD1: Se correlaciona fuertemente con la gravedad de la expansión de la matriz mesangial. Durante la fase de hiperfiltración glomerular, los niveles urinarios de SMAD1 aumentan, lo que es indicativo que se ha producido un proceso de expansión mesangial. Por lo tanto, el papel del nivel urinario de SMAD1 en estadios tempranos de ERD debe investigarse.
- Podocalyxin: Es una proteína de membrana de podocitos y es un componente muy importante en la membrana del glomérulo renal. La permeabilidad de la barrera de filtración glomerular se correlaciona con la integridad de esta proteína.
- Detección de fracciones de NGAL: Es un marcador de lesión de nefropatía temprana, no obstante son necesarios nuevas investigaciones sobre su valor predictivo en lesión temprana de ERD.
- Proteína Netrin-1: Es secretada y altamente inducida después de una lesión renal crónica y aguda. Son necesarias nuevas investigaciones sobre su valor diagnóstico.
- Proteína de unión a ácidos grasos 1 (FABP1 o L-FABP): Puede detectar enfermedad renal en pacientes diabéticos antes que la albumina urinaria. Son necesarias nuevas investigaciones sobre su valor en el abordaje diagnóstico de este grupo de pacientes.

Por otra parte, es conocido que existen gran cantidad de proteínas que caracterizan la lesión de ERD que, han sido estudiadas y que se confirman su asociación con daño renal estructural específico y son capaces de caracterizar el desarrollo de la enfermedad. Algunas de éstas pueden ser la Transferrina, Ceruloplasmina, Proteínas de Transporte de Iones o la Haptoglobina.

Historia Natural de la Enfermedad Renal Diabética

La historia natural de la ERD sigue evolucionando, desde un clásico patrón de hiperfiltración glomerular que progresa a albuminuria persistente asociada con hipertensión arterial y disminución de la tasa de filtrado glomerular que se relaciona de forma inversa con el desarrollo de complicaciones para la salud de este grupo de población, tanto las que afectan al sistema renal como aquellos daños extrarrenales. En este contexto, la anemia, trastornos del metabolismo óseo y mineral, deficiencia de eritropoyetina, infecciones y ECV son las comorbilidades más frecuentes que aparecen en la población con ERC y que van a tener un impacto negativo en la salud del paciente diabético⁴⁵.

Anemia renal

La anemia es una complicación frecuente en la ERC que aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular, necesitando de tratamiento en muchos casos. Suele ser de tipo normocítico y normocromico, con recuento normal de reticulocitos y bien tolerada hasta fases avanzadas de la ERC. La causa principal de este tipo de anemia, es la producción inadecuada de Eritropoyetina por el riñón, por lo que en su abordaje terapéutico puede ser necesaria la administración de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Otras medidas farmacológicas pueden ser la administración de Ácido Fólico, Vitamina B12 o Ferroterapia cuando los niveles séricos estén disminuidos. En consecuencia, existe un amplio margen de mejora para optimizar el tratamiento en pacientes con este tipo de anemia^{46,47}.

Trastorno metabolismo óseo y mineral

Actualmente se considera como un trastorno sistémico, que incluye al sistema cardiovascular y, que tiene un gran impacto sobre la morbilidad de los pacientes con ERC. Además, se inicia desde los primeros estadios de la ERC, antes del inicio de la reducción grave del filtrado glomerular renal. El descubrimiento del sistema biológico FGF-23/klotho ha permitido aumentar el conocimiento del desarrollo evolutivo que se ha producido en este trastorno asociado a la ERC.

El FGF-23 es una proteína sintetizada por células óseas y es nexo de unión entre riñón, glándula paratiroidea y el propio hueso cuando aparecen alteraciones en el metabolismo óseo-mineral en la ERC. Participa en la regulación del fósforo en el organismo, siendo necesario el cofactor Klotho, identificado de forma importante en el riñón, para su actuación. Las concentraciones urinarias y plasmáticas de Klotho descienden desde que se inicia el desarrollo de ERC. Además se produce un descenso de vitamina D activa, favorecida por la disminución en la función renal. En este contexto patológico, se produce además un aumento de FGF-23 en relación con la disfunción de vitamina D. En la evolución de ERC, la pérdida de masa renal funcionando favorece el desarrollo de este problema de salud. Este déficit de vitamina D activa causa hipocalcemia que, va a contribuir a aumentar la hormona Paratohormona y, también a la pérdida de nefronas funcionantes, reduciendo también la expresión de Klotho⁴⁸.

El riñón participa en el metabolismo mineral del organismo como elemento regulador al mismo tiempo que es órgano diana por lo que cuando se inicia el desarrollo de ERC se produce su alteración. El daño en tejidos diana también es muy importante, siendo el sistema cardiovascular y el esqueleto óseo los más afectados. Además es necesario destacar como aparece una disfunción endocrina asociada a la alteración fosfocálcica, desde el inicio del daño renal. Otras lesiones como calcificaciones de tejidos blandos y arteriopatías son muy importantes para el estado de salud de este grupo de población puesto que se relacionan con su mayor morbimortalidad⁴⁹.

Infecciones en enfermedad renal crónica

El evento infeccioso causa un importante impacto negativo en la población con ERC. En este grupo de pacientes, es necesario abordar correctamente esta causa infecciosa ya que parece existir una asociación entre la incidencia de infección y la reducción de la función renal⁵⁰. La exposición a la infección en este grupo de pacientes puede conducir a mayores riesgos de resultados adversos para su salud independientemente de la mortalidad por todas las causas. En este contexto, mejorar su abordaje preventivo puede conducir a mejores resultados y una menor carga para el sistema de salud⁵¹.

En este contexto, la infección es probablemente el resultado no cardiovascular más importante. En su estudio, McDonald HI et al mostraron fuertes asociaciones entre bajo nivel de filtrado glomerular e infecciones⁵². En otro estudio más reciente, Xu H, et al mostraron resultados similares⁵³.

Por otra parte, incluso programas de vacunación pueden estar asociados a un menor riesgo de hospitalizaciones por infecciones por neumonía o virus Influenza y enfermedades cardíacas en tasas de filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m². Por tanto, podríamos recomendar esta vacunación en este grupo de pacientes⁵⁴.

En pacientes con ERC se ha reconocido que disponen de un sistema inmunitario debilitado, a través de distintos mecanismos subyacentes. Además es probable que existan factores compartidos entre ERC e infección a través de la edad del paciente, principalmente adulto mayor. Además, la DM y la ECV son frecuentes entre los pacientes con ERC y aumentan el riesgo de infección en esta población. En este sentido, la senescencia inmunológica y la inflamación crónica, identifican a las células senescentes como las principales culpables del deterioro de la estructura y función renal. La alteración del sistema inmune junto a la acumulación de células senescentes dentro del riñón están asociados con el progreso de la enfermedad renal^{55,56}.

Desde el punto de vista de la senescencia, hallazgos recientes muestran como células senescentes secretan una diversa gama de factores proinflamatorios y profibroticos, conocidos en su conjunto, como fenotipo secretor asociado a la senescencia. En este contexto, el envejecimiento renal y la ERC se caracterizan por una mayor senescencia celular, un estado irreversible de detención del ciclo celular y el cese de la división celular⁵⁷.

Distintas toxinas urémicas pueden contribuir al deterioro del sistema inmunitario en la ERC, aunque se necesitan estudios futuros para comprender mejor la participación de estas sustancias tóxicas en el sistema inmunitario alterado en ERC. Las especies reactivas de oxígeno forman parte de la respuesta inmunitaria, como la activación de señales inflamatorias y la eliminación de células dañadas. Su citotoxicidad, puede afectar a la función inmunológica. En la población con ERC, el estrés oxidativo aumenta y la capacidad antioxidante disminuye, sugiriéndose un vínculo entre el daño oxidativo y la respuesta inmune alterada, aunque no se ha determinado concretamente en qué medida contribuye realmente a un mayor riesgo de infección en este grupo de pacientes. Del mismo modo, las células endoteliales desempeñan un papel importante en la regulación inmunitaria. En población con ERC, la

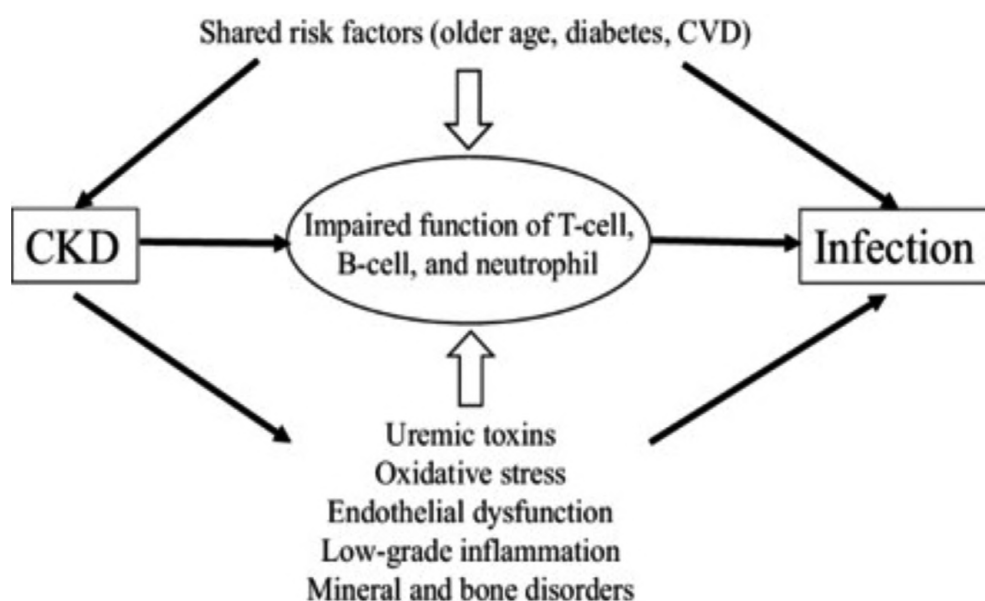


Figura 6. Mecanismos potenciales que aumentan la infección en la enfermedad renal crónica. Tomado de Ishigami J et al⁵⁶.

disfunción endotelial puede ser un factor contribuyente a la alteración del sistema inmunológico y, por tanto se relacionan con mayor riesgo de infección. Además, aparecen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en pacientes con ERC. Esto podría sugerir una posible contribución de la inflamación a la infección. También, la desregulación del metabolismo óseo y mineral puede contribuir al riesgo de infección⁵⁶.

En la figura nº 6 se muestran los mecanismos potenciales que pueden aumentar el riesgo de aparición de infección en la ERC⁵⁶.

En este contexto, es necesario el abordaje preventivo a través de distintos programas de vacunación, como la vacuna contra Influenza y Neumococo para prevenir la aparición y desarrollo de la enfermedad infecciosa. También existen otras medidas preventivas, independientes de la vacunación, como una buena higiene de manos que, puede jugar un importante papel en el riesgo de infección en población con ERC^{54,56}.

Enfermedad Cardiovascular

Existen multitud de conexiones entre ERC y ECV, al compartir riesgos como la Hipertensión Arterial, DM y Dislipemia, sugiriendo un desarrollo de la ECV asociada a ERC desde un origen multifactorial. En el paciente con patología renal crónica se observan distintas comorbilidades que van contribuir de una forma muy importante a su mortalidad. En este

sentido, mejorar el control de las distintas comorbilidades y los FRCV puede ser esencial para frenar el desarrollo de esta patología⁵⁸. En la figura nº 7 se muestra la relación entre ambas patologías y su abordaje terapéutico.

