

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Navegador temático del conocimiento nefrológico.</p> <p>Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez</p> <p>ISSN: 2659-2606</p> <p>Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.</p> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

## Objetivos terapéuticos en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica: glucemia, presión arterial, lípidos, antiagregación, obesidad, tabaquismo.

[Marco Montomoli](#) <sup>a</sup>

a Hospital Clínico Universitario de Valencia

### Introducción

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) y de enfermedad renal terminal (ERT) a nivel mundial [1]. Su prevalencia continúa en aumento, impulsada por el envejecimiento poblacional, la urbanización y los estilos de vida obesogénicos [2]. Se estima que entre un 30% y un 40% de los pacientes con DM desarrollarán ERC; sin embargo, solo una minoría progresará a ERT, ya que la mayoría fallece por causas cardiovasculares [2]. Este escenario confiere a la ERC asociada a DM una elevada carga de morbilidad y un notable impacto sanitario [3]. En España, estudios poblacionales y en pacientes con DM han descrito prevalencias de ERC que oscilan aproximadamente entre el 28% y el 45% en personas con DM, con cifras del 27,9% en mayores de 64 años con DM y del 38,6% en la población general con acumulación de factores de riesgo cardiovascular (CV), lo que subraya la magnitud del problema en nuestro entorno [4][5].

En este contexto, las guías KDIGO 2022 y documentos de consenso recientes recomiendan emplear una terminología más inclusiva y homogénea, evitando expresiones como "nefropatía diabética", y proponiendo el uso de "diabetes y ERC" o "pacientes con diabetes y ERC" para abarcar todo el espectro de afectación renal en la DM tipo 1 (DM1) y la DM tipo 2 (DM2) [7][8]. Esta formulación evita asumir una fisiopatología exclusivamente glomerular, reconoce la heterogeneidad clínica y patológica y facilita la identificación de todos los pacientes con diabetes y ERC que pueden beneficiarse de un abordaje terapéutico integral basado en el FGe y la albuminuria [7][8].

La definición actual de ERC se basa en la presencia persistente de albuminuria (cociente albúmina/creatinina en orina [UACR].>30mg/g), una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> o ambos criterios durante al menos tres meses [7]. En las personas con DM2, el daño renal puede incluir no solo lesiones glomerulares, sino también alteraciones tubulointersticiales y vasculares, con trayectorias evolutivas variables e incluso regresión de la albuminuria [9][10]. Además, una proporción significativa de pacientes presenta deterioro de la función renal sin albuminuria, lo que refuerza la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico individualizado en los pacientes con diabetes y ERC [9].

La coexistencia de diabetes y ERC se asocia a un riesgo CV muy elevado, debido a mecanismos aditivos y sinérgicos que favorecen la aparición de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad

arterial periférica [11][12]13]. Este riesgo se manifiesta de forma precoz y se intensifica en estadios avanzados de ERC, donde hasta el 50% de los pacientes presentan enfermedad CV establecida, responsable de aproximadamente la mitad de las muertes en esta población [14].

La presencia de proteinuria y la reducción del FGe se asocian de forma independiente y combinada a un mayor riesgo de eventos CV. En el estudio CKD-ROUTE, los pacientes con DM2 y proteinuria presentaron un riesgo cuatro veces superior respecto a aquellos sin estas condiciones [15]. De forma concordante, el análisis del ensayo AMPLITUDE-O evidenció que tanto el aumento de la UACR como la reducción del FGe se correlacionan con un incremento progresivo del riesgo de eventos CV mayores (MACE), con un riesgo hasta 2,4 veces mayor en pacientes clasificados como de alto riesgo según las categorías KDIGO [16].

Este perfil de riesgo se ve agravado por la presencia simultánea de factores tradicionales (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia) y no tradicionales (inflamación, alteraciones del metabolismo mineral, calcificación vascular, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23] elevado, Klotho reducido) [11][12][13][14]. Por ello, la estimación del riesgo CV en pacientes con DM2 y ERC debe considerarse prioritaria, clasificándose como muy alto cuando el TFGe es 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o cuando se sitúa entre 45 y 59mL/min/1,73m<sup>2</sup> en presencia de albuminuria moderada o severa [17].

En este marco, surge el concepto de síndrome cardiorrenal-metabólico, que refleja la interacción bidireccional entre disfunción metabólica, renal y CV [18]. Herramientas como la ecuación PREVENT, basada en datos de más de 3 millones de adultos, permiten estratificar el riesgo incorporando variables como función renal y albuminuria, sin ajustes por sexo ni raza [19].

La reducción del riesgo CV en pacientes con diabetes y ERC exige un abordaje multifactorial que combine intervenciones sobre el estilo de vida con terapias farmacológicas dirigidas al control de la glucemia, la presión arterial y los lípidos. Además, fármacos con beneficios cardiovasculares y renales demostrados como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1RA) y los antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide (nsMRA) se han convertido en pilares fundamentales del tratamiento [2][17].

Los objetivos terapéuticos en los pacientes con diabetes y ERC deben orientarse de forma prioritaria a mejorar el pronóstico global. En este contexto, resulta fundamental reducir las complicaciones y la mortalidad CV, principal causa de muerte en esta población, con un riesgo hasta seis veces superior al de progresión a ERT [13].

De forma paralela, el tratamiento debe centrarse de manera decidida en la prevención de la progresión renal. En relación con este último aspecto, la evidencia reciente demuestra que las nuevas terapias nefroprotectoras no solo enlentecen el deterioro de la función renal, sino que ofrecen la posibilidad real de regresión o remisión del daño renal en los pacientes con diabetes y ERC, especialmente cuando se instauran de forma precoz y en combinación [2][19]. Este cambio de paradigma refuerza la necesidad de redefinir el éxito terapéutico, pasando de retrasar la progresión a preservar la salud renal como objetivo clínico alcanzable [19].

En este artículo se revisan los objetivos terapéuticos prioritarios en pacientes con diabetes y ERC, incluyendo el control glucémico, la presión arterial, los lípidos, la antiagregación, el manejo del peso corporal y el cese del hábito tabáquico, con un enfoque individualizado según el perfil de riesgo CV y renal [4][7].

## **1. Control metabólico: características generales y niveles objetivo en el paciente con ERC y Diabetes**

El control metabólico continúa siendo un pilar fundamental en el manejo de los pacientes con diabetes y ERC. La evidencia acumulada, especialmente en DM1 y en menor medida en DM2, muestra que una reducción sostenida de la HbA1c se asocia con menor progresión de la albuminuria y con un enlentecimiento del descenso del TFGe, si bien el beneficio depende de la magnitud y la duración del control intensivo y del contexto clínico [2][20][21]. Sin embargo, en el contexto de la ERC, el objetivo del control glucémico debe entenderse no solo como una estrategia para prevenir complicaciones microvasculares clásicas, sino como una intervención integrada dentro de un abordaje global orientado a mejorar el pronóstico renal y CV del paciente [4][7][21][22].

Los Standards of Care in Diabetes 2026 de la American Diabetes Association y el consenso ADA KDIGO refuerzan el concepto de individualización de los objetivos glucémicos en función de la situación clínica, la carga comórbida y la expectativa de vida [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#). De forma general, se considera razonable un objetivo de HbA1c en torno al 7 % en pacientes con ERC leve o moderada y bajo riesgo de hipoglucemia [\[4\]\[7\]\[22\]](#). No obstante, este objetivo debe flexibilizarse en pacientes de edad avanzada, con ERC avanzada, comorbilidad CV significativa o antecedentes de hipoglucemias, en quienes objetivos menos estrictos (por ejemplo, 7,5-8%) pueden ofrecer un mejor balance beneficio-riesgo [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#).

Un aspecto clave es que el beneficio renal y CV del control glucémico intensivo presenta un efecto retardado, el denominado "legacy effect", descrito de forma clara en DM1 en el DCCT/EDIC y en DM2 en estudios de seguimiento prolongado [\[20\]\[23\]](#). Esto obliga a contextualizar las decisiones terapéuticas en pacientes con ERC avanzada, en terapia sustitutiva renal o con limitada expectativa de supervivencia, en los que la intensificación del control glucémico puede aumentar el riesgo de hipoglucemia sin traducirse necesariamente en beneficios renales o cardiovasculares a largo plazo [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#).

En los pacientes con ERC, la HbA1c presenta limitaciones importantes como marcador aislado de control metabólico. La presencia de anemia, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, la acidosis metabólica o la reducción de la vida media eritrocitaria pueden alterar su interpretación, especialmente en estadios avanzados [\[7\]\[21\]\[22\]](#). Por este motivo, las recomendaciones actuales abogan por una valoración más amplia del control glucémico, incorporando cuando sea posible la monitorización continua de glucosa y métricas como el tiempo en rango, que permiten evaluar mejor la variabilidad glucémica y el riesgo de hipoglucemia, aspectos especialmente relevantes en pacientes con ERC avanzada o en tratamiento con insulina [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#).

Las guías y consensos recientes refuerzan un enfoque terapéutico escalonado centrado en la persona y orientado a objetivos múltiples. En adultos con DM2 y ERC, el control glucémico no debe perseguirse de forma aislada, sino integrarse dentro de una estrategia que priorice la reducción del riesgo CV y la protección renal, en paralelo al control de la presión arterial, los lípidos y otros factores de riesgo [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#). En este contexto, fármacos con beneficio cardiorrenal demostrado, como los iSGLT2, los GLP1RA y los antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide, se consideran elementos estructurales del tratamiento, incluso más allá de su efecto sobre la HbA1c [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#). Esto desplaza el foco desde un objetivo glucémico estrictamente numérico hacia un control metabólico con impacto pronóstico real.

Otro elemento destacado de los Standards of Care in Diabetes-2026 de la ADA es la insistencia en la evaluación dinámica del control metabólico a lo largo del curso de la ERC [\[22\]](#). El deterioro progresivo del TFGe obliga a una reevaluación periódica de los objetivos glucémicos y de las estrategias terapéuticas, anticipando cambios en la farmacocinética de los hipoglucemiantes y un mayor riesgo de hipoglucemia [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#). De igual modo, debe evitarse la inercia terapéutica, tanto en la intensificación innecesaria del tratamiento en pacientes frágiles como en la falta de optimización en fases iniciales de la ERC, donde la intervención precoz ofrece mayores beneficios a largo plazo [\[4\]\[7\]\[21\]\[22\]](#).

