

ABC DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA: UNA GUÍA PRÁCTICA PARA EL MÉDICO GENERAL

ABC OF DIABETIC NEPHROPATHY: A PRACTICAL GUIDE FOR THE GENERAL PRACTITIONER

DR. JUAN ALBERTO FIERRO C. (1), DR. CARLOS ZAVALA U. (2).

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. UNIDAD DE DIABETES, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

afierro@clc.cl

czavalaund@yahoo.com

RESUMEN

La nefropatía diabética constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis. Esta revisión tiene por objeto describir en forma concisa y práctica aquellos aspectos más relevantes en la evaluación y tratamiento de la nefropatía diabética, sin dejar de lado los aspectos preventivos cuyo respaldo de evidencia es robusto. Si bien está escrito desde la óptica del nefrólogo no debe perderse de vista una concepción y manejo integral del enfermo.

Palabras clave: Nefropatía diabética, falla renal; agentes antihipertensivos, ARA II, IECA.

SUMMARY

Diabetic nephropathy is the main cause of end stage renal failure. This review, intended to the general practitioner, aims to describe in a concise form the most relevant issues in the management of diabetic nephropathy. Although written from the stand point of view of the nephrologist, a multidisciplinary approach is warranted.

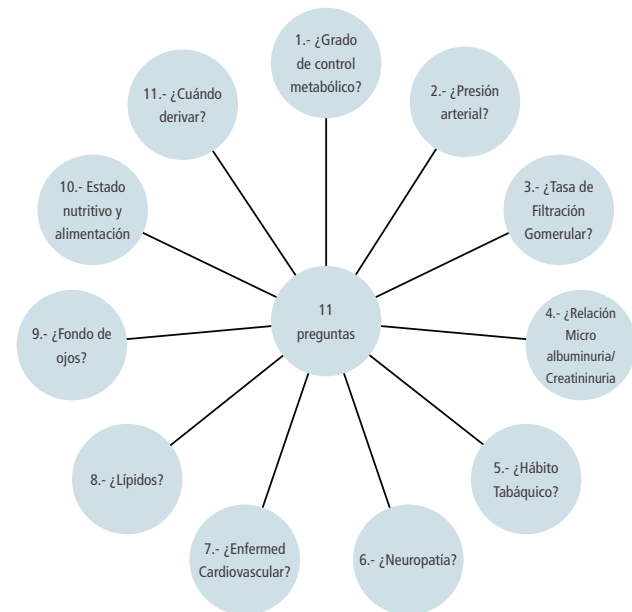
Keywords: Diabetic nephropathy, kidney failure, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, ACE inhibitors, Antihypertensive Agents.

INTRODUCCIÓN:

La nefropatía diabética constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis. Esta revisión tiene por objeto describir en forma concisa y práctica aquellos aspectos más relevantes en la evaluación y tratamiento de la nefropatía diabética, sin dejar de lado los aspectos preventivos cuyo respaldo de evidencia es robusto. Si bien está escrito desde la óptica del nefrólogo

no debe perderse de vista una concepción y manejo integral del enfermo. La fisiopatología y manejo de la nefropatía diabética han sido tratadas recientemente en esta revista (1, 2).

Los autores plantean que el médico general debe tener presente las siguientes once preguntas ante un paciente diabético. De esa forma es posible establecer la etapa en que se encuentra el compromiso renal y definir la conducta a seguir:



1. GRADO DE CONTROL METABÓLICO (GLICEMIA)

Investigar tendencia a la hiper o hipoglicemia (hemoglobina glicosilada A1c y Automonitoreo glicémico). Evaluar factores de riesgo para inestabilidad metabólica.

El control estricto de la glicemia en etapa temprana en ausencia de microalbuminuria y también en presencia de ella es la principal medida de

prevención y tratamiento de la nefropatía diabética. Se ha demostrado (3) que la mantención de una hemoglobina glicosilada <7% se relaciona con una reducción del riesgo de microalbuminuria de 39% y el riesgo de albuminuria (>300 mg/d) en 54%. El efecto de esta intervención se mantiene por varios años después de liberalizar el control de la glicemia, lo que recibe el nombre de "memoria metabólica" (4). La meta de una hemoglobina glicosilada <7% debe buscarse lo más tempranamente posible. Recordar que el control demasiado estricto de la glicemia (Hb A1c <6 %) también se traduce en aumento de los episodios de hipoglicemia y en definitiva en una mayor mortalidad en personas de edad avanzada con diabetes de larga data y complicaciones asociadas (5). Tenga presente que la mayoría de los antidiabéticos orales se acumulan en insuficiencia renal y pueden causar hipoglicemia, la mayoría de las sulfonilureas, acidosis láctica, la metformina y la insulino terapia deben ser ajustadas a esta condición, al bajar los requerimientos de insulina.