Los pacientes con ERC presentan un importante RCV, a la vez que la ECV es la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC en fases avanzadas. La ERC causa un estado de inflamación sistémica que va a contribuir de forma importante al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. También se debe de considerar la aparición de procesos de senescencia, tanto vascular como en tejidos no vasculares. El riesgo cardiorenal tiene una relación continua con la presencia de albuminuria, por lo que podríamos considerarla como marcador pronóstico de RCV. El aumento de los niveles de albuminuria indica un aumento gradual en riesgo de mortalidad independiente de la tasa de filtración glomerular renal. La relación entre ambas patologías crónicas es continua y dinámica, aumentando en su desarrollo a partir de la falta de control de los distintos FRCV modificables que presentan este grupo de pacientes.^{6,13,59} En la figura nº 8 se muestra la relación bidireccional entre el desarrollo de la ERC y ECV, considerando a los FRCV como nexo de unión entre ambas patologías crónicas.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la ECV en ERC se asocia a la aparición de FRCV tradicionales, muy prevalentes en pacientes con ERC y, su contribución a la aterosclerosis es muy importante en estadios más tempranos de la ERC. Entre éstos, la hipertensión arterial, tabaquismo,

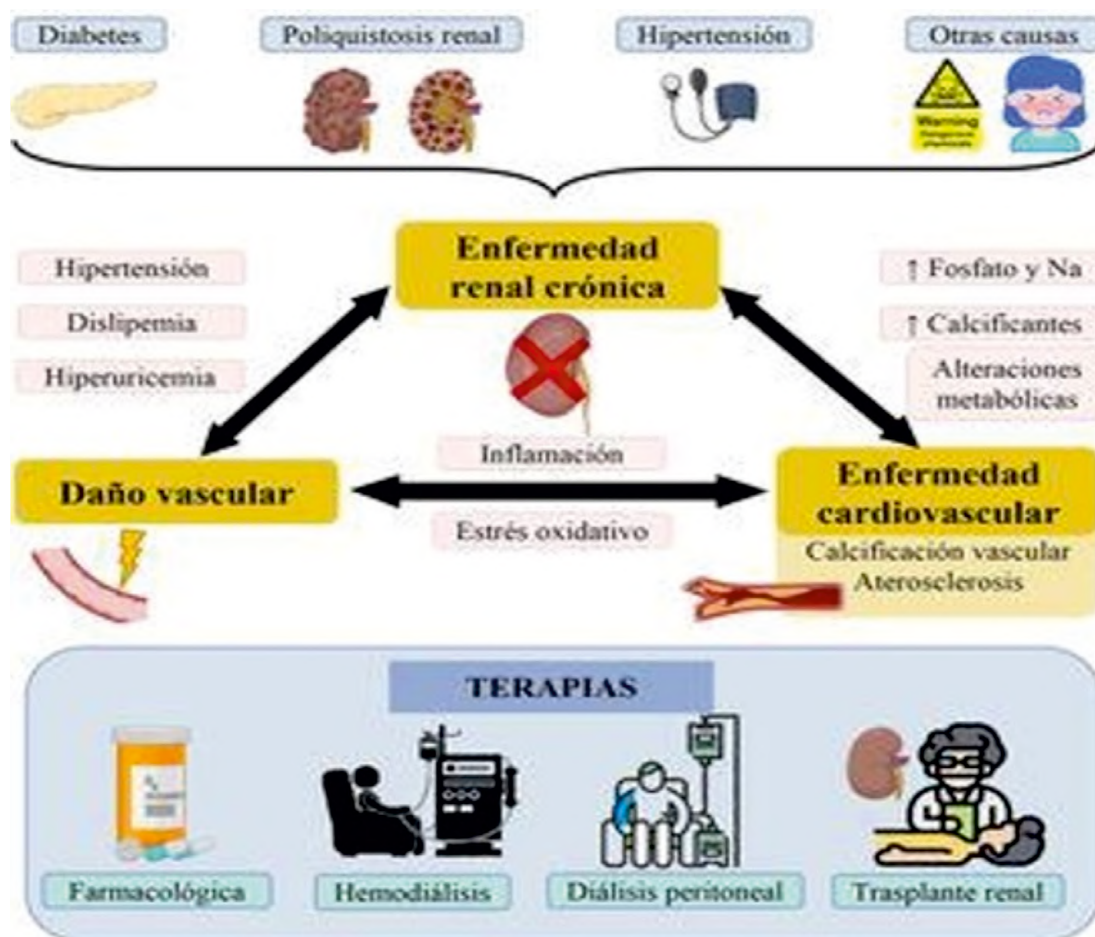


Figura 7. Enfermedad renal crónica, enfermedades asociadas y terapias. Tomado de Figuer A et al⁵⁸.

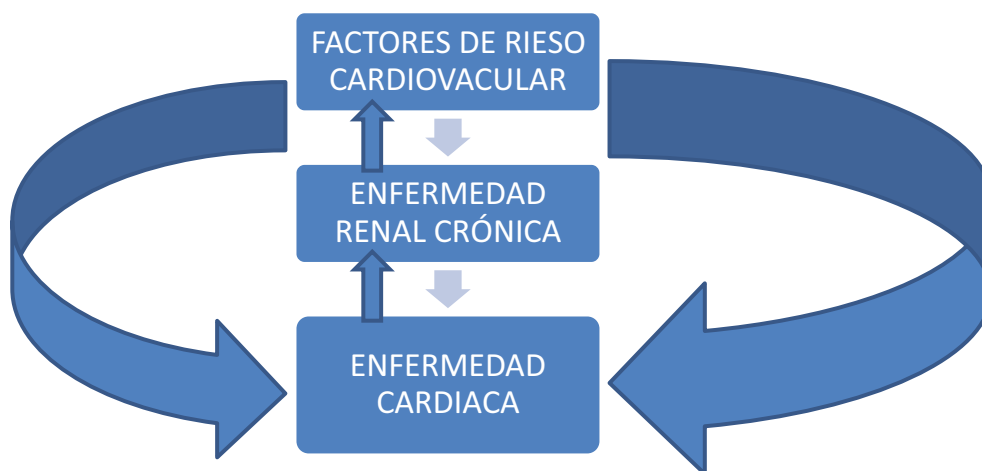


Figura 8. Relación bidireccional entre Enfermedad Renal Crónica y Enfermedad Cardiovascular. Elaboración propia^{6,13,58,59,60}.

dislipemia, edad, obesidad, historia familiar o la DM contribuyen tanto a la progresión de la aterosclerosis como a la propia progresión de la ERC. En la actualidad, nuevas investigaciones han mostrado como otros FRCV denominados “no tradicionales” se han relacionado con un mayor RCV en este grupo de población con ERC. Entre estos, encontramos la presencia de calcificación vascular, desequilibrios electrolíticos, procesos inflamatorios y alteración de citocinas, estrés oxidativo, alteraciones miocárdicas como la hipertrofia del ventrículo izquierdo o factores epigenéticos^{58,59}. En este contexto, podemos pensar en la ERC como un marcador de RCV alto o muy alto, cuya presencia requiere de un abordaje terapéutico precoz⁶⁰.

Síndrome cardiorrenal

La conexión entre ERC y ECV es lo que se denomina como Síndrome Cardiorrenal (SCR). Generalmente, representa una condición sistémica que afecta tanto al sistema cardiovascular como al sistema renal. En particular, un importante porcentaje de pacientes diabéticos llegan a desarrollar ERD clínica. El desarrollo de SCR en personas con DM 2 representa el vínculo bidireccional entre corazón y riñón, con disfunción aguda o crónica de un órgano que tiene un impacto negativo en la función del otro. En este contexto, la salud cardiorrenal debe ser, por tanto, foco de atención en el cuidado del paciente diabético.

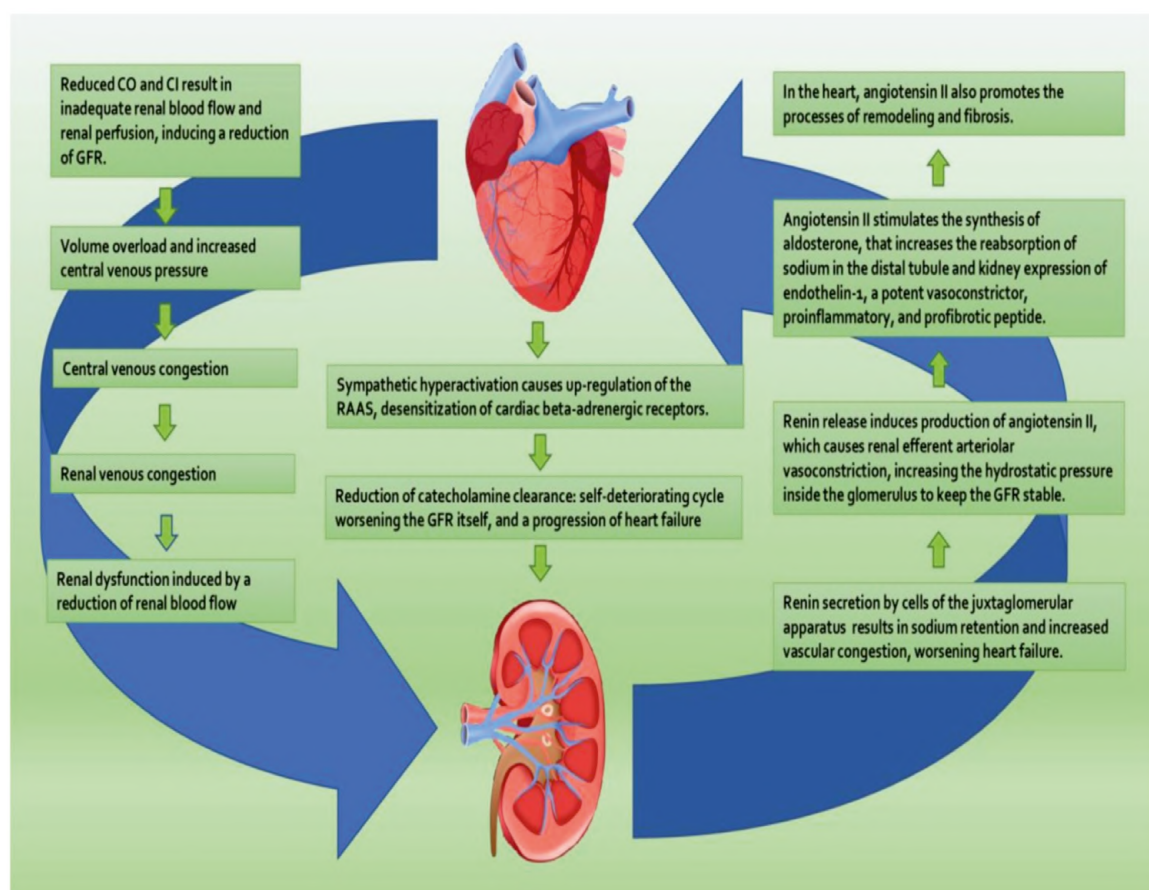


Figura 9. Mecanismos bidireccionales en la fisiopatología del eje cardiorrenal. Tomado de Gembillo G et al⁶⁵.

Desde un punto de vista fisiopatológico, distintos mecanismos e interrelaciones contribuyen en el desarrollo de SCR y su progresión. Así, la interacción de factores como la activación neurohumoral, sobrecarga de volumen, hipoxia renal, hipertrofia cardíaca y fibrosis, disfunción endotelial, estrés oxidativo y la inflamación crónica puede relacionarse con el desarrollo de SCR, originando una disfunción orgánica bidireccional^{61,62,63}.

El SCR es una condición clínica muy importante en la población multimorbida que envejece, con una carga significativa para el sistema de salud, por lo que son necesarios biomarcadores para establecer el pronóstico de su desarrollo en la salud de este grupo de pacientes^{64,65}.

En la actualidad, se conoce la relación bidireccional entre corazón y riñón. Desde una perspectiva fisiopatológica, factores genéticos, epigenéticos, factores de crecimiento vascular, estrés oxidativo, factores hemodinámicos y distintos biomarcadores van a jugar un importante papel en el desarrollo de SCR^{65,66}. En la figura nº 9 se muestra la relación fisiopatológica del eje cardiorrenal.

Elementos genéticos en el desarrollo de Enfermedad Renal Diabética

Desde un punto de vista teórico, todos los pacientes diabéticos deberían desarrollar ERD, no obstante, desde la perspectiva clínica, no toda la población diabética presenta ERD, por lo que van a existir otros factores implicados en su desarrollo. Por tanto, es necesario pensar en otros elementos en su desarrollo, como la participación de distintos factores genéticos, bioquímicos, nutricionales y de estilo de vida que, pueden estar involucrados en la progresión de DM 2 y sus complicaciones, como la ERD^{67,68,69}. Se estima que aproximadamente un 40% de las personas con DM desarrollan ERC durante su vida. Además, a medida que aumenta la prevalencia de DM, la prevalencia de ERC atribuible a la DM ha crecido de forma proporcional. A nivel mundial, se considera a la DM como la causa más común de ERC terminal que requiere trasplante de riñón o diálisis⁷⁰.

En este contexto, es fundamental la búsqueda activa de ERC en pacientes con DM, objetivando un mejor control de los FRCV en general y, de la glucemia en particular para optimizar el estado de salud de este grupo de población.

Progresión de la Enfermedad Renal Diabética

En el contexto de ERD, la presencia de albuminuria se ha descrito tradicionalmente en pacientes DM tipo 1, no obstante este modelo de progresión no es aplicable a DM 2, puesto que puede aparecer ERC sin albuminuria. Además es reversible, puesto que puede verse modificada por otros FRCV que puedan converger en el paciente diabético. La hiperglucemia crónica es el eje fundamental de todos los procesos que van a conducir al descenso de filtración glomerular y, por tanto, originar ERC. Además de esta condición clínica, distintas circunstancias van a contribuir a la aparición de ERD, que generalmente se pueden clasificar en hemodinámicas y metabólicas. La convergencia de ambas vías patogénicas sobre el glomérulo renal termina dañando tanto a células endoteliales como a podocitos renales, alterándose las propiedades de la membrana basal glomerular. La presencia de albuminuria es un FRCV independiente asociado tanto al incremento de morbilidad cardiovascular como al progreso de la ERD. Además existe un fenotipo de ERD no proteinúrico e influido por otros muchos factores que convergen sobre el diabético y, que pueden estar expuestos al mismo riesgo de progresión y mortalidad que en pacientes diabéticos con fenotipo con albuminuria establecida^{27,38,39,71}. En la ERD, uno de los daños principales es la pérdida de carga iónica negativa de la membrana basal glomerular renal que, unido tanto a la lesión endotelial como podocitaria, condiciona el aumento del tamaño de poros, además de la pérdida de selectividad de filtrado glomerular, permitiéndose de esta manera el paso de albumina a orina⁷¹.

En la figura nº 10 se muestra la diferencia entre glomérulo sano y glomérulo diabético.