En conjunto, el control metabólico en los pacientes con diabetes y ERC debe basarse en objetivos individualizados, en una interpretación crítica de los marcadores clásicos y en un enfoque terapéutico orientado a resultados renales y cardiovasculares. Más que centrarse exclusivamente en alcanzar una cifra concreta de HbA1c, el éxito del control glucémico se define por su capacidad para modificar el curso de la ERC reducir eventos cardiovasculares y mejorar el pronóstico global del paciente [\[4\]\[7\]\[20\]\[21\]\[22\]\[23\]](#).

## **1.2. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC**

### **1.2.1. Metformina**

La metformina continúa como fármaco de primera línea en pacientes con DM2 y ERC inicial, gracias a su eficacia en reducción de HbA1c (0,9-1,5%), neutralidad ponderal y bajo riesgo hipoglucemiante [\[24\]](#). Aunque se han descrito posibles beneficios cardiovasculares y renales, estos no han sido confirmados concluyentemente en ensayos diseñados específicamente para estos desenlaces [\[24\]\[25\]](#).

Las Standards of Care in Diabetes-2026 enfatizan que la metformina debe integrarse en estrategias

terapéuticas globales cardiorrenales, sin ser requisito previo para iniciar iSGLT2 o GLP1RA [22]. Su principal limitación es el riesgo de acidosis láctica (raro pero grave), cuya incidencia aumenta con deterioro del TFGe hipoxia o inestabilidad clínica [24]. Estudios recientes confirman seguridad en ERC G3b con monitorización adecuada [26][27].

Los umbrales de uso según TFGe se resumen en la (Tabla 1): [22]

Nota tabla 1: Suspensión temporal ("sick day management"): deshidratación, contraste yodado, cirugía mayor, infecciones graves [22]. Monitorización TFGe basal, anual (1 o 2 veces/año si progresión rápida) [22]

Por su perfil favorable, coste accesible y seguridad demostrada en ERC G2-G3b, la metformina debe considerarse siempre que el estado renal y clínico lo permita, especialmente en estadios iniciales o moderados [22][27][28].

### 1.2.2. Uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 actúan reduciendo la reabsorción tubular de glucosa, promoviendo su excreción urinaria y ejerciendo un efecto antihiper glucemiante moderado, más pronunciado en fases iniciales de la ERC en pacientes con diabetes [29]. Su eficacia glucémica disminuye significativamente con TFGe 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por lo que con TFGe menores se debe considerar añadir otros hipoglucemiantes. Pero pese a ello su beneficio nefroprotector y CV persiste incluso en estadios avanzados [30]. Por este motivo, deben mantenerse mientras el TFGe sea 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y suspenderse únicamente al iniciar diálisis, salvo contraindicaciones específicas [31][35].

Aunque originalmente desarrollados como fármacos hipoglucemiantes en la DM2, los iSGLT2 han demostrado efectos favorables en la progresión de la ERC, así como en la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV, independientemente del grado de control glucémico alcanzado [36]. La evidencia actual indica que estos beneficios se mantienen tanto en pacientes con y sin DM2 [37].

Estudios pivotaes: CREDENCE [34] DAPA-CKD [35] y EMPA-KIDNEY [36] han establecido su utilidad en la reducción de eventos cardiovasculares y renales, así como en la ralentización del deterioro del TFGe. En particular, DAPA-CKD [35] mostró un descenso más lento de la función renal incluso en pacientes de edad avanzada o con fragilidad, y sus beneficios se observaron de forma temprana tras el inicio del tratamiento. Además, el inicio precoz del tratamiento -por ejemplo, con un TFGe de 60 frente a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> -podría retrasar el fallo renal terminal hasta 11 años [35].

Desde el punto de vista del control metabólico, los iSGLT2 pueden contribuir a una reducción modesta de HbA1c en estadios G1-G3a y deben considerarse como parte del arsenal terapéutico inicial si el TFGe lo permite [22]. En pacientes con DM2 y función renal conservada, la reducción de HbA1c suele oscilar entre 0,5% y 0,7%, aunque este efecto disminuye progresivamente con el deterioro del TFGe, siendo marginal con TFGe 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [22].

Su efecto antihiper glucemiante se acompaña de bajo riesgo de hipoglucemia y no se asocia a hipopotasemia. No obstante, deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de cetoacidosis diabética (incluso en ausencia de hiper glucemia), infecciones urinarias recurrentes, antecedentes de amputación o enfermedad arterial periférica severa. Están contraindicados en casos de cetoacidosis activa, diabetes mellitus tipo 1, antecedentes de cetoacidosis diabética, ERT con indicación de diálisis, TFGe 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (inicio), embarazo, lactancia e infecciones genitourinarias graves recurrentes o fascitis necrotizante perineal [22][37]. Las guías ADA [22] enfatizan la importancia de una adecuada selección del paciente y de la educación en normas de suspensión temporal del fármaco como estrategia clave para minimizar riesgos en situaciones de enfermedad aguda, deshidratación, ayuno prolongado, cirugía mayor o hipovolemia.

### 1.2.3. Uso de agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1RA)

Los GLP1RA reducen la glucemia mediante estimulación de la secreción de insulina y supresión de glucagón de forma glucosa-dependiente. Su efecto hipoglucemiante se mantiene incluso con TFG<sub>e</sub> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [7], y no requieren ajuste según función renal. Además de mejorar el control glucémico (reducciones sostenidas de HbA1c >1%), han demostrado beneficios renales consistentes, incluyendo ralentización de la progresión de la albuminuria y reducción del deterioro del TFG<sub>e</sub> [8].

Proporcionan protección CV en pacientes con ERC. Tanto los iSGLT2 como los GLP1RA han demostrado beneficios cardiorenal-metabólicos independientemente del uso de metformina [9]. Estudios como LEADER [38] SUSTAIN-6 [39] FLOW [40] y SURPASS [41][42] avalan su uso en pacientes con DM2 y ERC, incluso en combinación con iSGLT2 si se tolera clínicamente (TFG<sub>e</sub> ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [9]. Se recomienda especialmente en pacientes con ERC y enfermedad aterosclerótica o alto riesgo CV [10][19][20].

Dosis recomendadas:

- Liraglutida: 1,2-1,8 mg/día
- Dulaglutida: 1,5 mg/semana
- Semaglutida subcutánea: hasta 1 mg/semana
- Tirzepatida: hasta 15 mg/semana
- Semaglutida oral: 14 mg/día (precaución en ERC avanzada)

Sus efectos adversos más frecuentes son digestivos (náuseas, vómitos), y el riesgo de hipoglucemia es bajo, salvo en combinación con sulfonilureas o insulina [11][18]. Los trastornos gastrointestinales (náuseas > vómitos > diarrea > estreñimiento) son dosis-dependientes, de intensidad leve-moderada, transitorios, especialmente durante escalada de dosis. Se manejan eficazmente mediante titulación progresiva ("start low, go slow"), evitando incrementos mientras persistan síntomas, comidas pequeñas/baja grasa, ingesta lenta, hidratación adecuada y, si necesario, antieméticos/antidiarreicos puntuales. Se recomienda la regla de las tres "E": Educación, Escalado de dosis y manejo Efectivo. Una correcta gestión mejora claramente adherencia, persistencia y evita suspensiones innecesarias de terapia con demostrado beneficio metabólico y cardiorenal [18].

#### 1.2.4. Otros hipoglucemiantes orales

En el espectro más amplio de los hipoglucemiantes orales, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 - conocidos comúnmente como gliptinas- ocupan un lugar específico por ofrecer reducciones modestas pero consistentes de la HbA1c, acompañadas de un perfil de seguridad hipoglucemiante encomiable. Esta característica los convierte en aliados particularmente valiosos para pacientes frágiles o aquellos con ERC en estadios avanzados, donde la estabilidad y la predictibilidad terapéutica adquieren una relevancia capital [43]. Dentro de esta clase, la linagliptina emerge con una ventaja farmacocinética clara: no requiere ajuste posológico según el TFG<sub>e</sub>, a diferencia de sitagliptina, alogliptina o saxagliptina, que sí demandan adaptación cuidadosa [43].

Su combinación con GLP1RA no se recomienda, dado el solapamiento mecanístico en la potenciación de la acción incretínica endógena, aunque las gliptinas demuestran excelente tolerancia y seguridad en poblaciones con función renal deteriorada [44].

Las sulfonilureas representan, por el contrario, una opción más controvertida en el contexto de la ERC. Su conocida tendencia a incrementar el riesgo hipoglucemiante ¿especialmente pronunciado cuando el aclaramiento renal disminuye¿ exige un uso excepcionalmente cauteloso, reservado para pacientes cuidadosamente seleccionados y sometidos a monitorización rigurosa. En este sentido, glibenclamida está formalmente desaconsejada por su prolongada acción y metabolitos activos acumulación renal; la gliclazida en formulación de liberación modificada emerge como alternativa preferida, gracias a su perfil farmacocinético más favorable. La pauta recomendada inicia con 30 mg/día, sin exceder 60 mg/día, evitando su empleo cuando TFG<sub>e</sub> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> salvo bajo vigilancia estricta [45].

La pioglitazona, finalmente, mantiene intacta su eficacia hipoglucemiante a lo largo del espectro de la función renal sin necesidad de ajuste posológico dosis habitual de 15-30 mg/día. Sin embargo, su utilización debe restringirse con rigor en presencia de insuficiencia cardíaca o tendencia a la retención hídrica, hallazgos demasiado frecuentes en estadios avanzados de ERC. Encuentra una indicación específica en adultos con



DM2 y MASH ¿esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica¿ ya sea comprobada por biopsia o en presencia de alto riesgo de fibrosis hepática según pruebas no invasivas, compartiendo este nicho terapéutico con GLP1RA y agonistas duales GIP/GLP1 [42]. Los riesgos asociados -edema, incremento ponderal, fracturas óseas y la controvertida carcinogenicidad vesical a largo plazo- reclaman una evaluación beneficio-riesgo individualizada [46].

