

Nefropatía diabética



José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Pampliega (Burgos). Coordinador del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

La nefropatía diabética se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus

La nefropatía diabética (ND) constituye una de las complicaciones más frecuentes tanto de la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) como en la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). En la actualidad, esta patología constituye un problema sanitario de gran importancia dada su elevada prevalencia, alto coste y comorbilidad asociada. La ND se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus, siendo la principal causa de enfermedad renal terminal en los países desarrollados y convirtiéndose en la primera causa de entrada de pacientes en diálisis o trasplante de riñón en nuestro país¹.

Se estima que entre un 25-45 por ciento de los diabéticos tipo 1 y entre un 10-25 por ciento de los diabéticos tipo 2 desarrollarán nefropatía diabética, existiendo una clara agregación familiar en el desarrollo de dicha complicación².

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo en el tiempo, que va desde las alteraciones funcionales hasta la insuficiencia renal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria (Tabla 1)³.

Desde el punto de vista clínico, los primeros

cambios funcionales que aparecen en la DM 1 son el incremento en la excreción urinaria de albúmina (EUA) y la elevación del filtrado glomerular. La fase de nefropatía establecida aparece en algunos diabéticos tipo 1 entre 10 y 20 años tras el diagnóstico y se caracteriza por proteinuria franca, hipertensión arterial que sigue al desarrollo de la microalbuminuria en dos a cinco años, y disminución progresiva del filtrado glomerular. De no mediar intervención terapéutica, una gran parte de sujetos progresarán hacia insuficiencia renal crónica terminal haciéndose necesario suplir la función renal mediante diálisis o trasplante.

En los pacientes con DM 2, el curso clínico de la nefropatía puede presentar diferencias significativas comparado con los DM 1 en las fases previas al desarrollo de la nefropatía establecida. Así, es frecuente la presencia de hipertensión arterial precediendo incluso al diagnóstico de microalbuminuria y la presencia de otras enfermedades renales sobreañadidas debido a la presencia del proceso arteriosclerótico que presentan estos pacientes⁴.

Debemos realizar en todos los pacientes diabéticos pruebas de despistaje precoz de la nefropatía diabética, que se practicarán en todos los

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética (ND). Estadios

Estadio	Analítica	Clínica
I y II	Aumento del filtrado glomerular sin alteración	Asintomático en la excreción proteica
III ND incipiente	Microalbuminuria	Se inicia la elevación de la presión arterial
IV ND establecida	Proteinuria	Un 75 por ciento presenta hipertensión arterial Retinopatía.
V Insuficiencia renal	Creatinina plasmática > 2 mg/dl	HTA; retinopatía, afección cardiovascular.

COLABORACIONES

pacientes con DM 1 a partir de los cinco años de evolución de la diabetes y hasta los 75 años de edad, y en los pacientes con DM 2 desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad. En caso de ser negativa la detección, se repetirá la determinación una vez al año.

El despistaje se realizará mediante la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina (EUA), ya sea mediante la determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, o cuantificando la EUA en orina de 24 horas o en una muestra minutada. Por la facilidad de recogida y por ser sus resultados prácticamente superponibles a los obtenidos en orina minutada, se recomienda utilizar como prueba de despistaje la determinación del índice albúmina/creatinina. La microalbuminuria se considerará patológica cuando dos de tres determinaciones consecutivas realizadas en un periodo de tres a seis meses sean positivas, teniendo en cuenta que ciertas alteraciones como infecciones urinarias, presencia de fiebre, insuficiencia cardíaca, descompensaciones metabólicas y el ejercicio intenso pueden aumentar la EUA, por lo que deberemos evitar su determinación con fines diagnósticos cuando el paciente se encuentre en esas circunstancias. La EUA en cifras ≥ 30 mg/24 hora ó ≥ 20 mg/min en orina minutada ó ≥ 30 mg/g de creatinina en muestra de orina aislada se considera patológica⁴ (Tabla 2).

La aparición de microalbuminuria en un paciente diabético es el mejor predictor actualmente conocido de la nefropatía, de tal manera que el 80 por ciento de los pacientes con DM1 que la presentan evolucionan a nefropatía establecida, cosa que ocurre también en un 40-50 por ciento de pacientes con DM 2. Igualmente, la aparición de microalbuminuria es un marcador de una mayor morbimortalidad y constituye una indicación para el rastreo de una posible patología vascular y para la aplicación de intervenciones agresivas destinadas a todos los factores de riesgo cardiovascular⁵.

El tratamiento de la ND requiere un enfoque global en el que deben participar todos los profesionales sanitarios mediante una estrategia de intervención sobre los múltiples factores de riesgo que favorecen tanto su aparición como la progresión de la misma. Las modificaciones de hábitos de vida, como la pérdida de peso, la disminución de consumo de sal y de alcohol y la práctica de ejercicio han demostrado, junto con el cese del hábito tabáquico, disminuir el riesgo renal y cardiovascular de los pacientes con nefropatía diabética.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante de aparición y de progresión de la nefropatía diabética, por lo que un estricto control de la misma puede reducir en gran medida el ritmo de disminución de la tasa de filtración glomerular. Existen evidencias de que, en general, en los pacientes hipertensos, todos los grupos farmacológicos han demostrado que el descenso de la presión arterial disminuye la microalbuminuria. Las cifras objetivo para la disminución de presión arterial en pacientes diabéticos no gestantes y mayores de 18 años es alcanzar unos valores inferiores a 130/80 mmHg, y en presencia de proteinuria >1 gr/24 el nivel a alcanzar será el de cifras inferiores a 125/75 mmHg. Algunos fármacos antihipertensivos parece que ejercen un efecto superior al del puro descenso de la presión arterial. Así, diversos estudios realizados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), como el MICRO-HOPE⁶, el IRMA II⁷, el IDNT⁸ y el RENAAL⁹ han demostrado retrasar la progresión del daño renal. Estos datos han sido confirmados por el metaanálisis de Giovanni y cols, recientemente publicado¹⁰.