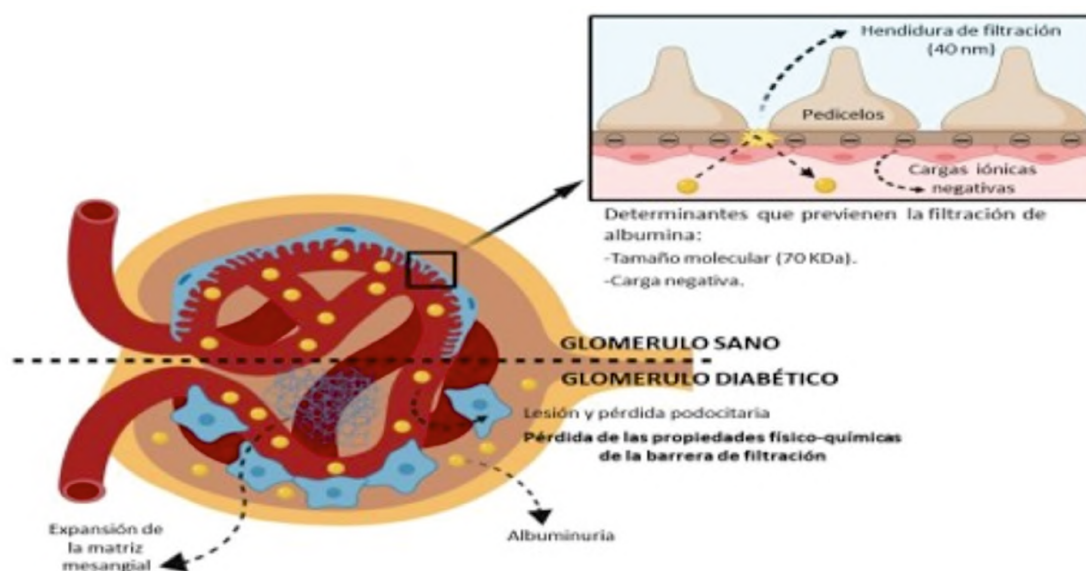


Figura 10. Diferencia entre glomérulo sano y diabético. Tomado de Vergara Arana A et al ⁷¹.

CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat and refer* 3	Treat and refer* 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD)
 High risk
 Moderately increased risk
 Very high risk

Figura 11. Riesgo de progresión de la ERC, frecuencia de visitas y derivación a nefrología según FG y albuminuria. Tomado de Boer IH et al⁷⁰.

Por otra parte, en la evolución de ERD, el riesgo de progresión de ERC, accidentes cardiovasculares y mortalidad aumenta con el descenso de filtrado glomerular o con el aumento de proteínas en orina. Además, el progreso de esta patología se relaciona con un aumento en el consumo de recursos⁷⁰. En la Figura nº 11 se muestra la relación entre la ERC y el riesgo para la salud de este grupo de población.

Desde una perspectiva clínica, la presencia de albuminuria y su impacto en la salud del paciente diabético es uno de los focos de investigación más importantes en la actualidad. Así, es necesario establecer la relación entre la pérdida de función renal y el desarrollo de comorbilidades subyacentes e incluso relacionarse con la mortalidad de este grupo de población. La presencia de proteinuria tiene un papel fundamental en la definición del RCV en el paciente diabético, que además va a dañar a los órganos diana^{13,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,70,71,72}.

El vínculo entre daño renal y cardiovascular a través de la presencia de albuminuria, se considera a partir de una expresión de daño endotelial, con aumento de la permeabilidad vascular sistémica, implicando daño glomerular con el consiguiente daño renal y, simultáneamente, el daño endotelial provoca un aumento de RCV⁷².

Actualmente, un foco importante en la investigación es, como afecta un problema de salud, según género de población (hombre o mujer). En concreto, la tasa de albuminuria en ERC en ERD tratada, parece diferir entre hombres y mujeres. Así, la albuminuria es un peor predictor de resultados en mujeres que en hombres. En este sentido, estudios futuros deberían considerar esta situación en su diseño⁷³.

Por otra parte, la proteinuria también podría ser considerada como factor de riesgo independiente para desarrollar un aumento crónico de glucemia de nueva aparición, que aumentará de forma proporcional con la gravedad de la proteinuria⁷⁴.

Abordaje terapéutico de la Enfermedad Renal Diabética

Desde un punto de vista fisiopatológico, el riñón participa en la DM y sufre una complicación específica de esta patología, como es la ERD. Esta lesión se asocia a la hiperglucemia crónica que se produce en el paciente con DM que, se asocia con un aumento de eventos cardiovasculares en población diabética. Presenta un curso crónico con una pérdida progresiva de función renal, con la aparición de algunos condicionantes de riesgo que pueden agravar la salud del paciente con ERD⁷⁵. Entre estos factores de riesgo se pueden diferenciar en:

- No modificables: Edad, raza, historia familiar, gestación, susceptibilidad genética.
- Modificables: Hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipemia, dieta, modificación estilo de vida.

En este contexto de afectación clínica del paciente con ERD, es necesario su abordaje diagnóstico y terapéutico integral. Por tanto, el modelo ideal de atención sanitaria a este grupo de población incluye un equipo multidisciplinar de salud en el que el farmacéutico está incluido, con el objetivo de superar las barreras del manejo efectivo de los pacientes con DM y ERC⁷⁰. En la figura nº 12 se muestran las barreras para el manejo de la ERC en pacientes con DM.

Actualmente, se considera la ERC en pacientes diabéticos como un concepto mucho más amplio que el de nefropatía diabética que se ha utilizado tradicionalmente, principalmente asociado a su morbilidad y, a un mayor riesgo de padecer otras complicaciones tanto agudas como crónicas de la DM. En este contexto, es necesario retrasar la progresión de la ERC en personas con DM. Así, reducir su morbilidad además de favorecer la obtención de una mejor calidad de vida son objetivos fundamentales en el abordaje terapéutico de este grupo de

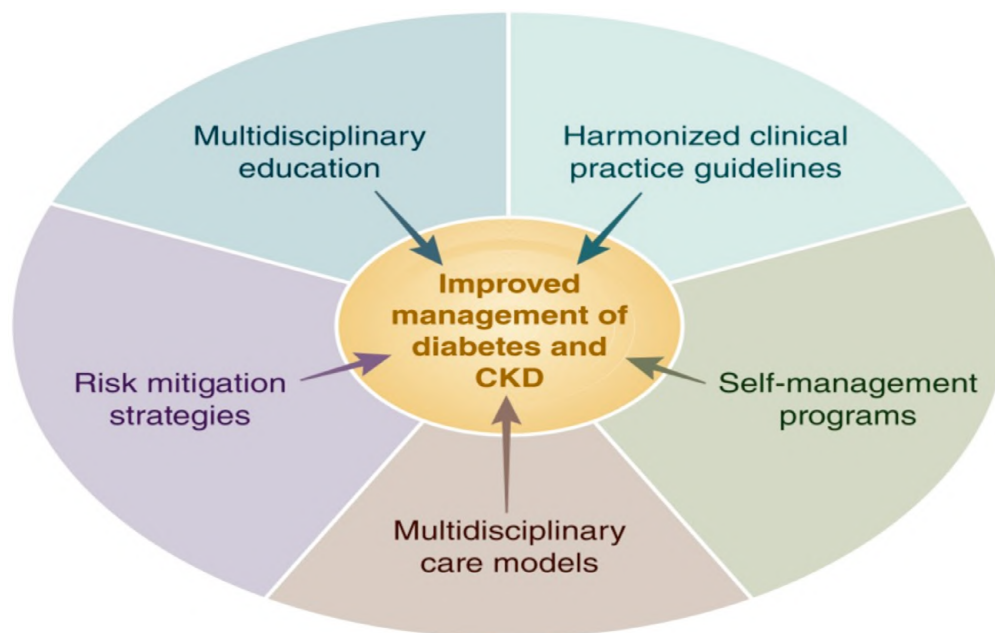


Figura 12. Barreras para el manejo de la ERC en pacientes con DM. Tomado de Boer IH et al⁷⁰.

pacientes. Objetivar mejoras en el control de estos objetivos terapéuticos necesita de emplear una estrategia terapéutica adecuada para el paciente diabético con ERC que incluya medidas no farmacológicas, modificaciones de hábitos de vida, tratamiento farmacológico así como intervenciones específicas en la ERC. En este concepto dinámico de abordaje terapéutico es necesario además, optimizar el control del resto de FRCV que afecten a este grupo de población^{76,77}.

La ERD suele ser un diagnóstico clínico basado en la presencia de albuminuria y un menor filtrado glomerular en ausencia de signos de otras causas primarias de daño renal,

aunque es necesario destacar la presencia de distintos fenotipos además de considerar su variabilidad genética^{13,18,38,39,40}. Posteriormente y, tras un primer diagnóstico de ERC, se recomienda su estadificación, incorporando la determinación de albuminuria en todas sus etapas, además del resto de FRCV. Este tipo de clasificación en el paciente con ERD, cada vez más complejo, es muy importante puesto que también va a influir en el uso de la terapia farmacológica. En el contexto clínico de la ERD es necesario abordar la presencia de lesión renal aguda, que se va a diagnosticar por un aumento sostenido de creatinina durante un periodo corto de tiempo, aumentando este ries-

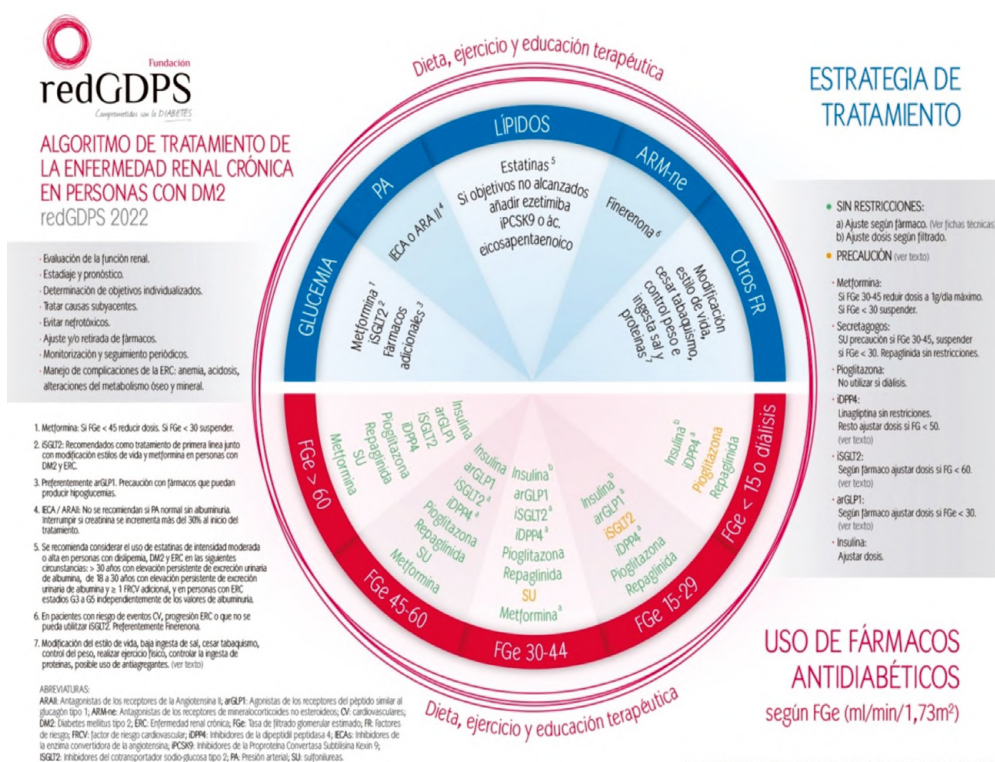


Figura 13. Algoritmo de tratamiento de ERC en pacientes con DM 2. Tomado de referencia⁷⁷.

go en población diabética. En el contexto clínico dinámico de la ERD, un concepto a valorar por el profesional sanitario, es la vigilancia de su evolución a través de la monitorización periódica de albuminuria y filtrado glomerular. Además es necesario monitorizar el potasio sérico en este grupo de pacientes por su asociación con RCV y mortalidad⁷⁸.

En nuestro país, la fundación redGDPS ha publicado un documento de tratamiento de la ERC en pacientes diabéticos tipo dos, con el objetivo de optimizar el ajuste farmacológico según su función renal. Además, propone una estrategia para el abordaje de distintos factores de riesgo que se deben minimizar para disminuir el impacto de esta patología en el estado de salud de la población⁷⁷.

Hoy en día, la ERD es la primera causa de trasplante renal, además de representar una importante causa de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular desde que se inicia el aumento crónico de glucemia. En este sentido, es fundamental aumentar el control glucémico en este grupo de población, con el propósito de evitar o retrasar la aparición de ERD establecida. En el caso de ERD establecida, el objetivo terapéutico sería enlentecer su progresión, retrasando su evolución a la ERC terminal⁷⁹.

Recomendaciones generales para el paciente con Enfermedad Renal Diabética^{76,77,78,79,80}

Control glucémico

Aumentar el control de la glucemia es la intervención más efectiva para conseguir protección renal del paciente diabético.

Control de la proteinuria y presión arterial

Disminuir la presión arterial reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Este efecto terapéutico es independiente del fármaco utilizado para ello. No obstante, existe acuerdo en el uso de fármacos *inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)* como primera elección, ya que han demostrado su utilidad en la terapia nefroprotectora en la enfermedad diabética. En algunos grupos de pacientes con ERD, puede ser necesario añadir nuevos fármacos para mejorar el control de su presión arterial, siendo uno de ellos diurético, antagonista de calcio o ambos. Otros grupos de fármacos antihipertensivos también han demostrado un efecto nefroprotector persistente en la ERD como son los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como Diltiazem o Verapamilo y los antagonistas de receptor mineralocorticoide (Espironolactona, Eplerenona, Finerenona) o los diuréticos tiazídicos, que van a presentar un efecto aditivo junto a los inhibidores del SRAA. Además, el descenso del consumo de sal en la dieta, de forma estricta, tiene un efecto nefroprotector adicional a la utilización de fármacos antihipertensivos, principalmente en DM 2.