### 1.2.5. Insulina

Cuando la ERC avanza hacia estadios terminales, la insulina reafirma su papel insustituible como herramienta terapéutica fundamental, particularmente en aquellos pacientes donde otras opciones hipoglucemiantes resultan contraindicadas, pierden eficacia o simplemente no consiguen objetivos glucémicos seguros. La fisiopatología subyacente es clara: la disminución progresiva del aclaramiento renal de la insulina y sus metabolitos genera una exposición sistémica incrementada, prolongando su semivida plasmática y elevando exponencialmente el riesgo hipoglucemiante. Las guías clínicas coinciden en recomendar una titulación extraordinariamente conservadora, acompañada de reevaluaciones frecuentes de la dosis conforme desciende el TFGe [47].

Este planteamiento dosimétrico queda esquemáticamente reflejado en la (Tabla 1), que consolida las recomendaciones prácticas según estratos de TFGe:

El paradigma terapéutico ha experimentado una transformación notable desde 2024: pacientes con mal control metabólico severo (HbA1c >9%) que tradicionalmente iniciaban insulina ahora deben considerar en primer lugar agonistas GLP1RA o fármacos duales GIP/GLP1RA como estrategia de arranque, reservando la insulina para casos de intolerancia o fracaso terapéutico [28].

En pacientes con ERC moderada o avanzada, la filosofía es clara: priorizar la simplicidad esquemática. Las insulinas basales de acción ultrapro-longada (glargina U300 o degludec) se asocian con menor variabilidad glucémica y riesgo hipoglucemiante, particularmente nocturno, circunstancia de máxima relevancia en pacientes con ERC y comorbilidades cardiovasculares sobreañadidas [48]. La insulinización intensiva queda confinada a situaciones excepcionalmente seleccionadas, siempre precedida de educación terapéutica estructurada.

Tanto las posiciones de la ADA [22] como las directrices KDIGO [7] recalcan un principio ordenado: el objetivo cardinal del tratamiento insulínico en ERC no reside en la normalización glucémica estricta, sino en la prevención primordial de hipoglucemias, adaptando las metas terapéuticas al contexto clínico concreto (edad, fragilidad, expectativa de vida). Desde esta perspectiva, la insulina se configura como opción eficaz y segura cuando se emplea de manera verdaderamente individualizada, bajo monitorización estrecha e integrada en una estrategia terapéutica global que privilegie la protección renal y CV.

En la práctica clínica cotidiana, las insulinas basales glargina o degludec constituyen la elección preferida. La pauta inicia con 0,1-0,2 UI/kg/día o 8 UI/día fijos, ajustando cada 2-3 días según glucemias capilares. Para la pauta basal-plus -indicada ante cargas glucémicas postprandiales significativas- se añade 3-4 UI de insulina rápida antes de la comida principal (o 0,1 UI/kg/día).

## 2. Control de la hipertensión arterial en el paciente con DM y ERC

La hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los principales determinantes de aparición de complicaciones micro y macrovasculares, progresión de la ERC y de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus [7][48]. En este contexto, el control adecuado de la presión arterial (PA) es una intervención central, con impacto demostrado tanto sobre desenlaces renales como cardiovasculares. Sin embargo, el manejo de la hipertensión en el paciente con diabetes y ERC debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la edad, el grado de función renal, la presencia de albuminuria, la comorbilidad CV, el riesgo de efectos adversos y la tolerancia al tratamiento [7][48][49].

### 2.1. Objetivos de presión arterial en pacientes con DM y ERC

Las guías actuales coinciden en que los objetivos de presión arterial en pacientes con diabetes y ERC deben ser ambiciosos pero realistas. Tanto KDIGO [7] como la ADA [48] recomiendan un objetivo general de PA inferior a 130/80 mmHg, siempre que se tolere adecuadamente, como estrategia para reducir el riesgo CV y enlentecer la progresión de la ERC.

Ese dato es el resumen del análisis de diversos ensayos como el ACCORD BP [50] ADVANCE [51] y ABCD [52] en los que participaron diabéticos con y sin ERC. Desde una perspectiva nefrológica, la presión arterial sistólica adquiere un papel predominante como variable pronóstica. En pacientes con ERC diabética, especialmente aquellos con albuminuria, el control de la presión sistólica por debajo de 130 mmHg se asocia con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares y con menor progresión de la ERC. No obstante, las guías, tras el análisis de los anteriores estudios, reconocen que no todos los pacientes se benefician de un control intensivo, y que en determinados perfiles clínicos puede ser razonable aceptar objetivos menos estrictos (por ejemplo, una presión sistólica inferior a 140 mmHg) cuando existen problemas de tolerancia, edad avanzada, fragilidad, hipotensión ortostática o antecedentes de caídas [48][7][49].

La PA diastólica debe mantenerse habitualmente por debajo de 80 mmHg, evitando descensos excesivos que puedan comprometer la perfusión renal o coronaria, especialmente en pacientes con enfermedad vascular avanzada. En este sentido, el mensaje clave es la individualización [7][48]. En pacientes con alto riesgo CV o renal, bien seleccionados y con buena tolerancia, las guías ADA 2026 incluso sugieren que una presión sistólica en torno a 120 mmHg puede aportar beneficios adicionales, aunque a costa de un mayor riesgo de efectos adversos, lo que obliga a una vigilancia estrecha [48].

## 2.2 Tipos de fármacos antihipertensivos en el paciente con diabetes y ERC

En pacientes con presión arterial superior a 120/80 mmHg se recomiendan inicialmente medidas no farmacológicas que incluyen pérdida de peso cuando esté indicado, dieta DASH con reducción de sodio, limitación o evitación del consumo de alcohol, aumento de la actividad física y abandono del tabaquismo [7][48].

El tratamiento farmacológico de la hipertensión en pacientes con diabetes y ERC debe basarse en fármacos con eficacia demostrada, amplia experiencia clínica y, preferentemente, beneficio adicional sobre la progresión renal y el riesgo CV [7][48][49].

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) como los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), constituyen el pilar fundamental del tratamiento antihipertensivo en pacientes con diabetes y ERC, especialmente en presencia de albuminuria. Estos fármacos no solo reducen la presión arterial, sino que ejercen un efecto antiproteinúrico y nefroprotector independiente del descenso tensional, lo que justifica su uso preferente como primera línea terapéutica. Se recomienda iniciar el tratamiento con iECA o ARA II indistintamente en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética, titulando progresivamente hasta la dosis máxima tolerada [7][48][49].

En pacientes con ERC y DM2 generalmente se requiere terapia combinada con múltiples fármacos para alcanzar los objetivos tensionales. Los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos representan una opción eficaz y segura como fármacos de segunda línea o en combinación con iECA o ARA II [48].

Los diuréticos desempeñan un papel relevante especialmente en pacientes con sobrecarga de volumen, obesidad, insuficiencia cardíaca o ERC más avanzada. En estadios iniciales pueden emplearse diuréticos tiazídicos o tiazídicos-like, mientras que en fases más avanzadas de ERC los diuréticos de asa son generalmente necesarios para lograr un control adecuado de la presión arterial y del estado de volumen. La elección del diurético debe ajustarse a TFGe y al perfil clínico del paciente [7][48][49].

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide esteroideos (ARM) (espironolactona y eplerenona) han demostrado reducción importante en la presión arterial sistólica y diastólica y además pueden reducir la albuminuria en comparación con el tratamiento estándar [53], siempre que el TFGe sea superior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el potasio sérico esté bien controlado. Su uso requiere vigilancia estrecha por el riesgo de hiperpotasemia.

Los ARM no esteroideos (finerenona) han mostrado una reducción modesta en el control de la hipertensión

arterial en DM2 según los grandes estudios [54][55]. Por ello, aunque han demostrado un claro beneficio cardiorrenal, su efecto antihipertensivo es modesto y no se recomiendan específicamente con el objetivo principal de control de la presión arterial, reservándose para nefropatía con albuminuria significativa. No obstante, en el estudio ARTS-DN con monitorización ambulatoria de presión arterial, el cambio ajustado a placebo en la presión arterial sistólica con finerenona fue de 10 mmHg a los 60 días de inicio del tratamiento [55].

En la DM2, los betabloqueantes deben considerarse fármacos de uso selectivo, indicados fundamentalmente tras infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o determinadas arritmias [56]. No obstante, su utilización presenta limitaciones metabólicas relevantes, pudiendo asociarse a empeoramiento del control glucémico, aumento de la resistencia a la insulina y alteraciones del perfil lipídico. Un aspecto clínicamente importante es su capacidad para enmascarar síntomas adrenérgicos de hipoglucemia, lo que obliga a extremar precauciones especialmente en pacientes con insulina o sulfonilureas [57].

En este contexto, los betabloqueantes con propiedades vasodilatadoras y mejor perfil metabólico como carvedilol o nebivolol son preferibles frente a los no vasodilatadores o no selectivos. Las guías cardiovasculares coinciden en que no deben emplearse como primera línea antihipertensiva en DM2 sin indicaciones cardiovasculares claras. Datos recientes muestran peor pronóstico con betabloqueantes sistemáticos en cardiopatía isquémica con fracción de eyección preservada, especialmente en mujeres, reforzando la necesidad de indicación individualizada [58]. En conjunto, son seguros y beneficiosos cuando existe indicación CV basada en evidencia, seleccionando el fármaco adecuado con monitorización clínica estrecha.

En resumen, el abordaje de la HTA en DM incluye medidas generales, iSRAA a dosis máxima, diuréticos y antagonistas de canales de calcio. En HTA resistente añadir ARM esteroideos (Potasemia (K<sup>+</sup>) 4,9-5 mEq/L, TFG<sub>e</sub> >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) si no recibe finerenona por otra indicación. Si persiste, alfabloqueantes (doxazosina 4-8 mg/día), antiadrenérgicos centrales (moxonidina 0,1-0,4 mg/día) o  $\alpha$ -metildopa (500-1500 mg/día). Los betabloqueantes tienen uso discutido.

En un futuro próximo dispondremos de inhibidores de la aldosterona sintasa (baxdrostat [59] y vicaurostat [60]) con beneficio nefroprotector e importante reducción de PA en DM2.

En la (Figura 1) se muestra un esquema con las recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión confirmada en personas con diabetes no embarazadas [7][48].