2. PRESIÓN ARTERIAL

La meta es una PA \leq o = 130/80 (6). El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) constituye una valiosa herramienta que permite optimizar el tratamiento antihipertensivo y la estimación de riesgo cardiovascular (7, 8). Se ha observado que el MAPA se relaciona con la presencia de microalbuminuria.

Utilice preferentemente IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina) o ARA II (Antagonistas de receptores de angiotensina II). Si la hipertensión es de predominio sistólico combine con bloqueadores del calcio. Si tiene insuficiencia renal usualmente se requiere indicar diuréticos como la furosemida. No olvidar controlar en estos pacientes la PA sentado y de pie por el riesgo de hipotensión ortostática asociada a neuropatía autonómica. El control estricto de la presión arterial tiene alcances beneficiosos que van más allá de la protección renal.

3. FILTRACIÓN GLOMERULAR

Determine al momento del diagnóstico y anualmente la creatinina y calcule la tasa de filtración glomerular. Ello debe realizarse en todos los pacientes diabéticos independientemente de la presencia o ausencia de microalbuminuria. Esta determinación debe ser utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular y establecer el grado de función renal (9). Para ello pueden utilizarse las siguientes fórmulas siendo la MDRD la mejor validada (Tabla 1).

En etapa 4 el paciente debe prepararse para diálisis o trasplante. Evite punciones innecesarias en los brazos. Posiblemente sea necesario hacer una fístula arteriovenosa.

TABLA 1.

	FÓRMULA	ENLACE INTERNET
Cockcroft-Gault ¹⁰	Hombres: (140-edad) * peso / (Creatinina * 72) Mujeres: (140-edad) * peso / (Creatinina * 72). Todo multiplicado por 0.85.	http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi
MDRD completa ¹¹	$VFG \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = 170 \times (S_{Cr})^{-0.999} \times (\text{edad})^{-0.176} \times (0.762 \text{ si femenino}) \times (1.180 \text{ si es afro-americano}) \times (S_{nu})^{-0.170} \times (Alb)^{+0.318}$ (unidades convencionales)	
MDRD abreviada ¹²	$VFG \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femenino}) \times (1.212 \text{ si afro-americano})$ (conventional units)	http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm

ETAPA	DESCRIPCIÓN	VFG
1	DAÑO RENAL CON VFG NORMAL O ELEVADA	≥ 90
2	DAÑO RENAL CON VFG LEVEMENTE DISMINUIDA	60-89
3	DISMINUCIÓN MODERADA DE LA VFG	30-59
4	DISMINUCIÓN SEVERA DE LA VFG	15-29
5	INSUFICIENCIA RENAL	<15 Ó DIÁLISIS

TABLA 2.

	Recolección de orina en unidad de tiempo (µg/ min)	Recolección de 24 hrs. (mg/24 hrs)	Muestra de orina aislada matinal (µg/ mg o mg/gr de creatinina)
Normoalbuminuria	<20	<30	<30
Microalbuminuria	20-200	30-300	30-300
Macroalbuminuria	>200	>300	>300

4. RELACIÓN MICROALBUMINURIA / CREATININURIA

La presencia de microalbuminuria es el principal factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética clínica. La presencia de microalbuminuria tiene un poder predictivo positivo para nefropatía de 80% (10) y también de enfermedad cardiovascular. La clasificación de la nefropatía diabética debe considerar tanto la función renal (Tasa de filtración glomerular) como la excreción de albúmina. La relación microalbuminuria/ creatininuria en muestra aislada de orina es un buen predictor de nefropatía y enfermedad cardiovascular. Es menos engorrosa que cualquier método que emplee recolección de orina los cuales no agregan mayor predicción ni exactitud de manera significativa (11). Esta determinación debe realizarse al diagnóstico en DM2 y a partir de los 5 años desde el diagnóstico en DM1. Los IECA y los ARA II (y los bloqueadores de la actividad de la renina) son los medicamentos más efectivos para controlar la microalbuminuria y se recomiendan de inicio si no existen contraindicaciones (Tabla 2).