Dislipemia

La DM aumenta de una forma muy importante el RCV de la población, aumentando el riesgo de aparición de accidentes cardiovasculares y el desarrollo de retinopatía, neuropatía o la aparición de proteínas en orina.

En la dislipemia, es necesario disminuir el colesterol LDL como objetivo fundamental en su abordaje terapéutico, principalmente a través del uso de estatinas. En el caso de pacientes no controlados, es posible la adición de Ezetimibe a la terapia. También, en este grupo de población es fundamental su abordaje no farmacológico con el propósito de obtener un estilo de vida cardiosaludable. Es necesario recomendar aumentar o comenzar el seguimiento de un patrón dietético mediterráneo a la vez que evitar el sedentarismo y eliminar el consumo de tóxicos como el alcohol o el tabaco.

Recientemente han aparecido nuevos fármacos para la dislipemia, concretamente inhibidores de PCSK9, que pueden ser beneficiosos para los pacientes con ERC^{81,82}.

Modificación de hábitos de vida en paciente con Enfermedad Renal Diabética

- Es necesaria la recomendación de abandono de hábito tabáquico en los pacientes con ERD.
- Aumentar la práctica de ejercicio físico. El sedentarismo en este grupo de pacientes disminuye el gasto energético, aumentando el riesgo de hospitalización y mortalidad. Se puede recomendar al menos ejercicio físico moderado, siempre que sea tolerado, de unos 150 minutos semanales.
- Recomendación de seguir un patrón dietético bajo en sal e hipoproteico. La dieta hiperproteica ha demostrado deterioro de la ERD. Es recomendable la elección de carnes blancas y pescado en la elaboración de la dieta. También es necesario mejorar el consumo de legumbres, frutas y verduras. No obstante, es necesario individualizar la dieta según el estadio de ERD en cada paciente, puesto que la restricción dietética puede originar situaciones de desnutrición proteico-calórica. En este contexto, el profesional sanitario debe de estar muy atento a la recomendación nutricional en la ERD.

Por otra parte, distintos fármacos emergentes han aparecido para el tratamiento de la ERD, con distintos grados de éxito en los estudios científicos, realizados hasta el momento. Entre estos fármacos, encontramos Paricalcitol, Pentoxifilina, Atrasentan, Selonsertib o Propagermanio. En la última opción terapéutica de la ERD, encontramos la diálisis e incluso la posibilidad de estudiar el trasplante renal en las etapas más avanzadas de la ERD-ERC.

Abordaje multifactorial de la Enfermedad Renal Diabética y mejoras en el control de sus objetivos terapéuticos^{78,80,83}

En la actualidad, la DM es un problema de salud asociado a otros FRCV en su evolución clínica, generando un mayor RCV en este grupo de población. Si además, presentan complicaciones macro o microvasculares, el RCV es aún más importante. La aparición de lesión de órgano diana también es un factor modificador del RCV, aumentándolo. En este contexto, el diagnóstico precoz de la ERD es fundamental para modificar el curso de la enfermedad.

Control glucémico

La HBA1C, tradicionalmente, es uno de los objetivos terapéuticos en la enfermedad diabética, tanto en su evolución como en el manejo de su control. Su disminución se asocia a reducciones en el daño macrovascular, microalbuminuria, proteinuria y elevación de la creatinina plasmática, tanto en DM 1 como DM 2, siendo necesario individualizar a cada paciente en su control glucémico.

Estudios posteriores han generado controversia sobre el beneficio del control glucémico intensivo solamente, al añadir otros factores a considerar como el exceso de hipoglucemias o la ganancia de peso. En este sentido es necesaria la consideración de la hiperglucemia postprandial que se asocia con otras alteraciones metabólicas e incluso con la disfunción endotelial.

Desde una perspectiva terapéutica, es necesario el uso de fármacos dirigidos a optimizar el control de glucosa plasmática tanto en ayunas como postprandial. Hoy en día, es necesario destacar el desarrollo de dos nuevas familias de fármacos antidiabéticos útiles para optimizar el control de glucemia, como son:

- *Agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP-1).*
- *Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).*

Por otra parte, actualmente el desarrollo tecnológico en el abordaje terapéutico del paciente diabético es muy importante, representando su adecuada utilización, una ventaja para la población ya que favorece un mejor control de sus valores de glucemia. El desarrollo de estos dispositivos de monitorización continua de glucemia ha permitido un mejor control de la enfermedad diabética. En éstos, valores considerados en rango es el objetivo terapéutico. Del mismo modo, los valores de glucemia, considerados fuera de rango, permitirán reevaluar el ajuste terapéutico.

Control de la enfermedad hipertensiva

La hipertensión arterial y la DM se encuentran en la mayoría de pacientes con ERD, aumentando de forma muy importante, la incidencia de enfermedad cerebrovascular y coronaria, además de aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales, siendo fundamental su abordaje terapéutico. Sin embargo, aún existe controversia para definir hasta que nivel de descenso de presión arterial es necesario. Algunos estudios muestran como probablemente no mejoren los resultados cardiovasculares entre la mayoría de DM 2 cuando se sugieren objetivos de presión arterial más intensos. Es necesario considerar que este grupo de población, se comportan como patrón non-dipper en su fisiología de la presión arterial, implicando la necesidad de realización de monitorización ambulatoria de presión arterial, para evaluar esta alteración que, además, está relacionada con un mayor RCV.

En relación al uso de la medición domiciliar de presión arterial, se conocen sus potenciales beneficios en la distinción de distintos tipos de hipertensión arterial, además de mejorar la adherencia terapéutica y permitir una mejor eva-

luación y análisis de la respuesta terapéutica, permitiendo una reducción de costes sanitarios.

Por otra parte, el papel de los nuevos fármacos hipoglucemiantes en el manejo de la hipertensión arterial (iSGLT2 y los arGLP-1), va más allá del control glucémico, al disminuir tanto el riesgo renal como el RCV de este grupo de población. Además, se considera imprescindible la reducción de sodio en la dieta, por la relación lineal entre su ingesta y la reducción de presión arterial sistólica y diastólica.

En relación con los objetivos de control de presión arterial, se define Hipertensión Arterial a valores:

- Presión Arterial $\geq 140/90$ mmHg medida en la consulta.
- Presión Arterial $\geq 135/85$ mmHg medida en domicilio.
- Presión Arterial $\geq 130/80$ mmHg en registro ambulatorio con Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial.

En el caso de necesitar iniciar tratamiento antihipertensivo, es recomendable su inicio en pacientes con Presión Arterial $\geq 140/90$ mmHg e incluso se aceptan cifras objetivo de Presión Arterial $< 130/80$ mmHg en el caso de que sean toleradas adecuadamente por el paciente, justificándose así, la necesaria individualización de cada paciente.

Control de la dislipemia

El desarrollo de dislipemia es frecuente en la población diabética, considerándose en la actualidad, el papel del colesterol LDL en la enfermedad aterosclerótica. Su presencia en el paciente es un factor independiente para la disminución de función renal.

En este grupo de población es necesario establecer el objetivo de colesterol LDL según el RCV del sujeto, que será más estricto a mayor RCV. Otros objetivos a conseguir en este grupo de población, considerados óptimos, son valores de triglicéridos < 150 mg/dl y de colesterol HDL > 40 mg/dl.

Control de la hipercoagulabilidad

Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de sufrir eventos tromboticos. Aunque este riesgo es elevado, la terapia antiplaquetaria y antitrombotica optima en ERD no está bien establecida. En relación con este aspecto del abordaje terapéutico de este grupo de pacientes, es necesario destacar que en pacientes diabéticos con antecedentes de eventos cardiovasculares o daño de órganos diana, la utilización de Ácido Acetil Salicílico es fundamental. En cambio, en prevención primaria, las recomendaciones de su prescripción son menos evidentes. Es necesaria la valoración individualizada de su beneficio y riesgo de hemorragia. En la conjunción de la relación beneficio-riesgo, otro factor necesario a considerar es la dosis recomendada de Ácido Acetil Salicílico en este grupo de población.

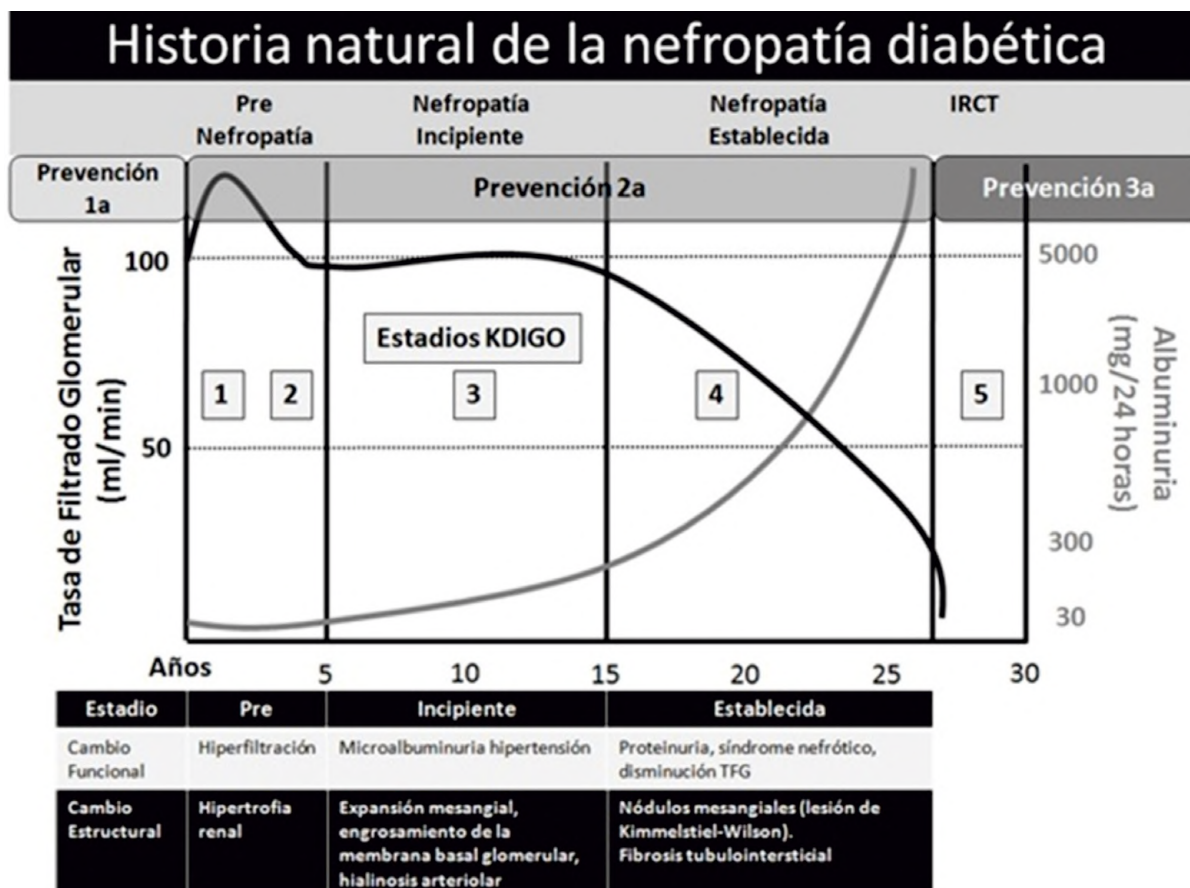


Figura 14. Historia natural de la nefropatía diabética. Tomado de Buenrostro Luis E. Morales et al⁸⁴.

Control del exceso de peso

La obesidad representa un importante problema de salud pública, tanto por su impacto en la salud de la población con exceso de peso como su repercusión social y económica. Es una enfermedad crónica implicada en el desarrollo de comorbilidades, algunos tipos de cáncer y el desarrollo de FRCV.

Se puede evaluar mediante la utilización de técnicas antropométricas que, van a permitir analizar tanto la cantidad de grasa como su localización. Su distribución es lo que confiere un mayor RCV. En cambio, la pérdida de peso, independientemente de la estrategia utilizada mejora el estado de salud de estos pacientes además de favorecer una menor necesidad farmacológica.

Control del hábito tabáquico

El hábito tabáquico es un factor riesgo para el desarrollo de muchas patologías, además de ser una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. También se conoce la influencia del fumador pasivo en este grupo de población, como factor de riesgo independiente en el deterioro renal. En este contexto, la cesación de este hábito tóxico debe ser uno de los objetivos en el abordaje terapéutico de este grupo de población.

Según lo expuesto, para optimizar el estado de salud del paciente con ERD, es necesario su abordaje preventivo. En la siguiente figura (Figura nº 14) se muestra la historia natural del desarrollo de ERD⁸⁴.

Nuevas perspectivas terapéuticas en el abordaje de la Enfermedad Renal Diabética

El impacto de la reducción de los principales eventos y desenlaces cardiorrenales en la población es uno de los principales focos de investigación en la actualidad. En los últimos años se han publicado distintos estudios que generalmente han originado un cambio de paradigma en el abordaje de este grupo de pacientes, relacionado con un enfoque multifactorial en lugar del abordaje glucocentrico. En este sentido, aunque la hiperglucemia crónica es el principal factor de desarrollo y progreso de la ERD, generalmente muchos otros factores también contribuyen a los cambios estructurales y funcionales del sistema renal.