## **2.3 Precauciones, efectos secundarios y aspectos prácticos del tratamiento antihipertensivo en la DM2**

El tratamiento antihipertensivo en el paciente con DM2 y ERC exige una monitorización cuidadosa que permita maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos potenciales asociados. Uno de los aspectos clínicos más relevantes corresponde a la vigilancia de la función renal y los niveles séricos de potasio tras el inicio o la intensificación del iSRAA. Resulta esperable un incremento moderado de la creatinina sérica tras la iniciación de iECA o ARA II, el cual no debe interpretarse como un fracaso terapéutico siempre que dicho aumento no supere aproximadamente el treinta por ciento del valor basal y se estabilice en controles posteriores [7][48][49][61].

Ante situaciones de mayor deterioro de la función renal, resulta fundamental descartar la presencia de estenosis bilateral de la arteria renal y, con mayor frecuencia aún, causas funcionales potencialmente reversibles tales como depleción hidrosalina secundaria a diarrea o vómitos, o el empleo de dosis excesivamente elevadas de diuréticos [62]. Esta valoración adquiere especial trascendencia cuando el paciente inicia de forma concomitante fármacos con impacto significativo sobre la hemodinámica glomerular, como los iSGLT2 [63].

La hiperpotasemia constituye una complicación frecuente en este contexto clínico, particularmente cuando se combinan varios fármacos que interfieren en la excreción renal de potasio. Su manejo adecuado requiere una estrategia integral que incluya el ajuste farmacológico apropiado, la optimización del estado de volumen, la revisión de la dieta y, en determinados casos, el empleo de quelantes de potasio para permitir la continuidad de tratamientos nefroprotectores. La adición de ARM, ya sean esteroideos o con menor frecuencia no



esteroides, al bloqueo habitual del iSRAA puede incrementar significativamente el riesgo hiperpotasémico, lo que pone de manifiesto la importancia de controlar periódicamente los niveles séricos de potasio en estos pacientes [54][55].

El mantenimiento del bloqueo iSRAA, especialmente a dosis máxima tolerada, se asocia con mayor protección renal y CV siempre que se gestione de forma adecuada el riesgo de hiperpotasemia [7][48].

El tratamiento de la hiperpotasemia crónica debe basarse inicialmente en medidas conservadoras orientadas a corregir los factores subsanables, que comprenden la reducción de la ingesta de alimentos ricos en potasio, la identificación y evitación de fuentes exógenas de potasio como el cloruro potásico, la suspensión de antiinflamatorios no esteroideos y la corrección de la acidosis metabólica cuando está presente, junto con el uso de diuréticos de asa en ausencia de contraindicaciones. Si la hiperpotasemia persiste a pesar de estas medidas, resulta necesario individualizar el manejo valorando el equilibrio entre la reducción de dosis de iSRAA o ARM y el empleo de quelantes del potasio, particularmente patiromer y ciclosilicato de sodio o zirconio. En determinados pacientes, particularmente en el contexto de hipoaldosteronismo hiporreninémico - una entidad relativamente frecuente en la diabetes mellitus-, puede no resultar posible mantener el bloqueo del sistema renina-angiotensina, siendo necesaria su reducción o suspensión [63].

Otro aspecto de igual importancia clínica corresponde a la prevención de la hipotensión ortostática, particularmente en pacientes ancianos, con neuropatía autonómica diabética o tratados con múltiples fármacos antihipertensivos. En estos casos se recomienda medir la presión arterial en distintas posiciones y ajustar los objetivos de forma flexible, priorizando siempre la seguridad del paciente y su calidad de vida, aceptando en ocasiones cifras tensionales más elevadas [48].

### 3. Control lipídico en el paciente con DM y ERC

Los pacientes con diabetes y ERC presentan un riesgo CV muy elevado, que aumenta a medida que progresa la propia enfermedad renal. La dislipemia característica de la ERC se caracteriza por hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y presencia de partículas de lipoproteínas de alta densidad (LDL) pequeñas y densas, lo que favorece la aterogénesis. La mortalidad CV en pacientes con ERC avanzada es varias veces superior a la de la población general, y constituye la principal causa de muerte en estos pacientes [64]. Sin embargo, la relación entre el colesterol y el riesgo de enfermedades cardiovasculares no está clara y existe una relación en forma de "J" entre el colesterol y la mortalidad, posiblemente justificada por la asociación entre la desnutrición o la inflamación con niveles séricos más bajos de colesterol.

El control lipídico se ha consolidado como uno de los pilares del tratamiento integral de los pacientes con DM y ERC, junto con el control glucémico, tensional y la utilización de fármacos con beneficio cardiorrenal (iSGLT2, finerenona).

Según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología la ERC moderada (FG 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y la DM con daño orgánico o múltiples factores de riesgo se consideran condiciones de riesgo CV alto, o muy alto cuando el TFGe es inferior a 30 ml/min, por lo que se recomienda la terapia hipolipemiente en prácticamente todos los pacientes con DM y ERC no dializados, salvo contraindicaciones (Tabla 3) [65].

EN 2024 se publican las guías de la Joint Association of British Clinical Diabetologists and UK Kidney Association (ABCD¿UKKA) enfocadas específicamente en esta población [66].

#### 3.1 Objetivos terapéuticos

Las guías KDIGO 2022 para el manejo de la Diabetes en la ERC [7] y las ABCD-UKKA 2024 [66] recomiendan la terapia hipolipemiente en prácticamente todos los pacientes con DM y ERC no dializados, salvo contraindicaciones. Los objetivos terapéuticos más aceptados, basados en la evidencia de los metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists¿ (CTT) Collaboration, son:

- LDL-C 70 mg/dL (1.8 mmol/L)
- No-HDL-C 96 mg/dL (2.5 mmol/L)
- Colesterol total 155 mg/dL (4.0 mmol/L)

## 3.2 Fármacos hipolipemiantes en pacientes con DM y ERC

### 3.2.1 Estatinas

Las estatinas constituyen la primera línea de tratamiento en el manejo lipídico de los pacientes con diabetes mellitus y ERC. [64]. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada en grandes ensayos clínicos, destacando el metaanálisis de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration que incluyó más de 170.000 participantes y mostró una reducción proporcional del 20% en eventos cardiovasculares mayores por cada mmol/L de reducción del colesterol LDL, con beneficio consistente también en pacientes con ERC [67].

Diversos ensayos clínicos han evaluado específicamente el impacto del tratamiento hipolipemiante en la población con ERC, obteniendo resultados divergentes según el estadio de la enfermedad y la necesidad de diálisis. En pacientes con ERC avanzada pero no en diálisis, el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) incluyó a más de 9.000 sujetos con ERC, de los cuales aproximadamente dos tercios no recibían diálisis; en este grupo la combinación de simvastatina más ezetimiba logró una reducción significativa del 17% en la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores ¿muerte coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no hemorrágico o necesidad de revascularización coronaria o arterial¿ en comparación con placebo, demostrando un claro beneficio CV en esta población de alto riesgo [68].

Por el contrario, en pacientes en hemodiálisis crónica los estudios 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) y AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis) no evidenciaron beneficios clínicamente significativos [69][70]. En el 4D, la atorvastatina no redujo la incidencia del desenlace primario compuesto por muerte cardíaca súbita, infarto agudo de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos en hemodiálisis, observándose incluso un ligero aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular fatal [69]. De manera similar, en AURORA la rosuvastatina no logró reducir ni la mortalidad CV ni la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores en pacientes en diálisis crónica [70]. Además, el subanálisis del SHARP específicamente en la cohorte de pacientes dializados confirmó la ausencia de un efecto protector significativo en esta población [68].

En conjunto, la evidencia disponible indica que las estatinas -ya sea en monoterapia o en combinación con ezetimiba- resultan efectivas para la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC no dializados, pero no confieren un beneficio clínico relevante en quienes se encuentran ya en tratamiento dialítico crónico, probablemente porque en estos últimos predominan mecanismos cardiovasculares no ateroscleróticos como la calcificación vascular medial, la rigidez arterial progresiva y las arritmias súbitas [64]. Estos datos explican las recomendaciones de las guías clínicas actuales que aconsejan iniciar estatinas en estadios G1-G4 de la ERC, pero no su prescripción de novo en pacientes en diálisis, aunque sí recomiendan mantener el tratamiento si ya estaba establecido previamente con buena tolerancia [65][66].

### 3.2.2 Ezetimiba

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol y se utiliza tanto en monoterapia como combinada con estatinas de máxima intensidad tolerada. Su papel específico en pacientes con ERC se fundamenta principalmente en los resultados del ensayo SHARP, donde la combinación simvastatina más ezetimiba redujo de forma significativa los eventos cardiovasculares en comparación con simvastatina en monoterapia, demostrando un beneficio clínico adicional en esta población de muy alto riesgo [68].

Estos resultados se complementan con los del ensayo IMPROVE-IT que incluyó a 18.144 pacientes tras síndrome coronario agudo tratados inicialmente con simvastatina y randomizados a ezetimiba o placebo; la combinación logró una reducción adicional del 6,4% en eventos cardiovasculares mayores, con beneficio consistente en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus [71].

### 3.2.3 Fibratos

Los fibratos, representados principalmente por fenofibrato y gemfibrozilo, reducen los triglicéridos plasmáticos y aumentan modestamente el colesterol HDL. En pacientes con diabetes mellitus el estudio FIELD no mostró reducción significativa del desenlace primario CV compuesto, pero sí demostró beneficio en la reducción de eventos microvasculares, incluida la progresión de albuminuria [72]. Por su parte, el ensayo ACCORD-Lipid no evidenció beneficio global al añadir fenofibrato a simvastatina en pacientes diabéticos de alto riesgo CV, aunque el subanálisis preespecificado identificó beneficio significativo en el subgrupo con hipertrigliceridemia marcada y colesterol HDL bajo [73].

En pacientes con ERC el uso de fibratos resulta más limitado debido al riesgo de incremento reversible de la creatinina sérica y al potencial de rabdomiolisis cuando se asocian a estatinas, especialmente en presencia de insuficiencia renal avanzada [64].

### 3.2.4 Anticuerpos monoclonales frente a PCSK9

Alirocumab y evolocumab, anticuerpos monoclonales completamente humanizados frente a PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), permiten reducciones del colesterol LDL superiores al 50% cuando se asocian a estatinas de máxima intensidad tolerada. Estos fármacos actúan modulando un proceso fisiopatológico esencial del metabolismo lipídico: la proteína PCSK9, secretada principalmente por hepatocitos, se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) en la superficie celular hepática; el complejo resultante se internaliza y el receptor se dirige a degradación lisosomal en lugar de reciclarse a la membrana plasmática, reduciendo así la expresión superficial de LDL-R y limitando la depuración hepática de colesterol LDL circulante.