Basándose en estos estudios, tanto el VII informe del Joint National Committee¹¹, como las Directrices Europeas para el Tratamiento de la

Hay que realizar en todos los pacientes diabéticos pruebas de despistaje precoz de la nefropatía diabética

Tabla 2. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)

	Orina de 24 horas (mg)	Muestra de orina aislada Índice albúmina/creatinina (mg/g o _/mg)	Orina minutada (./min)
Normal	<30	<30	<20
Microalbumina	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

La aparición de microalbuminuria en un paciente diabético es el mejor predictor actualmente conocido de la nefropatía

Hipertensión Arterial¹², recomiendan especialmente el uso de IECAS y ARA II en el tratamiento de pacientes diabéticos hipertensos con ND. Asimismo, la Asociación Americana de Diabetes aconseja como fármacos adecuados en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 1 hipertensos con microalbuminuria o albuminuria clínica el uso de IECAS, y en pacientes hipertensos con DM 2 y microalbuminuria el uso de IECAS o ARA II, ya que han demostrado retrasar la progresión a macroalbuminuria. Igualmente, y con el máximo nivel de evidencia, la ADA recomienda el uso en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal de ARA II, ya que algunos fármacos pertenecientes a esta clase de antihipertensivos han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía⁵.

En caso de no conseguir el grado de control de la presión arterial establecido con el tratamiento en monoterapia, se añadirán otros antihipertensivos (diuréticos, calcioantagonistas, betabloqueantes) a dosis crecientes.

Un adecuado control de la glucemia ha demostrado en diversos estudios multicéntricos como el DCCT¹³ y el UKPDS¹⁴, reducir de forma significativa el riesgo de aparición de microalbuminuria y nefropatía asociada en pacientes con diabetes. La ADA recomienda un valor inferior al siete por ciento de HbA1c, marcando esta cifra como la barrera superada la cual se incrementa el riesgo de ND¹⁵.

La dislipemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con diabetes, aumentando su frecuencia con el desarrollo de la insuficiencia renal y con la aparición de proteinuria en rango nefrótico¹⁶. Los valores a alcanzar según la ADA son: LDL colesterol <100 mg/dl, HDL colesterol >40 en varones y >50 en mujeres y triglicéridos <150 mg/dl¹⁵.

Si el paciente con nefropatía progresa a insuficiencia renal, se hace aún más imprescindible el abordaje multidisciplinario de la nefropatía diabética para poder solucionar de forma rápida y eficaz los problemas clínicos que aparezcan. En el paciente diabético con insuficiencia renal terminal debe iniciarse el tratamiento sustitutivo de forma más precoz que en el paciente no diabético, ya que los diabéticos toleran peor la anemia propia de la insuficiencia renal, así como la sintomatología urémica.

La supervivencia de los pacientes con diabetes en programas de diálisis o trasplante es más baja que la de los pacientes con insuficiencia renal crónica debida a enfermedad glomerular o hipertensión, siendo el avanzado desarrollo de las complicaciones cardiovasculares la principal causa de muerte entre estos pacientes.

Si queremos evitar las fatales consecuencias a las que puede abocar la nefropatía diabética, se debería realizar un despistaje precoz de esta patología en todos los pacientes diabéticos, mediante la medición de la excreción urinaria de albúmina y acometer un abordaje temprano e intensivo de todos los factores de riesgo durante todas y cada una de las fases evolutivas del proceso, para tratar de evitar su presentación o detener la evolución del mismo. Igualmente, y dado el necesario abordaje multidisciplinario de la nefropatía diabética, es preciso una buena coordinación entre los médicos de Atención Primaria, endocrinólogos y nefrólogos con el objetivo de evitar situaciones desgraciadamente todavía frecuentes, en las que la llegada del paciente con nefropatía a la asistencia nefrológica, se produce de manera tardía. ■

Bibliografía

1. Amenábar J, García F, Robles N, Caracho R, Pinilla J, Gentil M. y cols. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y registros autonómicos, año 2000. Nefrología 2002; 12: 310-317.
2. Quinn M, Angelico M, Warran J, Krolwski A. Familiar factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. Diabetologia 1996; 39: 940-946.
3. Perdiguero M, Orozco D. Nefropatía diabética FMC 2001; 8: 11-30.
4. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la HTA (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN) Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Semergen 2002; 28: 631-638.



5. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): s79-s83.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
7. Parkin H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
8. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Bert T, Pohl M, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
9. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, Keane W, Mitch W, Parving H, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
10. Giovanni F, Craig M, Deeks J, Schena F, Craig J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-838.
11. Chonabian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7. Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
12. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for The Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
13. The DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial: results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837-853.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): s15-s35.
16. Mulec H, Johnsen S, Wiklund O, Bjorck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 196-201.