En este sentido, el estudio EMPA-REG realizado en el año 2015, mostro una reducción de mortalidad y disminución de episodios cardiovasculares. También mostró una reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y una disminución de la progresión de la enfermedad renal en población con DM 2 y ECV. Estos beneficios metabólicos y cardiovasculares fueron independientes de los niveles de HBA1C⁸⁵.

Posteriormente, otros estudios han reforzado las conclusiones del estudio EMPA-REG⁸⁵ publicando resultados similares, reduciendo mortalidad y eventos cardiovasculares, de forma independiente a la cifra de HBA1C. En este sentido, el estudio LEADER⁸⁶ (Liraglutida), el estudio SUSTAIN (Semaglutida)⁸⁷ o el estudio CANVAS (Canagliflozina)⁸⁸ han concluido de forma similar al estudio EMPA-REG⁸⁵. Además, en el caso de Canagliflozina, se ha

demostrado su efecto beneficioso en prevención primaria. Posteriormente, otros estudios mostraron un impacto positivo en la reducción del RCV^{89,90,91,92}.

Entre estos nuevos fármacos, la familia i-SGLT2 parece ejercer efectos beneficiosos a través de la reducción de la insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal. Los arGLP-1 parece que su beneficio se relaciona con la disminución del proceso aterosclerótico⁹⁴. En este sentido, ambas terapias antihiper glucémicas han demostrado la reducción de riesgos de ECV y ERC^{85,86,87,88,89,90,91,92}. Particularmente, el grupo de medicamentos i-SGLT2, en el espectro continuo cardiorrenal, aportan beneficios metabólicos, cardíacos y renales, desde pacientes con DM y FRCV hasta aquellos con ECV establecida e incluso de forma independiente del estado de la DM⁹³ e incluso aportan ventajas para la salud de la población independientemente de la presencia o ausencia de DM^{94,95,96}.

Por otra parte, en concreto, el grupo de pacientes DM 2 y con duración de la enfermedad mayor de 15 años, junto a la existencia de un mayor número de FRCV, presentan una mayor prevalencia de ERC avanzada⁹⁷.

En la Figura nº 15, se describe como desarrollar la protección cardiovascular y renal en la población con DM 2⁹⁸.

Terapia farmacológica antidiabética en el paciente con Enfermedad Renal Crónica⁹⁹

En la evolución del abordaje terapéutico de la enfermedad diabética, encontramos distintos tipos de fármacos que van a tener distintas consecuencias sobre la salud cardiovascular de este grupo de población.

Metformina

Es un fármaco antidiabético eficaz desde un punto de vista metabólico, además de mostrar beneficios cardiovasculares. Presenta una eliminación renal por lo que es necesario su ajuste posológico en pacientes diabéticos con daño renal.

Sulfonilureas

La segunda generación de sulfonilureas no parece que aumente el RCV, no obstante presentan (Glibenclamida y Glimepirida) metabolismo hepático y eliminación renal, produciéndose metabolitos activos que mantienen el efecto hipoglucemiante, por lo que pueden aparecer hipoglucemias prolongadas en el tiempo, siendo necesario su ajuste posológico. En general, no se han demostrado efectos específicos de este grupo de fármacos a nivel renal, por lo que se recomienda limitar su utilización.

Meglitinidas

Tiene un metabolismo hepático y una vida media corta por lo que es necesario dosificarlas con frecuencia. Pueden ser utilizadas en cualquier estadio de ERC, considerando el ajuste posológico de forma individual a cada uno de los pacientes.

Tiazolinedionas (glitazonas)

La potencia antidiabética de las Glitazonas (Pioglitazona) es moderada. Parece no producir un mayor riesgo hipoglucemiante, además de aportar beneficios en el sistema

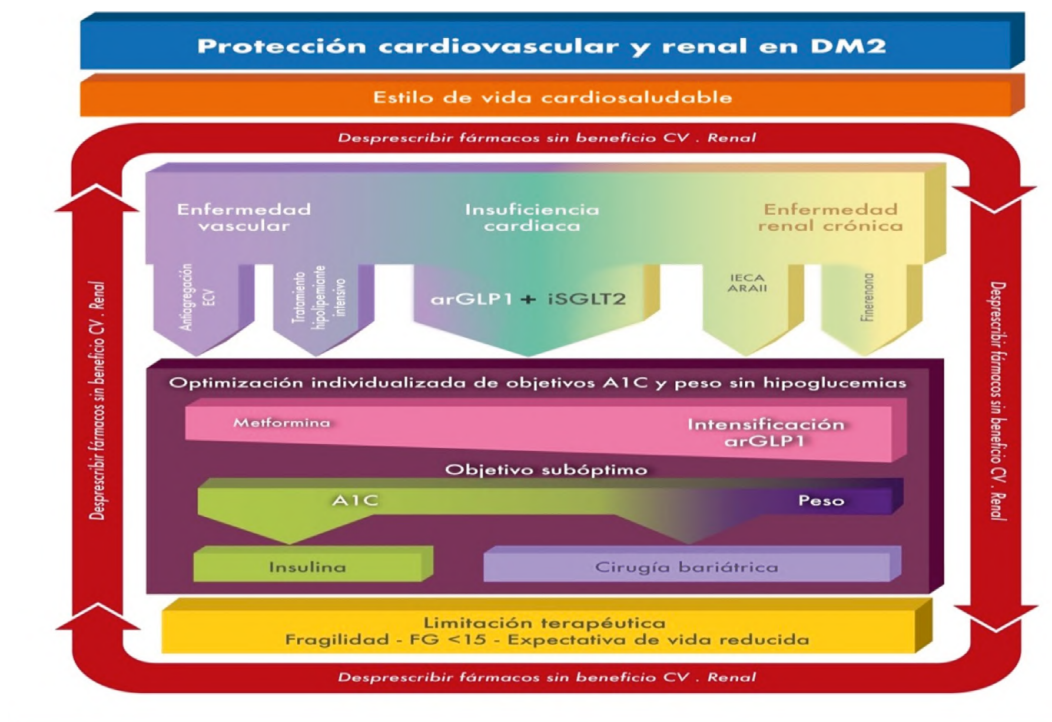


Figura 15. Protección cardiovascular y renal población con DM 2. Tomado de referencia⁹⁸.

cardiovascular y renal en ERC. Se puede utilizar en todas las fases de ERC sin ajuste de dosis, aunque se debe individualizar su prescripción por el riesgo aumentado de retención hidrosalina.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Presentan un reducido efecto metabólico con un efecto más importante sobre la glucemia postprandial. En población ERC su beneficio no ha sido confirmado, además de que se pueden producir y acumular metabolitos derivados de su utilización, por lo cual se limita su utilización en este grupo de población.

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Presentan una eficacia metabólica razonable y un perfil de seguridad positivo, con un riesgo muy reducido de hipoglucemias. Todos estos fármacos se pueden administrar en

ERC, siendo necesario su ajuste posológico según la función renal del paciente. Es necesario destacar el uso de Linagliptina, puesto que tiene un metabolismo hepático de forma mayoritaria, no siendo necesario un ajuste de dosificación. Además, algunos de estos fármacos han demostrado beneficios nefroprotectores en ERD.

Inhibidores de SGLT-2

Presentan una potencia antidiabética adecuada, con buen perfil de seguridad con riesgo de hipoglucemia prácticamente inexistente, salvo en uso concomitante con insulina o sulfonilureas. Además, se asocian a una reducción ponderal y un efecto natriurético que favorece la reducción de presión arterial. Han demostrado beneficios cardiovasculares más importantes que la ventaja metabólica. En ERD pueden ser prescritos hasta el inicio del proceso de diálisis. Favorecen la reducción de la proteinuria y un enlentecimiento del progreso de ERC. Todos estos beneficios obtenidos no se relacionan con la dosis usada ni con el control metabólico que se ha obtenido mediante su utilización.

Agonistas del receptor GLP-1

Estos fármacos se administran de forma subcutánea, excepto Semaglutida que, también puede administrarse de forma oral.

Tienen una aceptable potencia antidiabética con un mínimo riesgo de hipoglucemia. Además, presenta una importante reducción de peso, representando una ventaja añadida en su utilización. También son beneficiosos desde un punto de vista cardiovascular. En ERD, no tienen metabolismo renal predominante, por lo que en este grupo de población, la tasa de filtración glomerular parece no afectar a su farmacocinética o su potencia terapéutica.

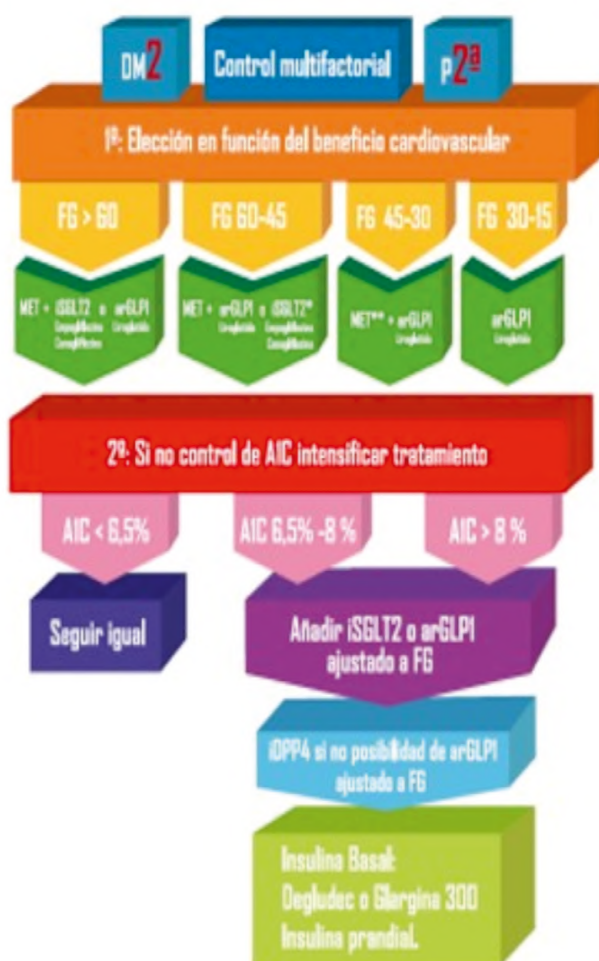
Insulina

La terapia con insulina tiene como objetivo fundamental intentar imitar el patrón fisiológico de secreción de insulina para mantener adecuadamente los valores de glucemia.

Actualmente, es una opción muy importante de elección. En ERD es necesario ajustar los requerimientos de insulina, según la ingesta calórica y función renal del paciente. Además es necesario evaluar la actividad física que tiene el paciente para poder individualizar el uso de este fármaco en el abordaje de la ERD. En general, es recomendable un control glucémico con menos intensidad en este grupo de población, considerando individualmente la tasa de filtrado glomerular.

Por otra parte, es bien conocido que la estrategia de prevención es fundamental para el abordaje terapéutico de la ECV. Esta estrategia preventiva es necesaria tanto en población general como en pacientes que han desarrollado un evento cardiovascular. En este sentido, se ha establecido como debe ser el abordaje de la DM 2 en prevención secundaria y, según el filtrado glomerular renal (Figura nº 16)¹⁰⁰. Además, la población con ERD, va a presentar una

Tratamiento de la DM2 en Prevención Secundaria



DM2: Diabetes mellitus tipo 2. p2ª: Prevención secundaria. FG: Filtrado glomerular; MET: metformina; arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; SGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; DPP-4: Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4. *No iniciar. Si mantener Empagliflozina 10 mg o Canagliflozina 300 mg. **No iniciar. Si mantener metformina.

Figura 16. Protección cardiovascular y renal población con DM 2. Tomado de referencia 100.

Algoritmo tratamiento SCR en DM 2

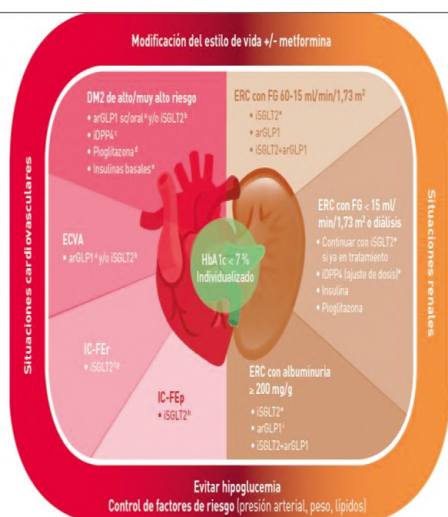


Figura 17. Algoritmo terapéutico de Síndrome Cardiorrenal en DM 2. Tomado de referencia 101.