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 se unen a PCSK9 circulante en plasma e impiden su interacción con LDL-R, permitiendo el reciclaje eficiente de los receptores y aumentando significativamente su número funcional en la membrana hepatocitaria, lo que potencia la captación y depuración hepática de LDL con la consiguiente reducción marcada de sus concentraciones plasmáticas [64].

La eficacia clínica de estos fármacos ha quedado demostrada en dos ensayos pivotaes: FOURIER, que incluyó a 27.564 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida y mostró una reducción del 15% en eventos cardiovasculares mayores con evolocumab, beneficio consistente en subgrupos con ERC moderada [74] y ODYSSEY OUTCOMES, que evaluó alirocumab en 18.924 pacientes tras síndrome coronario agudo, demostrando una reducción similar del 15% en eventos mayores [75]. Los subanálisis específicos confirmaron eficacia mantenida en pacientes con función renal reducida, aunque la evidencia es más limitada en estadios avanzados de ERC [76][77].

Las guías clínicas consideran los inhibidores de PCSK9 como terapia de segunda o tercera línea en pacientes de muy alto riesgo CV que no alcanzan objetivos terapéuticos con máxima intensidad de estatinas más ezetimiba [65].

### 3.2.5 Inclisiran

Inclisiran es un pequeño ARN interferente (siRNA) que inhibe selectivamente la síntesis hepática de PCSK9, administrado por vía subcutánea cada seis meses. Los ensayos fase III ORION-9, ORION-10 y ORION-11 demostraron reducciones sostenidas del colesterol LDL cercanas al 50% mantenidas a lo largo del tiempo [78]. Aunque aún faltan datos de desenlaces cardiovasculares duros a largo plazo, inclisiran se perfila como alternativa práctica en pacientes con mala adherencia a tratamientos orales crónicos o intolerancia documentada a estatinas de alta intensidad.

Inclisiran ha sido aprobado por la EMA y la FDA, encontrándose aprobado y financiado en España específicamente para la reducción del colesterol LDL en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida [65].

### 3.2.6 Ácido bempedoico

El ácido bempedoico inhibe la ATP-citrato liasa, enzima que actúa en una etapa previa de la HMG CoA reductasa en la vía biosintética del colesterol hepático, suprimiendo así su síntesis endógena. Recientemente el ensayo CLEAR Outcomes, que incluyó más de 13.000 pacientes intolerantes a statinas con alto riesgo CV, mostró una reducción del 13% en eventos cardiovasculares mayores, con beneficios consistentes en pacientes con ERC leve a moderada, aunque la evidencia en estadios avanzados permanece limitada [79].

Su uso se centra en pacientes que necesitan reducción adicional de colesterol LDL pese a tratamiento óptimo con estatinas y/o ezetimiba, y en aquellos que presentan intolerancia o contraindicación para estatinas [65].

### 3.2.7 Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 presentes en el pescado azul se han asociado con reducción del riesgo CV en estudios observacionales de cohortes, aunque la evidencia procedente de ensayos controlados aleatorizados con preparados farmacéuticos específicos presenta resultados contradictorios [64]. Los suplementos dietéticos de aceite de pescado de venta libre carecen de regulación estricta y las preparaciones mixtas de dosis baja no han demostrado beneficio CV consistente.

Por el contrario, el ácido eicosapentaenoico etílico (EPA) en dosis farmacológica de 4 g/día, evaluado en el ensayo REDUCE-IT que incluyó a 8.179 pacientes con triglicéridos elevados y alto riesgo CV bajo tratamiento con estatinas, demostró una reducción del 25% en eventos cardiovasculares mayores isquémicos, con beneficio mantenido en subanálisis de pacientes con ERC leve a moderada [80]. Las guías clínicas recomiendan su consideración en prevención secundaria cuando persisten triglicéridos elevados pese a optimización previa de estilo de vida y tratamiento hipolipemiente máximo [65].

## 4. Antiagregación en el paciente con DM y ERC

La DM2 se asocia a un incremento sustancial del riesgo de enfermedad CV aterosclerótica, ictus y tromboembolismo venoso, riesgo que se ve notablemente amplificado en presencia de ERC [81]. La coexistencia de diabetes y deterioro de la función renal condiciona un perfil trombótico particularmente elevado, pero también un aumento significativo del riesgo hemorrágico, lo que convierte el manejo de la antiagregación y la anticoagulación en un área de especial complejidad clínica [50][81]. La evidencia disponible procede en su mayoría de análisis post hoc o subestudios de grandes ensayos cardiovasculares, con una representación limitada de pacientes con ERC avanzada, lo que obliga a una interpretación prudente y a una individualización cuidadosa del tratamiento [7].

### 4.1 Prevención secundaria con aspirina

Se ha demostrado que la aspirina es eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad CV en personas de alto riesgo con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (prevención secundaria) y se recomienda encarecidamente [81]. Datos del análisis post hoc del ensayo ADAPTABLE mostraron que no había diferencias en cuanto a la eficacia y la seguridad de la dosis baja (81 mg/día frente a 325 mg/día) [82]. Los pacientes con DM1 o DM2 y ERC con enfermedad CV aterosclerótica establecida deben ser tratados con dosis bajas de aspirina (75-100 mg/día) para la prevención secundaria [7][49][50].

#### 4.1.1 Terapia antiplaquetaria dual

Tras un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea, se recomienda la terapia antiplaquetaria dual (con dosis bajas de aspirina y un inhibidor del receptor P2Y12), seguida de una monoterapia antiplaquetaria con una duración determinada por un equipo multidisciplinar en función del perfil riesgo-beneficio [81]. La doble antiagregación plaquetaria con aspirina a dosis bajas y un inhibidor del

receptor P2Y12 está recomendada tras un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea, aunque en pacientes con nefropatía diabética y TFGe reducido su duración debe individualizarse por el mayor riesgo hemorrágico [49][50].

Estos pacientes presentan simultáneamente un riesgo elevado de eventos cardiovasculares y de sangrado, y la evidencia específica es limitada [81]. En análisis post hoc del ensayo PLATO, ticagrelor redujo de forma consistente los eventos isquémicos frente a clopidogrel, con mayor beneficio absoluto en pacientes con diabetes y ERC, sin incremento del sangrado mayor [84]. El subanálisis TWILIGHT DM-CKD demostró que ticagrelor en monoterapia tras intervención coronaria percutánea en pacientes con DM y ERC concomitantes redujo significativamente el riesgo de sangrado sin comprometer la protección isquémica [83]. Estrategias de retirada precoz de aspirina y monoterapia con ticagrelor se asociaron a menor riesgo hemorrágico y a una reducción de eventos clínicos netos, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela y se consideran generadores de hipótesis [85].

#### **4.1.2 Antiagregación tras ictus**

En pacientes con DM1 o DM2 y ERC y antecedente de un ictus isquémico no cardioembólico o un ictus isquémico transitorio, se recomienda el tratamiento antiagregante a largo plazo para reducir el riesgo de ictus recurrente [86]. En pacientes con DM1 o DM2 y ERC que han sufrido un ictus isquémico agudo no cardioembólico/ataque isquémico transitorio, se deberá considerar el tratamiento dual con antiagregantes plaquetarios (con dosis bajas de aspirina y un inhibidor de P2Y12) seguido de monoterapia con un antiagregante. En la prevención secundaria a largo plazo del ictus en pacientes con nefropatía diabética no existen evidencias procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, por lo que se recomienda seguir las guías de la población general que aconsejan el uso de antiagregantes para reducir el riesgo de recurrencia [86].

#### **4.2 Prevención primaria con aspirina**

Aunque algunas guías contemplan el uso de aspirina en prevención primaria en sujetos de alto riesgo, este posible beneficio debe equilibrarse con el mayor riesgo hemorrágico asociado a la reducción del TFGe [49]. Algunos ensayos no demostraron un beneficio neto de la aspirina en pacientes con diabetes y función renal reducida, mostrando un aumento significativo de las hemorragias, principalmente gastrointestinales [81]. En el ensayo ASCEND, la reducción de eventos vasculares con aspirina en pacientes con diabetes se vio contrarrestada por un aumento significativo de las hemorragias mayores [87]. En conjunto, no existe evidencia que apoye el uso de aspirina a dosis bajas para la prevención primaria de la enfermedad CV aterosclerótica en pacientes con nefropatía diabética y ERC estadio 3 o superior [7].

#### **4.3 Anticoagulación en fibrilación auricular**

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular, DM1 o DM2 y ERC estadios 1-4 (dabigatrán hasta estadio 3b), deben ser tratados preferentemente con anticoagulantes orales de acción directa frente a antagonistas de la vitamina K [88]. El riesgo de ictus y eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular está aumentado cuando se asocian DM y ERC, aumentando la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas. La indicación de anticoagulación oral se basa habitualmente en la puntuación CHA2DS2-VASc, en la que la diabetes es un componente clave, mientras que el riesgo hemorrágico se estima con la escala HAS-BLED, que incluye la disfunción renal [49][50][81]. Los anticoagulantes orales directos han demostrado una eficacia comparable y un menor riesgo de sangrado frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con diabetes y ERC hasta estadios moderados, aunque requieren ajustes de dosis y no se recomiendan en la ERC avanzada ni en estadios 4-5 según el fármaco [88]. En estadios avanzados de ERC la evidencia es limitada, y los antagonistas de la vitamina K muestran además un peor control anticoagulante, lo que incrementa el riesgo tromboembólico y hemorrágico [88].



## 4.4 Anticoagulación en tromboembolismo venoso

Los pacientes con tromboembolismo venoso, DM1 o DM2 y ERC estadios 1-4 (dabigatrán hasta estadio 3b) deben ser tratados preferentemente con anticoagulantes orales de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K [88]. El tromboembolismo venoso, que incluye la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, constituye una indicación clara de anticoagulación y presenta una mayor incidencia en pacientes con diabetes mellitus y ERC, con un riesgo que aumenta conforme progresa el deterioro de la función renal [90][91]. La diabetes y la ERC son además factores de riesgo de recurrencia tromboembólica, y el carácter provocado o no del evento condiciona el pronóstico y la duración del tratamiento anticoagulante [90]. Los anticoagulantes orales directos han demostrado una eficacia comparable y un menor riesgo de hemorragia mayor e intracraneal frente a las heparinas de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K, incluso en pacientes con aclaramiento de creatinina reducido [91]. No obstante, su uso no se recomienda en la ERC avanzada ni en situaciones especiales como embarazo, lactancia o síndrome antifosfolípido, y la duración del tratamiento debe individualizarse según el riesgo de recurrencia [92].

## 5. Obesidad en el paciente con DM y ERC: objetivo terapéutico y síndrome cardio-renal-metabólico

La coexistencia de DM, ERC y obesidad representa un desafío terapéutico de primer orden debido al riesgo añadido de progresión de la ERC, eventos cardiovasculares mayores y aumento de la mortalidad global [93][94]. Esta combinación patológica forma parte del síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CKM), definido por la American Heart Association en 2023 como la interconexión sistémica entre disfunción metabólica, ERC y enfermedad CV, cuya fisiopatología se origina principalmente en el exceso o la disfunción del tejido adiposo [95][96]. El síndrome CKM se clasifica en estadios 0 a 4 según la presencia de factores de riesgo y la gravedad de las manifestaciones clínicas, lo que requiere un enfoque terapéutico multifactorial e individualizado centrado en el paciente [96][97].

Según los Standards of Care in Diabetes-2026 de la American Diabetes Association, Sección 8 sobre obesidad y manejo del peso, en personas con DM2 y sobrepeso u obesidad, la gestión del peso debe considerarse un objetivo terapéutico primario junto con el control glucémico [93]. La pérdida de peso del 5-7% del peso corporal inicial mejora de manera significativa la glucemia, la presión arterial y el perfil lipídico, mientras que pérdidas superiores al 10% ofrecen beneficios adicionales sustanciales, incluida la posible remisión de la DM2, la reducción de la mortalidad CV y por todas las causas, y la disminución de complicaciones metabólicas [93][98].

La guía KDIGO 2024 sobre el manejo de la ERC refuerza estos mensajes, subrayando que las estrategias de estilo de vida ¿como el control del peso, el ejercicio físico de al menos 150 minutos por semana de actividad moderada a vigorosa y una dieta saludable¿ deben formar parte integral del tratamiento de pacientes con ERC y obesidad [99]. KDIGO recomienda explícitamente la pérdida de peso como objetivo terapéutico en estos pacientes, particularmente cuando la tasa de TFGe es 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dada su asociación demostrada con la mejoría de parámetros renales como la reducción de albuminuria, junto con beneficios metabólicos y cardiovasculares [6][7].

Un consenso KDIGO 2025 sobre obesidad y ERC enfatiza que la exposición prolongada a la obesidad conlleva el mayor riesgo de desarrollar ERC, y que tanto las terapias farmacológicas -especialmente los GLP1RA- como la cirugía metabólica o bariátrica han demostrado beneficios cardioprotectores y nefroprotectores significativos más allá de la pérdida de peso propiamente dicha [93]. El manejo debe ser interdisciplinario y centrado en el paciente, utilizando un lenguaje no estigmatizante y estableciendo metas terapéuticas alcanzables e individualizadas [93].

### 5.1. Reducción ponderal como objetivo terapéutico central y estrategias nutricionales

El tratamiento de la obesidad resulta esencial en el paciente con DM y ERC, dado que el exceso de tejido adiposo ¿especialmente el visceral, perirrenal y en el seno renal¿ se asocia de manera consistente con

hipertensión arterial, hiperfiltración glomerular, inflamación sistémica y progresión acelerada de la enfermedad renal [100]. El tejido adiposo perirrenal ejerce efectos deletéreos directos sobre el riñón mediante múltiples mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la compresión mecánica del parénquima renal, la secreción desregulada de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) y leptina, la lipotoxicidad renal por acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos, así como la hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona local [100]. Además, el grosor del tejido adiposo perirrenal se correlaciona negativamente con la tasa de TFGe y positivamente con la resistencia arteriolar aferente, mediando hasta el 41% del efecto deletéreo de este tejido sobre la función renal [101].

La pérdida de peso sostenida puede reducir la presión intraglomerular, disminuir la albuminuria y mejorar la sensibilidad a la insulina junto con el control metabólico general [102]. En pacientes con DM2, cada kilogramo de peso perdido se asocia con una reducción aproximada del 6% en la albuminuria, observándose efectos más pronunciados en varones [103]. El ensayo Look AHEAD demostró que una reducción ponderal media de 4 kg mediante intervención intensiva en estilo de vida se asoció con una disminución del 31% en la incidencia de ERC de muy alto riesgo a 8 años de seguimiento [104]. La pérdida de peso superior al 5% del peso corporal inicial se relaciona consistentemente con mejoras significativas en glucemia, presión arterial y excreción urinaria de albúmina [103].

Los Standards of Care in Diabetes-2026 de la American Diabetes Association enfatizan que la reducción ponderal debe considerarse una meta terapéutica prioritaria, implementándose intervenciones personalizadas según las circunstancias individuales, preferencias y grado de motivación del paciente [93]. El consenso KDIGO 2025 sobre obesidad y ERC subraya que la exposición prolongada a la obesidad representa el mayor factor de riesgo modificable para desarrollar ERC, recomendando intervenciones de pérdida de peso interdisciplinarias, centradas en el paciente y utilizando un lenguaje estrictamente no estigmatizante [100].

En el ámbito de la intervención nutricional individualizada, se recomienda una dieta hipocalórica equilibrada con restricción de sodio inferior a 2000 mg diarios y un aporte proteico de 0,8 g/kg/día en ERC estadios G3-G5 no dependientes de diálisis, evitando tanto la restricción excesiva por debajo de 0,6 g/kg/día como el consumo elevado superior a 1,3 g/kg/día [22][99][105]. Tanto la American Diabetes Association 2026 como KDIGO 2024 coinciden en que la ingesta proteica debe ajustarse a 0,8 g/kg/día ¿equivalente a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud para la población general¿, ya que niveles más elevados se asocian con incremento de albuminuria, pérdida acelerada de función renal y mayor mortalidad CV [105][106]. Para pacientes en diálisis, se aconseja aumentar a 1,0-1,2 g/kg/día debido al elevado riesgo de desnutrición proteico-energética [105].

La American Diabetes Association 2026 respalda planes nutricionales personalizados que generen un déficit energético de 500-750 kcal/día, sin imponer proporciones fijas de macronutrientes y priorizando patrones alimentarios ricos en vegetales, frutas, granos integrales y fuentes de proteína de alta calidad, con preferencia por proteínas vegetales frente a las animales [93][106]. KDIGO 2024 coincide en la necesidad de evitar dietas restrictivas no supervisadas médicamente y sugiere priorizar patrones alimentarios de alta calidad nutricional [99]. La pérdida ponderal debe ser progresiva y sostenida, preservando la masa muscular magra para minimizar riesgos cardiovasculares y de mortalidad en el contexto de la ERC [100]. La dieta óptima para pacientes con obesidad y ERC debe combinar una reducción de proteínas animales en favor de las vegetales, moderación en el consumo de hidratos de carbono con eliminación de azúcares simples, alto consumo de frutas y verduras, y el uso de aceite de oliva virgen extra como principal fuente de grasa [106][107].

Las dietas con bajo índice glucémico ¿definido como ¿55¿ resultan particularmente útiles para optimizar el control metabólico en pacientes con diabetes y ERC, al reducir la hemoglobina A1c en promedio 0,3-0,5 puntos porcentuales, mejorar la glucemia en ayunas, el índice de masa corporal, el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad, con menor variabilidad glucémica y menor incidencia de hipoglucemias [108]. Un metaanálisis de 29 ensayos controlados aleatorizados demostró que las dietas de bajo índice o carga glucémica redujeron significativamente la Hb A1c (-0,31%; IC 95%: -0,42 a -0,19%), la glucemia en ayunas, los lípidos, el peso corporal, el índice de masa corporal y la presión arterial sistólica en pacientes con DM1 y DM2 [108]. Desde la perspectiva metabólica, los alimentos de bajo índice glucémico promueven una microbiota intestinal beneficiosa con mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, los cuales modulan

la inflamación sistémica y mejoran la sensibilidad a la insulina [109].

La dieta mediterránea adaptada a las necesidades de pacientes con ERC ¿conocida como dieta MedRen¿ se presenta como una estrategia nutricional particularmente válida, ya que favorece la pérdida de peso sostenida, optimiza el control glucémico, reduce la inflamación sistémica y ralentiza la progresión de la enfermedad renal [107][110]. Esta dieta aporta 0,8 g/kg/día de proteína, restringe la sal a 6 g diarios y limita el fósforo a menos de 800 mg, priorizando productos de origen vegetal [110]. Un estudio prospectivo de cohortes demostró que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una reducción del 21% en el riesgo de DM y ERC en individuos con hiperglucemia (HR 0,79; IC 95%: 0,67-0,94), observándose un efecto aún más pronunciado en pacientes con DM2 establecida (HR 0,64; IC 95%: 0,50-0,83) [111].

En estadios iniciales de ERC (G1-G2), puede considerarse una dieta cetogénica muy baja en calorías normoproteica (0,8-1,2 g/kg/día) bajo estricta supervisión clínica [110][112][113]. Estudios recientes han demostrado que esta estrategia puede inducir pérdidas de peso del 20% sin deterioro de la función renal, con mejoras en parámetros metabólicos e incluso normalización de la tasa de TFGe en el 27,7% de pacientes con insuficiencia renal leve [112]. Un ensayo clínico de 2025 en pacientes con obesidad y TFGe 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mostró que 45 días de dieta cetogénica muy baja en calorías mejoraron significativamente el índice de masa corporal, glucemia, insulina, índice HOMA-IR, perfil lipídico y función hepática, con incremento estadísticamente significativo de la TFGe en pacientes con valores iniciales inferiores a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [112]. No obstante, esta estrategia está contraindicada en estadios G3-G5 por el riesgo de hiperfiltración glomerular compensatoria y progresión renal acelerada, debiendo evitarse también en pacientes metabólicamente inestables [110][113][114].