FG mL/min/1,73 m ² límite para iniciar tratamiento			
Fármaco	Función renal (FG mL/min/1,73 m ²)	Fármaco	Función renal (FG mL/min/1,73 m ²)
Dapagliflozina	≥ 25	Repaglinida	Sin límite (vigilar hipoglucemia)
Empagliflozina*	≥ 30	Linagliptina	Sin límite
Empagliflozina si IC	≥ 20	Sitagliptina	Ajuste de dosis al FG
Canagliflozina	≥ 30	Alogliptina	Ajuste de dosis al FG
Lixisenatida	≥ 30	Vildagliptina	Ajuste de dosis al FG
Exenatida	≥ 30	Saxagliptina	Ajuste de dosis al FG, no recomendada en diálisis
Liraglutida	≥ 15	Pioglitazona	Sin límite
Semaglutida (sc, vo)	≥ 15		
Dulaglutida	≥ 15		

- RCV alto DM2 sin LOD o ECV establecido > 10 años duración y/o 1 FRCV adicional.
- RCV muy alto ECV y/o LOD grave: FGe < 45 mL/min/1,73 m² independiente de la albuminuria; FGe 46-59 mL/min/1,73 m² y MAU 30-300 mg/s; MAU > 300 mg/s. Presencia de complicaciones microvasculares en al menos en 3 lugares diferentes (por ejemplo, MAU, retinopatía y neuropatía) y/o ≥ 3 FRCV.
- ECVA enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.
- IC-Fe: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida FE < 40 %.
- IC-FeP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada FE ≥ 40 %.
- a. Dulaglutida, liraglutida, semaglutida. Solo financiados para pacientes con IMC ≥ 30 kg/m².
- b. Empagliflozina, canagliflozina.
- c. DPP4 demuestran seguridad CV, y seguridad respecto a la hospitalización por IC, excepto la saxagliptina.
- d. Pioglitazona reduce MACE como objetivo secundario.
- e. Glargina y degludec, insulinas basales con seguridad cardiovascular demostrada.
- f. Empagliflozina, dapagliflozina.
- g. En IC estable, mantener la METFORMINA si FGe > 30 mL/min/1,73 m², evitarse en IC inestable o hospitalización por IC.
- h. Empagliflozina.
- i. Dulaglutida, lixisenatida.

enfermedad multisistémica que requiere tratamiento integral, tanto en el estilo de vida como en el manejo farmacológico de FRCV¹⁰¹. En la Figura nº 17 se muestra el algoritmo del tratamiento de SCR en pacientes con DM 2¹⁰¹.

En la actualidad, el paciente es el actor principal de cualquier abordaje terapéutico, ya que además de mejorar su estado de salud, es fundamental optimizar su calidad de vida. En este sentido, es necesario individualizar el abordaje pronóstico y de seguimiento de este grupo de población. Es necesario poner al paciente en el centro de la intervención multifactorial y multidisciplinar^{99,100,101}.

Futuro en la terapia del paciente diabético con enfermedad renal

Tras esta breve exposición, es necesario conocer que nuevas perspectivas tenemos en la ERD para poder optimizar el estado de salud de este grupo de pacientes, considerando la necesidad de un adecuado abordaje multifactorial e individualizado. Además de la terapia farmacológica basada en la evidencia, también se requiere de restricciones dietéticas, modificaciones en el estilo de vida e incluso cirugía bariátrica si es necesario. Es fundamental optimizar el control de FRCV en general y, glucemia en particular. Además es vital la realización de un abordaje diagnóstico precoz y, que sea útil en la prevención del desarrollo de la ERD¹⁰². En este contexto, es necesaria una nueva comprensión del cambio estructural en el riñón diabético y los mecanismos de patogenia de la ERD, así como las tecnologías de investigación emergentes que en un futuro próximo, van a contribuir al desarrollo de nuevos métodos para abordar el desafío clínico de la ERD¹⁰³.

Hoy en día, aparecen nuevos desafíos científicos en el marco global de la ERD. Así, el concepto de memoria metabólica y su implicación en procesos patológicos, como la inflamación y fibrosis, además de sus posibles estrategias terapéuticas. En este marco, la modificación epigenética es un mecanismo de memoria metabólica, pudiendo aparecer en distintos niveles reguladores^{104,105,106}.

Por otra parte, se conoce la existencia del riesgo de desarrollo y progresión de ERC en pacientes con DM 2, a pesar del uso óptimo de las terapias actuales basadas en la evidencia científica, por lo que podrían ser útiles nuevas estrategias terapéuticas capaces de modificar el desarrollo la ERD, considerando la heterogeneidad de este grupo de población. La identificación de nuevas vías y dianas terapéuticas, deben ofrecer nuevas oportunidades para optimizar el abordaje terapéutico de la ERD^{107,108,109}, iniciándose un nuevo tiempo desde la perspectiva de la nefroprotección que podría ser más importante que el bloqueo del SRAA^{110,111,112}.

Hoy en día, encontramos la utilización de la tecnología de la enfermedad diabética de una forma, cada vez más importante. En este sentido, el uso de dispositivos de medición de monitorización de glucosa ha supuesto un avance muy importante para el manejo de esta enfermedad.

Tradicionalmente, la HBA1C se ha utilizado como indicador indirecto de complicaciones asociadas al desarrollo de esta patología. Refleja la glucosa promedio durante los últimos 2 o 3 meses, sin embargo presenta limitaciones como la falta de información sobre complicaciones agudas, además de no lograr identificar la magnitud y frecuencia de la variación de glucosa diaria. También se debe valorar como puede ser origen de falsos resultados cuando el paciente diabético presenta otros problemas de salud como ferropenia, anemia o alteraciones de la hemoglobina. En cambio, el uso de monitorización de glucosa puede brindar la capacidad de respuesta a esta problemática en el abordaje de la DM. Además, puede permitir la observación directa de variaciones de perfiles diarios de glucemia, originando la posibilidad de ofrecer una respuesta terapéutica inmediata^{113,114}.

En particular, el uso de la tecnología aplicada en la enfermedad diabética, a través de los dispositivos de medición continua de glucosa, que permiten evaluar el valor de glucemia en líquido intersticial cada pocos minutos, va a constituir una alternativa para valorar el control de esta

enfermedad en el paciente, permitiendo además la valoración de alteraciones glucémicas asintomáticas.

Los datos emergentes sobre su uso en ERD puede permitir el ajuste más fino del control glucémico, permitiendo individualizar cada paciente para su mejor abordaje terapéutico^{115,116}.

Coste socioeconómico de la Enfermedad Renal Crónica

En nuestro país, la población con ERC es de mayor edad y las comorbilidades, entre las que se encuentran la DM y la insuficiencia cardiaca son frecuentes. En este contexto, es necesaria la mejora en el manejo de esta patología crónica, particularmente a través del uso de medicamentos con beneficios cardiovasculares y renales^{117,118} que, también pueden aparecer en enfermedad renal no diabética^{119,120}.

Por otro lado, en un estudio realizado en Estados Unidos, Schrauben SJ et al mostraron como los adultos con ERC tienen una tasa de hospitalización más alta que la población general e incluso reducciones moderadas de función renal se asocian con tasas elevadas de hospitalización, predominando la causa de hospitalización relacionada con la ECV¹²¹. De forma similar, Sullivan MK et al concluyeron que las personas con comorbilidades tienen tasas más altas de hospitalización, que además serán más altas cuando el paciente presenta ERC¹²².

En concreto, la DM 2 (la mayoría de pacientes diabéticos son de este tipo) genera un importante coste al sistema sanitario que, junto a su elevada prevalencia^{1,4,5,6,13,18}, justifica la necesidad de abordar otras estrategias terapéuticas que contribuyan a aumentar la sostenibilidad de nuestro sistema de salud. Del mismo modo, las complicaciones de esta enfermedad suponen una importante carga para el sistema sanitario. En este sentido es necesario avanzar hacia un modelo centrado en el paciente para reducir su RCV, siendo las complicaciones cardiovasculares en la actualidad, la primera causa de muerte en este grupo de pacientes^{1,123}. En este sentido, un control preciso de los factores de riesgo de la ERC para el desarrollo de complicaciones diabéticas y la incorporación de terapias individualizadas desde etapas tempranas pueden ayudar a obtener mejores resultados para los pacientes y disminuir la carga económica de la ERC en pacientes con DM 2¹²⁴. Además, este coste económico sería más importante en fases avanzadas de ERC en comparación con fases más tempranas, justificando la necesidad del abordaje precoz de este problema de salud¹²⁵, así como optimizar el control de las condiciones comorbidas podría ser efectivo para reducir la carga económica de este grupo de población^{126,127}. Además y, en este marco económico, podríamos considerar a los factores socioeconómicos de la ERD como factores de riesgo para el deterioro de la calidad de vida, por lo que deberían ser tomados en consideración¹²⁸.

Intervención del Farmacéutico Comunitario

El farmacéutico comunitario, a través de su contribución en la gestión terapéutica del paciente, puede participar en los equipos de salud que atienden a este grupo de población, considerando en todos los casos al paciente como actor principal en cualquier intervención sanitaria.

Desde la perspectiva farmacéutica, es necesario reconocer el cambio que se está produciendo en su actividad profesional diaria. Esta evolución profesional está adaptando y mejorando su práctica profesional para ofrecer a los pacientes el desarrollo de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. Esta evolución de la práctica farmacéutica, sigue el mismo proceso que está teniendo lugar en la mayoría de los países del mundo^{129,130}.

La intervención del farmacéutico es beneficiosa para el abordaje terapéutico de la ECV^{131,132} y, desde una perspectiva general, el farmacéutico comunitario puede mejorar los resultados clínicos en la enfermedad crónica¹³³.

En concreto, la atención farmacéutica beneficia los resultados clínicos, humanísticos y económicos relacionados con la DM en el entorno de atención primaria. Así, en este contexto de mejora, la participación del farmacéutico puede reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad crónica en el sistema de salud. En este contexto, es necesaria la incorporación del farmacéutico a los equipos multidisciplinares de salud que atiende a este grupo de población, además de que deberían ser considerados también en la formulación de políticas de salud^{134,135,136}. En este sentido, Mohammad I et al en su estudio, concluyeron que las intervenciones del farmacéutico demostraron un impacto significativo en la reducción de HGBA1C durante dos años de seguimiento¹³⁷.

Hoy en día, estamos inmersos en la utilización de la monitorización continua de glucosa (Anexo 4), cada vez más utilizada en la población, puesto que su uso permite una estrecha vigilancia de la glucemia, permitiendo optimizar el control de la DM. Además, no se debe olvidar, el avance tecnológico reciente que permite el desarrollo de estos dispositivos de medición de glucosa. En este contexto, Sherrill CH et al concluyeron en su estudio la existencia de mejoras en resultados clínicos con farmacéuticos, que brindan atención directa al paciente mediante la implementación de la nueva tecnología para la DM¹³⁸.

CONCLUSIONES

- La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica muy prevalente en el mundo que seguirá aumentando en relación con la mayor esperanza de vida de la población y sus hábitos de vida.
- Es necesario un mejor abordaje diagnóstico ya que existen grupos importantes de población aún no diagnosticados.
- La importancia de la enfermedad diabética en la población justifica la necesidad de continuar con la investigación.
- La Enfermedad Renal Diabética es una complicación crónica de la enfermedad diabética que tiene un impacto negativo en el estado de salud del paciente diabético, afectando de forma negativa a su calidad de vida, además de representar un importante consumo de recursos de nuestro sistema sanitario.

- Es necesario mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad Renal Diabética con el propósito de enlentecer su progresión.
- La Enfermedad Renal Diabética está asociada frecuentemente con la Enfermedad Renal Crónica terminal por lo que es necesario aumentar los recursos para mejorar la investigación y aumentar la utilización de terapias renoprotectoras.
- El uso de terapia renoprotectora tiene beneficios para la salud del organismo, por lo que debe de instaurarse, según cada caso, lo más precoz posible para optimizar el estado de salud del paciente diagnosticado de Enfermedad Renal Crónica.
- El farmacéutico comunitario, como experto en medicamentos, debe de formar parte del equipo de salud que atiende a este grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> Acceso: 23/1/2023
2. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. [Internet]. Disponible en: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/11_guiadm2_capGuia%20DM2_web.pdf Acceso: 24/2/2023
3. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus> Acceso: 1-3-2023
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119 doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
5. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072 doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072
6. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Gil Guillén VF, Cebrián Cuenca AM et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2022 [Cardiovascular preventive recommendations. PAPPs 2022 thematic updates. Working groups of the PAPPs]. *Aten Primaria.* 2022;54 Suppl 1(Suppl 1):102444 Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102444
7. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-111 doi: 10.2991/jegh.k.191028.001
8. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e011295 doi: 10.1161/JAHA.118.011295
9. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108086 doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086
10. Xu G, You D, Wong L, Duan D, Kong F, Zhang X et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):243-255 doi: 10.1530/EJE-18-0792
11. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(9):525-539 doi: 10.1038/s41574-022-00690-7
12. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281 doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323 doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
14. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19-S40 doi: 10.2337/dc23-S002.
15. Deborah J. Wexler, Manejo de la hiperglucemia persistente en la diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus> Acceso: 4/4/2023
16. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-2532 doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
17. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2980-2981. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.021
18. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2 suppl):25-32 doi: 10.1177/2047487319878371
19. Cheng AYY, Gomes MB, Kalra S, Kengne AP, Mathieu C, Shaw JE. Applying the WHO global targets for dia-