Desde un enfoque estrictamente práctico, toda intervención nutricional en pacientes con DM y ERC debe incluir metas alcanzables de reducción ponderal, preferiblemente superiores al 5% del peso corporal inicial, lo que se asocia de manera consistente con mejoras clínicamente significativas en glucemia, presión arterial y albuminuria [93][103].

La (Figura 2) resume unas recomendaciones generales [115].

**Figura 2. Intervención nutricional en pacientes con DM, ERC y aumento de peso. La figura ha sido elaborada por los autores a partir de una adaptación de material previamente publicado [116]**

## 5.2 Recomendaciones específicas de ejercicio físico

Las recomendaciones de la American Diabetes Association en sus Standards of Care in Diabetes-2026 y las guías KDIGO 2024 establecen que los pacientes con ERC, obesidad y DM2 deben realizar al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, distribuidos en un mínimo de 3 días por semana y evitando más de 2 días consecutivos sin actividad física [116]. El ejercicio aeróbico debe progresar de forma gradual en intensidad, frecuencia y duración, pudiendo incluir actividades como caminar rápido, correr, ciclismo o natación, siempre adaptadas a la capacidad funcional y las limitaciones individuales del paciente [99][106].

El entrenamiento de resistencia debe incorporarse 2-3 veces por semana en días no consecutivos, utilizando pesas libres, máquinas de musculación, bandas elásticas o el propio peso corporal, con el objetivo primordial de preservar e incrementar la masa muscular, mejorar la sensibilidad a la insulina y optimizar la salud metabólica y funcional global [106]. La American Diabetes Association destaca que cualquier nivel de intensidad de resistencia resulta beneficioso, aunque el entrenamiento combinado ¿aeróbico más resistencia¿ ofrece ventajas superiores en términos de composición corporal, fuerza muscular y capacidad funcional frente al ejercicio aeróbico exclusivo, especialmente en el contexto de pérdida de peso programada y alto riesgo de sarcopenia [106].

Ambas sociedades científicas recomiendan que los programas de ejercicio sean supervisados por profesionales capacitados -fisioterapeutas, especialistas en ejercicio terapéutico o licenciados en fisiología del ejercicio-, particularmente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares, limitaciones funcionales o estadios avanzados de ERC [99][106]. Este enfoque supervisado permite individualizar el plan terapéutico,

garantizar la seguridad del paciente, maximizar la adherencia a largo plazo y optimizar los beneficios clínicos esperados. La progresión debe ser estrictamente personalizada, adaptándose a la edad, comorbilidades, tolerancia CV y objetivos terapéuticos específicos de cada paciente [106][107].

La combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia resulta fundamental para preservar la masa muscular magra y optimizar tanto la salud metabólica como la función renal en pacientes con ERC, obesidad y DM2 [106]. El entrenamiento de resistencia, realizado con la frecuencia recomendada, contribuye de manera significativa a prevenir la sarcopenia ¿riesgo particularmente elevado en esta población¿, además de mejorar la sensibilidad a la insulina y la capacidad funcional general [99][106]. El ejercicio aeróbico, por su parte, favorece la movilización de la adiposidad visceral, mejora el perfil de riesgo CV y puede contribuir positivamente a la estabilidad de la función renal [7].

### 5.3 Farmacoterapia específica

El conocimiento sobre el uso de agonistas incretínicos en la obesidad, DM y ERC está evolucionando con gran rapidez [6, como refleja el incremento reciente de ensayos clínicos y metaanálisis específicos en este campo [117][108][119]. Aunque los datos en poblaciones con ERC avanzada siguen siendo relativamente limitados, la evidencia disponible sugiere que estas terapias representan un punto de inflexión en el abordaje del exceso de peso y del riesgo cardiometabólico, incluso en personas con ERC establecida [6]. Es previsible que este ámbito requiera actualizaciones periódicas en los próximos años a medida que se completen estudios en cohortes más amplias y diversas, con especial atención a los estadios avanzados de enfermedad renal y a la población en diálisis.

#### 5.3.1 Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1RA)

Los agonistas del GLP-1RA, como semaglutida, liraglutida y dulaglutida, han demostrado efectos consistentes en la reducción de peso corporal, la disminución de la albuminuria y la ralentización del deterioro de la función renal en personas con DM2 y ERC [117]. En el ensayo FLOW, semaglutida 1,0 mg semanal redujo el riesgo de un desenlace renal compuesto en un 24% (HR 0,76; IC 95%: 0,66-0,88) frente a placebo en pacientes con DM2 y ERC, con una reducción adicional de peso de 4,1 kg y una disminución relativa de la albuminuria del 32% a las 104 semanas [118]. Metaanálisis recientes que incluyen decenas de miles de pacientes confirman que los GLP-1RA reducen el riesgo de desenlaces renales compuestos en torno a un 15-20%, la aparición de microalbuminuria en alrededor de un 20-25% y la mortalidad por todas las causas en torno a un 10-15%, con beneficios paralelos sobre los eventos cardiovasculares mayores [119][120].

En personas con DM2 y obesidad, semaglutida 2,4 mg semanal ha mostrado reducciones de peso cercanas al 15% del peso corporal basal tras 68 semanas de tratamiento en el programa STEP, con una diferencia absoluta ¿10 puntos porcentuales respecto a placebo, lo que sitúa a este fármaco entre las estrategias farmacológicas más eficaces disponibles para el tratamiento de la obesidad en este contexto [93]. Estos efectos ponderales se acompañan de mejoría del control glucémico, de la presión arterial y de parámetros lipídicos, factores todos ellos relevantes para el pronóstico renal y CV a largo plazo.

#### Tirzepatida (agonista dual GLP-1/GIP)

Tirzepatida, agonista dual de los receptores GLP-1 y GIP, ha demostrado una mayor eficacia que los GLP-1RA clásicos tanto en pérdida de peso como en mejoría de parámetros renales en pacientes con obesidad y DM2 [121][122]. En el ensayo SURMOUNT-2, en personas con DM2 y obesidad, tirzepatida alcanzó reducciones de peso de aproximadamente el 11-12% con la dosis de 15 mg semanal (pérdida absoluta media >13 kg frente a placebo) tras 72 semanas [121]. En el análisis post hoc del ensayo SURPASS-4, tirzepatida redujo la pendiente anual de descenso de la tasa de TFGe en aproximadamente 2,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> frente a insulina glargina, y mientras el UACR aumentó en torno a un 37% con insulina glargina, disminuyó cerca de

un 7% con tirzepatida, con una diferencia relativa entre grupos cercana al 32% [42]. Un análisis agrupado de los ensayos SURPASS-1 a 5 confirmó reducciones del UACR del orden de 20-25% con tirzepatida (5-15 mg) frente a los comparadores, con efectos más marcados en pacientes con albuminuria basal elevada [123].

### **Orforglipron (GLP1RA oral)**

Orforglipron, un GLP1RA oral de pequeña molécula actualmente en desarrollo, ha mostrado reducciones significativas de peso (del orden de 7-8% con dosis de 36 mg) y descensos de la HbA1c cercanos a 1,5 puntos porcentuales en adultos con DM2 en fases relativamente tempranas de la enfermedad, con un perfil de tolerabilidad similar al de otros GLP-1RA [124]. Al tratarse de una formulación oral sin restricciones alimentarias complejas, se perfila como una alternativa potencialmente atractiva para pacientes con DM y ERC que presentan barreras a la terapia inyectable, si bien se requieren datos específicos en poblaciones con ERC moderada-avanzada antes de recomendar su uso de forma generalizada en este grupo.

### **CagriSema (cagrilintida + semaglutida)**

La combinación CagriSema (cagrilintida más semaglutida) ha conseguido reducciones de peso de magnitud notable en pacientes con obesidad sin diabetes, con descensos aproximados del 20% del peso corporal, superiores a los obtenidos con cada uno de los fármacos administrados por separado [5][12]. En personas con DM2 y obesidad, CagriSema ha inducido pérdidas de peso cercanas al 14% frente a alrededor del 3-4% con placebo a las 68 semanas, con mejorías concomitantes del control glucémico y de otros factores de riesgo cardiometabólico [126]. Aunque los datos específicos en pacientes con nefropatía diabética son aún escasos, el carácter complementario de los mecanismos de acción sugiere un potencial interés futuro en el contexto de ERC, siempre que los ensayos en marcha confirmen su seguridad renal a medio y largo plazo.

### **Agonistas triples (GLP-1/GIP/glucagón)**

Los agonistas triples de GLP-1, GIP y glucagón representan la siguiente generación de terapias incretínicas. Retatrutida, prototipo de esta clase, ha logrado reducciones de peso de hasta un 24% a las 48 semanas en pacientes con obesidad sin diabetes, con una proporción muy elevada de participantes que alcanzan pérdidas de al menos el 10-15% de su peso corporal [127]. En pacientes con DM2, retatrutida también ha inducido descensos ponderales relevantes, en torno al 17-18% a las 36 semanas, junto con reducciones significativas de la HbA1c [128]. Sin embargo, en el momento actual los datos en ERC son muy limitados, por lo que su uso en este contexto debe considerarse estrictamente experimental hasta disponer de ensayos específicos en poblaciones con nefropatía diabética y TFGe reducido.

## **Recomendaciones de las guías ADA 2025-2026**

Las guías ADA 2025-2026 recomiendan de forma preferente el uso de agonistas del receptor GLP-1 y de agonistas duales GIP/GLP-1 en personas con DM2 y obesidad, debido a su elevada eficacia en la pérdida de peso y a sus beneficios cardiometabólicos que trascienden el simple efecto ponderal [93]. Estas guías enfatizan la elección de aquellos fármacos con demostración de reducción de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con enfermedad CV establecida, insuficiencia cardíaca o ERC, con independencia del valor puntual de la HbA1c, como parte de una estrategia integral de reducción de riesgo [93]. Además, recomiendan mantener estas terapias de forma crónica para sostener los beneficios metabólicos y minimizar el rebote ponderal, dado que la suspensión puede asociarse a una recuperación de una proporción importante del peso perdido en el plazo de uno o dos años.

### **5.3.2 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)**



Diferentes revisiones sistemáticas subrayan que, además de los GLP1RA, los iSGLT2 como dapagliflozina o empagliflozina inducen una pérdida de peso modesta, en torno a 2-3 kg, fundamentalmente por diuresis osmótica y excreción calórica urinaria [130]. A estos efectos se suman reducciones de la presión arterial sistólica y de la albuminuria, así como un impacto favorable sobre desenlaces renales duros, con descensos relativos de la progresión a insuficiencia renal terminal y de la necesidad de terapia renal sustitutiva en el rango del 30% en metaanálisis recientes [130]. Un metaanálisis Cochrane de gran tamaño ha confirmado, además, reducciones de alrededor del 15% en la mortalidad por todas las causas y del 17% en la muerte CV en pacientes con ERC y diabetes tratados con iSGLT2 frente a placebo, lo que refuerza su papel como pilar terapéutico en este escenario [130].

### 5.3.3 Fármacos asociados a ganancia ponderal

En contraste con los agentes de efecto neutral o reductor sobre el peso, fármacos como la insulina o la pioglitazona se asocian habitualmente a ganancia ponderal, lo que adquiere especial relevancia en pacientes con obesidad y ERC [131]. La pioglitazona puede provocar incrementos de peso de hasta 3-4 kg, en parte por retención de líquidos, lo que limita su uso en pacientes con ERC avanzada o insuficiencia cardíaca, donde el riesgo de sobrecarga de volumen es clínicamente significativo [131]. En el caso de la insulina, la ganancia ponderal puede ser aún mayor, particularmente cuando se intensifican los esquemas basales o basal-bolus, sobre todo en presencia de ingesta calórica elevada [131]. Por el contrario, la metformina se considera neutral o discretamente favorable en términos de peso, y sigue siendo una opción de primera línea en pacientes con función renal suficientemente conservada, por su eficacia, seguridad y bajo coste [129].

En este contexto, las guías recomiendan priorizar, siempre que sea posible, el empleo de fármacos antidiabéticos con efectos neutrales o beneficiosos sobre el peso y reservar aquellos con potencial de ganancia ponderal para situaciones clínicas bien justificadas y bajo estrecha monitorización, integrando siempre la elección farmacológica dentro de una estrategia global orientada a mejorar el pronóstico renal y CV [6][93].

### 5.4 Cirugía metabólica en síndrome cardiorrenometabólico y obesidad

La cirugía metabólica está indicada en pacientes con síndrome cardiorrenometabólico y obesidad, especialmente en aquellos con índice de masa corporal  $>35 \text{ kg/m}^2$ , o  $>30 \text{ kg/m}^2$  si existen comorbilidades metabólicas como DM2, según las recomendaciones más recientes de la American Diabetes Association y la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery [93][132]. Los procedimientos más utilizados son el bypass gástrico en Y de Roux y la gastrectomía vertical, ambos asociados con pérdida de peso significativa y sostenida, mejoría del control glucémico y reducción de factores de riesgo CV [132][133].

La evidencia actual demuestra que la cirugía metabólica se asocia con mejoría en la albuminuria y retraso de la progresión de la ERC en pacientes con DM2 y obesidad [134] [135][136]. Un metaanálisis reciente muestra que el bypass gástrico produce una reducción significativa de la albuminuria, mientras que la gastrectomía vertical tiene efectos más modestos [135]. Además, la cirugía metabólica reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad y preserva la función renal en pacientes con ERC, con beneficios consistentes en todos los estadios de la enfermedad [137][138].

Las guías conjuntas de la American Diabetes Association y KDIGO recomiendan considerar la cirugía metabólica en personas con DM2 y obesidad que no logran objetivos metabólicos con tratamiento médico, y enfatizan la necesidad de seguimiento médico-nutricional a largo plazo, incluyendo monitorización de micronutrientes, estado metabólico y salud mental [6][93][132]. El seguimiento multidisciplinario es esencial para minimizar complicaciones nutricionales, metabólicas y psicológicas.

En pacientes con ERC avanzada y obesidad severa, la cirugía bariátrica facilita el acceso a listas de trasplante renal, mejora la tasa de inclusión y reduce la mortalidad en espera y postrasplante, sin aumentar el riesgo de rechazo o complicaciones graves [139][140]. La selección cuidadosa y el manejo especializado son fundamentales en este grupo, dada la alta prevalencia de sarcopenia y comorbilidades asociadas.

## 6. Tabaquismo

El tabaquismo continúa siendo una de las principales causas de morbilidad global. Según el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 el consumo de tabaco provocó más de 8,7 millones de muertes, de las cuales 1,3 millones se atribuyeron a la exposición al humo ajeno [141]. Aunque la prevalencia del tabaquismo ha disminuido en varias regiones del mundo, todavía afecta a una de cada cinco personas adultas y a más de 37 millones de adolescentes de entre 13 y 15 años [141]. Su impacto sobre la salud CV es particularmente relevante, al constituir la primera causa de muerte entre fumadores, por encima de enfermedades respiratorias o neoplasias [142]. El humo del tabaco acelera la arteriosclerosis mediante múltiples mecanismos: disfunción endotelial, activación plaquetaria, alteraciones lipídicas, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria exacerbada y disminución del óxido nítrico, además de un desequilibrio de oxígeno secundario al monóxido de carbono y la activación adrenérgica [143].

En el ámbito renal, tanto el tabaquismo activo como la exposición pasiva se reconocen como factores de riesgo independientes para el deterioro del filtrado glomerular estimado (FGe) [144][145]. A nivel fisiopatológico, el tabaco activa el sistema simpático y otros ejes presores (renina-angiotensina, vasopresina, endotelina-1), con efectos hemodinámicos deletéreos sobre la microcirculación glomerular. Asimismo, induce disfunción endotelial, estrés oxidativo y daño tubular directo, con posibles alteraciones podocitarias. Este conjunto de agresiones favorece la aparición de hiperfiltración, albuminuria, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial, facilitando la progresión de la ERC [144].

En pacientes con DM, enfermedad con marcada base vascular, el tabaquismo agrava el riesgo de eventos tanto CV como renales. Un metaanálisis reciente ha confirmado la asociación entre tabaquismo activo y deterioro del filtrado glomerular, albuminuria, progresión de la nefropatía diabética y mortalidad por causa CV en personas con diabetes, observándose una relación dosis-respuesta y beneficios tras la cesación [146]. Asimismo, un estudio internacional con más de 66.000 pacientes con ERC evidenció una reducción del riesgo de enfermedad CV aterosclerótica y mortalidad tras dejar de fumar, aunque en personas con ERC este descenso es más lento, requiriéndose más de 30 años de abstinencia para equipararse al de los no fumadores [146]. Esta evidencia ha sido confirmada por Joo et al., quienes hallaron un efecto protector significativo de la cesación tabáquica sobre eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con ERC [147].

La cesación debe ser, por tanto, un objetivo prioritario en el abordaje integral de la ERC DM. Las guías de la OMS recomiendan un enfoque estructurado y accesible que incluya asesoramiento conductual breve o intensivo, terapia sustitutiva con nicotina, fármacos como bupropión o vareniclina, y apoyo digital basado en evidencia [141]. Las intervenciones deben integrarse en la atención primaria y hospitalaria, con capacitación específica para los profesionales sanitarios y con cobertura garantizada por los sistemas de salud pública [141]. La creación de entornos libres de humo y el uso de herramientas móviles o mensajes de texto también han demostrado eficacia para mejorar la adherencia y el éxito del abandono del tabaco. Los beneficios se observan incluso en exfumadores con alta exposición previa, aunque son más relevantes cuanto más precoz sea la interrupción del hábito [148]. Según la guía KDIGO 2022 para el manejo de la ERC en diabetes, el abandono del tabaco debe considerarse un objetivo de máxima prioridad en todos los estadios de la enfermedad, recomendando estrategias intensivas y personalizadas basadas en la evidencia [99].

En cuanto a las opciones farmacológicas (Tabla 5), la vareniclina es considerada el tratamiento más eficaz para la cesación tabáquica [148].

Actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ , y su pauta habitual consiste en 0,5 mg/día durante 3 días, seguido de 0,5 mg dos veces al día, y a partir del día 8, 1 mg dos veces al día [148]. En pacientes con ERC avanzada o en diálisis, se recomienda reducir la dosis a 0,5 mg dos veces al día o una vez al día, respectivamente, ajustando en función de la tolerancia y del perfil de efectos adversos [149]. Bupropión, otro agente aprobado, inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina, y suele administrarse a 150 mg/día durante 3 días, seguido de 150 mg dos veces al día. En ERC, se sugiere una pauta de 150 mg una vez al día, con vigilancia estrecha por el riesgo de convulsiones o efectos neuropsiquiátricos [149]. Por último, la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) en forma de parches, chicles o comprimidos, ha mostrado un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ERC y puede ser útil tanto en monoterapia como en combinación con los otros fármacos para mejorar las tasas de abstinencia [149].

Un metaanálisis en red evaluó la seguridad cardiovascular de los principales tratamientos farmacológicos

para dejar de fumar y no encontró un aumento significativo de eventos adversos mayores con vareniclina, bupropión o TSN frente a placebo [\[150\]](#). Como alternativa farmacológica, la citisinina (cytisinicline) ha demostrado una eficacia comparable a la vareniclina en ensayos clínicos recientes, con un perfil de seguridad favorable y menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales o neuropsiquiátricos [\[151\]](#). La dosis estándar es de 1,5 mg en pauta descendente durante 25 días, y aunque se elimina por vía renal, no se han reportado acumulaciones tóxicas en insuficiencia renal leve o moderada [\[151\]](#). Su buena tolerabilidad y bajo coste la posicionan como una opción terapéutica especialmente interesante en el contexto de la ERD, pendiente de mayor disponibilidad regulatoria.

Como complemento, se han desarrollado dispositivos sustitutivos del tabaco por combustión -productos sin humo (SNUS), cigarrillos electrónicos y tabaco calentado (PTC)- que buscan reducir la exposición a compuestos nocivos [\[152\]](#). Aunque faltan estudios sobre resultados clínicos a largo plazo, existen datos que apoyan su menor impacto en biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial y perfil lipídico [\[153\]](#) [\[154\]](#)[\[155\]](#). Por ello, la FDA ha reconocido a snus y PTC como productos del tabaco modificadores de riesgo (PTMR), autorizando su comercialización regulada como potencial herramienta en estrategias de cesación [\[156\]](#).