- betes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jan 16. doi: 10.1038/s41574-022-00793-1. Epub ahead of print.
20. Rosengren A. Cardiovascular disease in diabetes type 2: current concepts. *J Intern Med*. 2018;284(3):240-253 doi: 10.1111/joim.12804
 21. Zhang L, Yang H, Yang P. The Correlation between Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Risk Factors in the Elderly. *Appl Bionics Biomech*. 2022;2022:4154426 doi: 10.1155/2022/4154426
 22. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722-e759 doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
 23. Fundación redGDPS. Conceptos principales de DM2. [Internet]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/abordaje-integral-del-paciente-con-dm2/conceptos-principales-de-dm2-20210921> Acceso: 3/3/2023
 24. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-116 doi: 10.2174/1570161117666190405165151
 25. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV et al. DISCOVER investigators. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):150 doi: 10.1186/s12933-018-0787-8
 26. An J, Nichols GA, Qian L, Munis MA, Harrison TN, Li Z et al. Prevalence and incidence of microvascular and macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001847 doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001847
 27. Garcia-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2022;42(3):233-64 <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.07.003>
 28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127 doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008
 29. Wilson S, Mone P, Jankauskas SS, Gambardella J, Santulli G. Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(4):831-834 doi: 10.1111/jch.14186
 30. Hoogeveen, E.K. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial*. 2022; 2(3):433-442 doi: [org/10.3390/kidneydial2030038](https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038)
 31. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018;38(6):606-615 Spanish doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.004
 32. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(4):157-165 Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.03.005
 33. Alemán-Vega Guadalupe, Gómez Cabañas Isabel, Reques Sastre Laura, Rosado Martín Javier, Polentinos-Castro Elena, Rodríguez Barrientos Ricardo. Prevalencia y riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos e hipertensos seguidos en atención primaria de la Comunidad de Madrid. *Nefrología (Madr)*. [Internet]. junio de 2017 [citado el 14 de febrero de 2023]; 37(3): 343-345. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000300343&lng=es. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.019>
 34. Martínez Candela J, Sangrós González J, García Soisdán FJ, Millaruelo Trillo JM, Díez Espino J, Bordonaba Bosque D et al. Chronic renal disease in Spain: prevalence and related factors in persons with diabetes mellitus older than 64 years. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018;38(4):401-413 Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.11.025
 35. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(5):319-334 doi: 10.1038/s41581-021-00393-8
 36. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(6):491-500 doi: 10.1111/nep.13860
 37. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura [Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review]. *Medwave*. 2017;17(1):e6839 Spanish. doi: 10.5867/medwave.2017.01.6839
 38. Navarro Gonzalez J, Mora Fernández C, Martinez Castela A et al. Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/264>

39. Montero RM, Herath A, Qureshi A, Esfandiari E, Pusey CD, Frankel AH et al. Defining Phenotypes in Diabetic Nephropathy: a novel approach using a cross-sectional analysis of a single centre cohort. *Sci Rep*. 2018;8(1):53 doi: 10.1038/s41598-017-18595-1
40. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):891-902 doi: 10.2337/dc18-1320
41. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:871272 doi: 10.3389/fendo.2022.871272
42. Gorris Teruel JL, Terrádez L. Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/372>
43. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, Mazzocut S, Mauer M, Fioretto P. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. *J Nephrol*. 2020;33(5):901-907 doi: 10.1007/s40620-020-00797-y
44. Santoro D, Torreggiani M, Pellicanò V, Cernaro V, Messina RM, Longhitano E et al. Kidney Biopsy in Type 2 Diabetic Patients: Critical Reflections on Present Indications and Diagnostic Alternatives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5425 doi: 10.3390/ijms22115425
45. Liu H, Feng J, Tang L. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy. *Front Physiol*. 2022;13:1020443 doi: 10.3389/fphys.2022.1020443
46. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045 doi: 10.2215/CJN.11491116
47. López Gómez JM, Abad Estebanez S. Anemia en el enfermo renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/178>
48. Cases A et al. Epidemiología y tratamiento de la anemia renal en España: estudio retrospectivo RIKAS. *Nefrología*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.001>
49. Arenas MD. Alteraciones del Metabolismo Mineral: Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, FGF-23, Klotho. [Internet]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-alteraciones-delmetabolismo-mineral-calcio-311> Acceso: 23/3/2023
50. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Arenas M, Caravaca F et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). *Nefrología*. 2022;42(S3):1-37 doi: 10.1016/j.nefro.2022.03.007
51. Ishigami J, Grams ME, Chang AR, Carrero JJ, Coresh J, Matsushita K. CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):752-761 doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.018
52. Chang CH, Fan PC, Kuo G, Lin YS, Tsai TY, Chang SW et al. Infection in Advanced Chronic Kidney Disease and Subsequent Adverse Outcomes after Dialysis Initiation: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2938 doi: 10.1038/s41598-020-59794-7
53. McDonald HI, Thomas SL, Millett ER, Nitsch D. CKD and the risk of acute, community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using electronic health records. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):60-8 doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.027
54. Xu H, Gasparini A, Ishigami J, Mzayen K, Su G, Barany P et al. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1399-1408 doi: 10.2215/CJN.00250117
55. Ishigami J, Sang Y, Grams ME, Coresh J, Chang A, Matsushita K. Effectiveness of Influenza Vaccination Among Older Adults Across Kidney Function: Pooled Analysis of 2005-2006 Through 2014-2015 Influenza Seasons. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):887-896 doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.008
56. Schroth J, Thiernemann C, Henson SM. Senescence and the Aging Immune System as Major Drivers of Chronic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:564461. doi: 10.3389/fcell.2020.564461
57. Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(4):437-447 doi: 10.1007/s10157-018-1641-8.
58. Tan H, Xu J, Liu Y. Ageing, cellular senescence and chronic kidney disease: experimental evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(3):235-243 doi: 10.1097/MNH.0000000000000782
59. Figuer A, Alicé M, Valera G, Serroukh N, Ceprián N, Sequera P et al. New mechanisms involved in the development of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2023;43(1):63-80 doi: 10.1016/j.nefro.2022.03.002.
60. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
61. Carmena R, Ascaso JF, Redon J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens*. 2020;38(11):2110-2121 doi: 10.1097/HJH.00000000000002506

62. Kalra S, Aydin H, Sahay M, Ghosh S, Ruder S, Tiwaskar M et al. Cardiorenal Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus - Rational Use of Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):113-121. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.113
63. Moncho Francés F, Montomoli M, González Rico M. Síndrome cardiorenal: Nuevas herramientas diagnósticas. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/457>
64. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC et al. Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-1838 doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
65. Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868658 doi: 10.3389/fcvm.2022.868658
66. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules.* 2021;11(11):1581 doi: 10.3390/biom11111581
67. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):773 doi: 10.3390/diagnostics12040773
68. Jin H, Kim YA, Lee Y, Kwon SH, Do AR, Seo S et al. Identification of genetic variants associated with diabetic kidney disease in multiple Korean cohorts via a genome-wide association study mega-analysis. *BMC Med.* 2023;21(1):16 doi: 10.1186/s12916-022-02723-4
69. M. Shahid S, Jawed M. The Risk for the Development of Diabetic Nephropathy: Interplay of Biochemical, Genetic, Nutritional and Lifestyle Factors [Internet]. *Novel Topics in the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Nephritis, Nephrotic Syndrome, and Nephrosis [Working Title].* IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108800>
70. Winkler TW, Rasheed H, Teumer A, Gorski M, Rowan BX, Stanzick KJ et al. Differential and shared genetic effects on kidney function between diabetic and non-diabetic individuals. *Commun Biol.* 2022;5(1):580 doi: 10.1038/s42003-022-03448-z
71. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-3090 doi: 10.2337/dci22-0027
72. Vergara Arana A, Martínez Castela A, Górriz Teruel JL et al. Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/292>
73. Pafundi PC, Garofalo C, Galiero R, Borrelli S, Caturano A, Rinaldi L et al. Role of Albuminuria in Detecting Cardio-Renal Risk and Outcome in Diabetic Subjects. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):290 doi: 10.3390/diagnostics11020290
74. Fernandez-Fernandez B, Mahillo I, Sanchez-Rodriguez J, Carriazo S, Sanz AB, Sanchez-Niño MD et al. Gender, Albuminuria and Chronic Kidney Disease Progression in Treated Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2020;9(6):1611 doi: 10.3390/jcm9061611
75. Jeon J, Kim J. Dipstick proteinuria and risk of type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. *J Transl Med.* 2021;19(1):271. doi: 10.1186/s12967-021-02934-y
76. Sagredo Pérez J. Fisiopatología del riñón en el paciente con diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2020;11(Supl Extr 3):1-20 doi: 10.26322/2013.7923.1505400551.03
77. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011
78. Fundación redGDPS. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-personas-con-dm2/> Acceso: 29-3-2023
79. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernandez-Fernandez B, de Alvaro Moreno F et al. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):5-8 doi: 10.1093/cjk/sfaa125
80. Fernández-Fernández B, Ortiz A. Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/394>
81. Castro Fernández P, Moral Berrio E, Nieto Iglesias J. Objetivos terapéuticos en el paciente con enfermedad renal diabética: glucemia, presión arterial, lípidos, antiagregación, obesidad, tabaquismo, inhibidores de SGLT2. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/404>
82. Quiroga B, Muñoz Ramos P, Álvarez Chiva V. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed).* 2020;40(5):499-505 Spanish doi: 10.1016/j.nfro.2020.04.020
83. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM et al. Indications of PCSK9 inhi-

- bitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019;31(3):128-139 doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.002
84. Tong LL, Adler SG. Diabetic kidney disease treatment: new perspectives. Kidney Res Clin Pract. 2022;41(Suppl 2):S63-S73.doi: 10.23876/j.krcp.21.288
 85. Buenrostro Luis E. Morales, Comboni Sonia Citlali Juárez, Velasco Jorge Aldrete, Alcocer Alma Nelly Rodríguez. Efectos renales y nefroprotección inducida por el inhibidor del SGLT2 Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus: revisión de la literatura. Rev. nefrol. dial. traspl. [Internet] marzo de 2017 [citado el 10 de marzo de 2023]; 37(1): 1-10. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2346-85482017000100005&lng=en.
 86. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28 doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 87. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22 doi: 10.1056/NEJMoa1603827
 88. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44 doi: 10.1056/NEJMoa1607141
 89. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-657 doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 90. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, Granger CB, Janmohamed S, Jones NP et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J. 2018;203:30-38 doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.030
 91. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357 doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 92. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130 doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
 93. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(9):1724-1732 doi: 10.2337/dc19-0749
 94. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR et al. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.2020;142(17):e265-e286 doi: 10.1161/CIR.0000000000000920
 95. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. Eur J Prev Cardiol. 2022 Jul;29(9):1352-1360 doi: 10.1093/eurjpc/zwab034
 96. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446 doi: 10.1056/NEJMoa2024816
 97. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424 doi: 10.1056/NEJMoa2022190
 98. Siddiqui K, George TP, Joy SS, Alfadda AA. Risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients with longer duration of diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1079725 doi: 10.3389/fendo.2022.1079725
 99. Sociedad Española Cardiología. Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad. Protección cardiovascular y renal en DM2 [Internet]. Disponible en: https://secardiologia.es/images/grupos-trabajo/diabetes/algoritmo_diabetes_2022.jpg Acceso:2-3-2023
 100. Arroyo D, Goicoechea Diezandino M. Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica.En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/512>
 101. Sociedad Española Cardiología. Tratamiento de la DM2 en Prevención Secundaria [Internet]. Disponible en: <https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/diabetes/formacion/documentos/9115-tratamiento-de-la-dm2-en-prevencion-secundaria> Acceso: 3-3-2023
 102. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Grupo Nacional de Diabetes SEMG [Internet]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/303-diabetes-mellitus-tipo-2-dm2-en-atencion-primaria-manejo-y-derivacion> Acceso: 8-4-2023
 103. Zhong M, Zhu E, Li N, Gong L, Xu H, Zhong Y et al. Identification of diagnostic markers related to oxidative stress and inflammatory response in diabetic kidney disease by machine learning algorithms: Evidence from human transcriptomic data and mouse experiments. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1134325 doi: 10.3389/fendo.2023.1134325

104. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian XJ, Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol Metab.* 2019;30:250-263 doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.005
105. Zheng W, Guo J, Liu ZS. Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):87 doi: 10.1186/s13148-021-01079-5
106. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):327-345 doi: 10.1038/s41581-019-0135-6
107. Xu L, Natarajan R, Chen Z. Epigenetic Risk Profile of Diabetic Kidney Disease in High-Risk Populations. *Curr Diab Rep.* 2019;19(3):9 doi: 10.1007/s11892-019-1129-2
108. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365-376 doi: 10.1111/dom.14601
109. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med.* 2023 ;55(1):502-513 doi: 10.1080/07853890.2023.2171110
110. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1014-1023 doi: 10.1093/ndt/gfaa294
111. Shenoy SV, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, Prabhu RA, Rangaswamy D, Rao IR. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: Ushering in a new era of nephroprotection beyond renin-angiotensin system blockade. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(11):858-871 doi: 10.1111/nep.13917
112. Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(11):2159-2168. doi: 10.1111/dom.14801
113. Chen Q, Liang Y, Yan J, Du Y, Li M, Chen Z et al. Efficacy and safety of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists for renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;195:110210 doi: 10.1016/j.diabres.2022.110210
114. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603 doi: 10.2337/dci19-0028
115. Carlson AL, Criego AB, Martens TW, Bergenstal RM. HbA1c: The Glucose Management Indicator, Time in Range, and Standardization of Continuous Glucose Monitoring Reports in Clinical Practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(1):95-107 doi: 10.1016/j.ecl.2019.10.010
116. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020;41(5):756-74 doi: 10.1210/edrv/bnaa017
117. Ling J, Ng JKC, Chan JCN, Chow E. Use of Continuous Glucose Monitoring in the Assessment and Management of Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:869899 doi: 10.3389/fendo.2022.869899
118. Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A et al. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrología (Engl Ed).* 2021;S0211-6995(21)00101-6 Spanish doi: 10.1016/j.nefro.2021.03.006
119. Liu T, Li R, Wang X, Gao X, Zhang X. Benefits of SGLT2 inhibitors combining with renin-angiotensin-system blockers on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: A systemic review and meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2022;159(2):65-72 doi: 10.1016/j.medcli.2021.09.031
120. Zeitler EM, Mottl AK. Toward Guideline-Directed Medical Therapy in Nephrology: Lifetime Benefit of RAAS and SGLT2 Inhibition in Nondiabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(12):1710-1712 doi: 10.2215/CJN.12401022
121. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, Remuzzi G, Wheeler DC, Hou FF et al. Estimated Lifetime Benefit of Combined RAAS and SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Albuminuric CKD without Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(12):1754-1762 doi: 10.2215/CJN.08900722
122. Schrauben SJ, Chen HY, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ et al. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003470 doi: 10.1371/journal.pmed.1003470
123. Sullivan MK, Jani BD, McConnachie A, Hanlon P, McLoone P, Nicholl BI et al. Hospitalisation events in people with chronic kidney disease as a component of multimorbidity: parallel cohort studies in research and routine care settings. *BMC Med.* 2021;19(1):278 doi: 10.1186/s12916-021-02147-6
124. Federación Española de Diabetes. El coste económico de la diabetes. [Internet]. Disponible en: <https://fedesp.es/noticias/coste-economico-diabetes/> Acceso: 1-3-2023

125. Usó-Talamantes R, González-de-Julián S, Díaz-Carnicero J, Saurí-Ferrer I, Trillo-Mata JL, Carrasco-Pérez M et al. Cost of Type 2 Diabetes Patients with Chronic Kidney Disease Based on Real-World Data: An Observational Population-Based Study in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9853 doi: 10.3390/ijerph18189853
126. Lage MJ, Boye KS, Bae JP, Wu J, Mody R, Botros FT. The association between the severity of chronic kidney disease and medical costs among patients with type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2019;22(5):447-454 doi: 10.1080/13696998.2019.1581208
127. Folkerts K, Petruski-Ivleva N, Kelly A, Fried L, Blankenburg M, Gay A et al. Annual health care resource utilization and cost among type 2 diabetes patients with newly recognized chronic kidney disease within a large U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12):1506-1516 doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12.1506
128. Gülümsek E, Keşkek ŞÖ. Direct medical cost of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(6):1383-1389 doi: 10.1007/s11255-021-03012-4
129. Kim H, Lee J, Choi GH, Jeong HM, Kim SH, Gu JE et al. Quality of life in patients with diabetic nephropathy: findings from the KNOW-CKD (Korean Cohort Study for Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease) cohort. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(1):43-57 doi: 10.23876/j.krccp.21.068
130. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria(Foro AF-FC). Competencias profesionales para la prestación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021.
131. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC).Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
132. Rattanavipanon W, Chaiyasothi T, Puchsaka P, Mungkorakaew R, Nathisuwan S, Veettil SK et al. Effects of pharmacist interventions on cardiovascular risk factors and outcomes: An umbrella review of meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3064-3077 doi: 10.1111/bcp.15279
133. Alshehri AA, Jalal Z, Cheema E, Haque MS, Jenkins D, Yahyouche A. Impact of the pharmacist-led intervention on the control of medical cardiovascular risk factors for the primary prevention of cardiovascular disease in general practice: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(1):29-38 doi: 10.1111/bcp.14164
134. Newman TV, San-Juan-Rodriguez A, Parekh N, Swart ECS, Klein-Fedyshin M, Shrank WH et al. Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(9):1155-1165 doi: 10.1016/j.sapharm.2019.12.016
135. Abdulrhim S, Sankaralingam S, Ibrahim MIM, Awaisu A. The impact of pharmacist care on diabetes outcomes in primary care settings: An umbrella review of published systematic reviews. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(5):393-400 doi: 10.1016/j.pcd.2019.12.007
136. Fazel MT, Bagalagel A, Lee JK, Martin JR, Slack MK. Impact of Diabetes Care by Pharmacists as Part of Health Care Team in Ambulatory Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2017;51(10):890-907 doi: 10.1177/1060028017711454
137. Lee JK, McCutcheon LRM, Fazel MT, Cooley JH, Slack MK. Assessment of Interprofessional Collaborative Practices and Outcomes in Adults With Diabetes and Hypertension in Primary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036725 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36725
138. Mohammad I, George J, Zimmerman J, Elteriefi R. Impact of Ambulatory Care Pharmacist-Led Diabetes Mellitus Management on Hemoglobin A1c Values Among Patients With Diabetes in a Primary Care Clinic Over Two Years. *Innov Pharm*. 2022;13(2):10.24926/iip.v13i2.4815 doi: 10.24926/iip.v13i2.4815
139. Sherrill CH, Houpt CT, Dixon EM, Richter SJ. Effect of Pharmacist-Driven Professional Continuous Glucose Monitoring in Adults with Uncontrolled Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(5):600-609 doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.600

ANEXOS

Anexo 1: Factores de riesgo de la Enfermedad Renal Crónica²⁷

Factores de susceptibilidad: aumentan la posibilidad de daño renal:

- Edad avanzada.
- Antecedentes familiares de ERC.
- Disminución de la masa renal.
- Bajo peso al nacer.
- Raza negra y otras minorías étnicas (afrocaribeñas y asiáticas).
- Hipertensión Arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Obesidad.
- Nivel socioeconómico bajo.

Factores iniciadores del daño renal directamente:

- Insuficiencia renal aguda.
- Enfermedades autoinmunes.
- Infecciones sistémicas, incluyendo virus causantes de hepatitis B y C, virus VIH o virus SARS-CoV-2.
- Infecciones del tracto urinario.
- Cálculos renales.
- Obstrucción del tracto urinario inferior.
- Fármacos nefrotóxicos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos y los antirretrovirales.
- Hipertensión Arterial.
- Diabetes Mellitus.

Factores de progresión que, empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de la función renal:

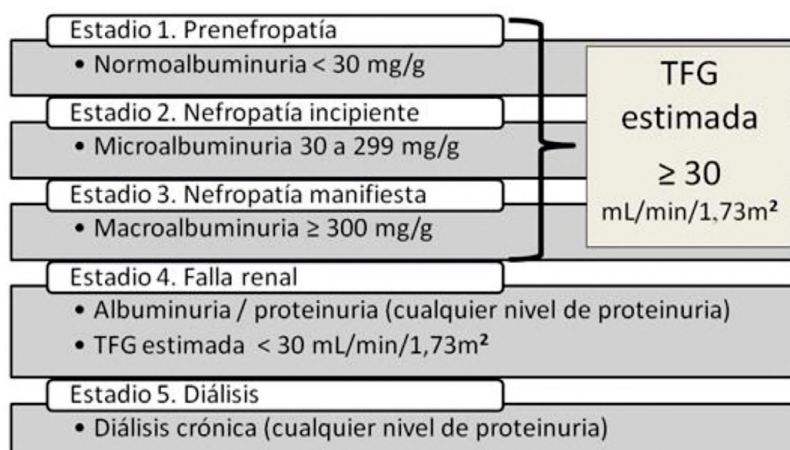
- Proteinuria persistente.
- Hipertensión arterial mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Enfermedad cardiovascular asociada con el tabaquismo.
- Obesidad.
- Dislipemia.
- Raza negra o asiática.
- Tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Obstrucción del tracto urinario.
- Acidosis metabólica.

- Insuficiencia renal aguda y nefrotoxicidad.
- Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.
- Factores terminales: aumentan la morbilidad en una situación de insuficiencia renal terminal.
- Baja dosis de diálisis (Kt/V).
- Acceso vascular temporal para diálisis.
- Anemia.
- Hipoalbuminemia.
- Derivación tardía a nefrología.
- Calcificación vascular.

Anexo 2: Factores predictores de progresión de Enfermedad Renal Crónica²⁷

- Proteinuria.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardiovascular.
- Fumar.
- Obesidad.
- Raza negra o asiática.
- Tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Obstrucción del tracto urinario.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia renal aguda y nefrotoxicidad.
- Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.

Anexo 3: Fases en la evolución de la Nefropatía Diabética^{36,84}



Anexo 4: Informe de perfil de glucosa ambulatoria¹¹³

AGP Report

Name

MRN

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

26 Feb 2019-10 Mar 2019
% Time CGM is Active

13 days
99.9%

Glucose Ranges	Targets [% of Readings (Time/Day)]
----------------	------------------------------------

Target Range 70–180 mg/dL Greater than 70% (16h 48min)

Below 70 mg/dL.....	Less than 4% (58min)
---------------------	----------------------

Below 54 mg/dL.....	Less than 1% (14min)
---------------------	----------------------

Above 180 mg/dL	Less than 25% (6h)
-----------------	--------------------

Above 250 mg/dL.....	Less than 5% (1h 12min)
----------------------	-------------------------

Each 5% increase in time in range (70–180 mg/dL) is clinically beneficial.

Average Glucose	173 mg/dL
------------------------	------------------

Average Glucose	175 mg/dL
Glucose Management Indicator (GMI)	7.6%

Glucose Management Indicator (GMI)	7.6%
Glucose Variability	49.5%

Defined as percent coefficient of variation (%CV); target $\leq 36\%$

TIME IN RANGES

Very High (>250 mg/dL).....**20%** (4h 48min)

High (181–250 mg/dL)..... **23%** (5h 31min)

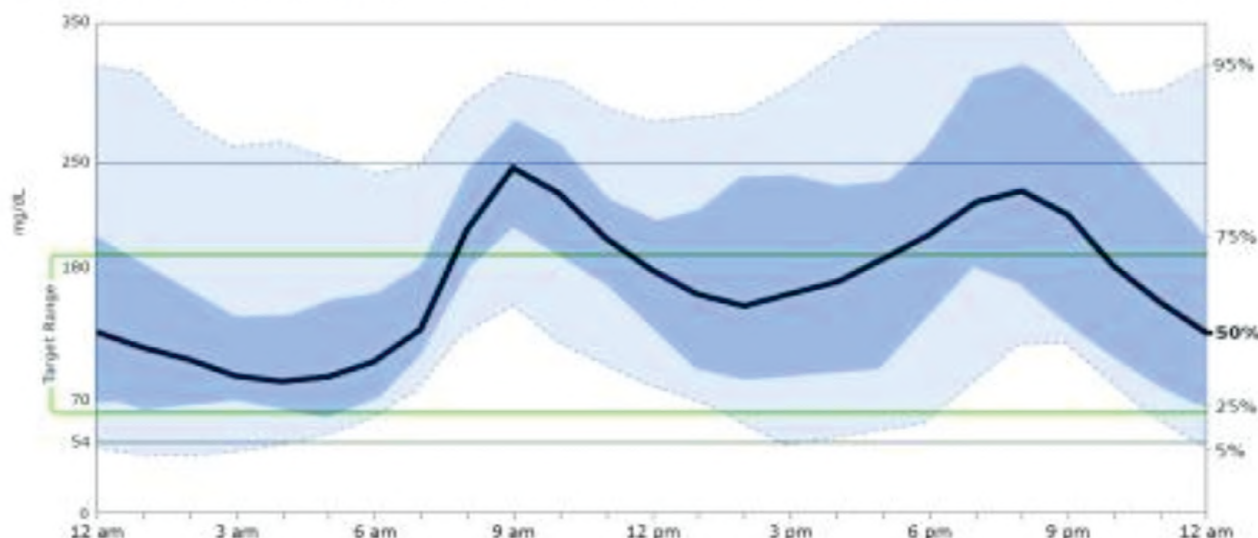
Target Range (70–180 mg/dL).....**47%** (11h 17min)

Low (54–58 mg/dL)..... **4%** (58min)

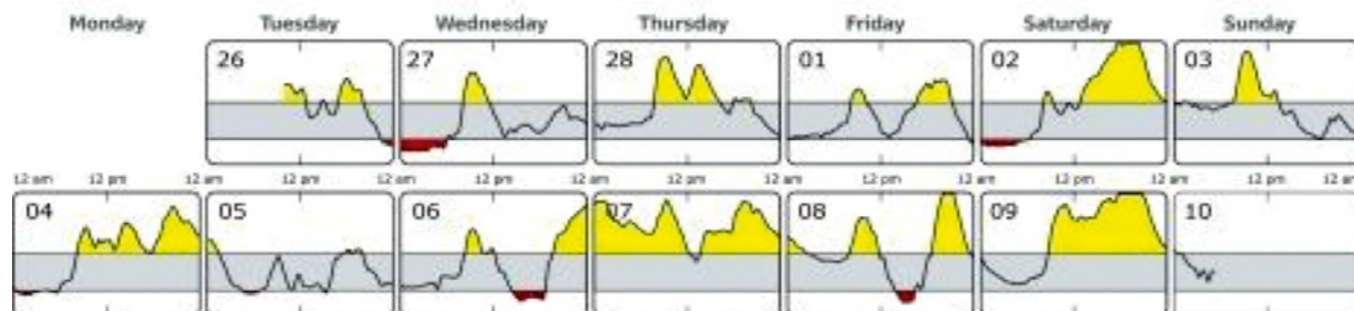
Very Low (<54 mg/dL)	6% (1h 28min)
----------------------	---------------

AMBULATORY GLUCOSE PROFILE (AGP)

AGP is a summary of glucose values from the report period, with median (50%) and other percentiles shown as if occurring in a single day.



DAILY GLUCOSE PROFILES



Each daily profile represents a midnight-to-midnight period.