5. TABACO

En la población sana se ha observado que el tabaquismo se encuentra asociado a la presencia de proteinuria (12, 13). En pacientes diabéticos de tipo 2 con microalbuminuria se ha observado que suspender este hábito disminuye la aparición de microalbuminuria (14, 15) y es de gran importancia en pacientes como estos que tienen un altísimo riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

6. NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y AUTONÓMICA

El examen físico neurológico cuidadoso permite sospechar o confirmar la presencia de estos trastornos. La neuropatía periférica evaluada a nivel de extremidades inferiores debe estudiarse clínicamente en todo paciente diabético por ser el acompañante más frecuente del pie diabético el cual también ocurre con mayor prevalencia en pacientes con nefropatía y componente urémico. La neuropatía autonómica agrava cualquier curso de la diabetes, repercutiendo sobre la nefropatía en sus diversas formas de expresión clínica y debe ser evaluada: la hipotensión ortostática, la neuropatía cardíaca, la vejiga neurogénica, la gastroparesia y la enteropatía.

7. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes diabéticos portadores de nefropatía no siempre alcanzan

a tener insuficiencia renal terminal debido a una mortalidad cardiovascular que alcanza 50 a 77% a los diez años de evolución (16, 17). Se sugiere descartar enfermedad coronaria en todos los pacientes con nefropatía dada la alta prevalencia y alto riesgo ya que en una proporción no despreciable la sintomatología es atípica o está incluso ausente. En la diabetes la enfermedad vascular periférica alcanza claramente una mayor frecuencia que en la población general y más aun en mujeres y empeora el pronóstico de cualquier lesión que afecte el pie de una persona con diabetes y deben ser evaluados los pulsos de las extremidades en forma rutinaria en todo paciente con diabetes y más aun si hay compromiso renal por su alto grado de asociación. La aterosclerosis carotídea debe evaluarse en cada paciente dado el alto grado de asociación de esta enfermedad con la enfermedad coronaria arterioesclerótica. La aterosclerosis cerebral y los infartos cerebrales secundarios a esta patología alcanzan también una mayor frecuencia y peor pronóstico en la diabetes. De gran importancia es evaluar el riesgo el riesgo CV global para modificar aquellos factores que son modificables. El ácido acetilsalicílico se recomienda en pacientes diabéticos tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad coronaria (18). No existen estudios en menores de 30 años.

8. LÍPIDOS

Alteraciones en el perfil lipídico aparte de los efectos cardiovasculares podrían jugar un rol en la presencia de microalbuminuria y nefropatía diabética. En DM1 se ha observado que el nivel de triglicéridos (19) y colesterol no-HDL se encuentra asociado a la presencia de microalbuminuria (20). En DM2, la presencia de dislipidemia, especialmente HDL elevado se ha visto asociado a una menor incidencia de insuficiencia renal (21). Se ha observado que la administración de rosuvastatina reduce los eventos cardiovasculares y los niveles de proteína C-reactiva (22), lo que plantea la atractiva hipótesis que estos agentes pudieran reducir la microalbuminuria y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos y no diabéticos. Estudios preliminares sugieren que ello pudiera ser real (23, 24). Por ahora se desconoce el impacto que podría tener su intervención sobre el inicio y evolución de la nefropatía diabética. Un reciente trabajo en pacientes en hemodiálisis (25) (1255 pacientes) no demuestra mayores beneficios cardio vasculares el agregar 20 mg de atorvastatina, lo que seguramente es la consecuencia de actuar demasiado tarde.

9. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La observación del fondo de ojos es una oportunidad para evaluar directamente la microcirculación. Ello es crítico, tanto para preservar la calidad de vida como por su significado en relación al control de la hipertensión y la nefropatía. La presencia de retinopatía se correlaciona con la duración de la diabetes, el mal control de la glicemia, la presencia de nefropatía y la presencia de hipertensión arterial mal controlada (26) y además de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la ausencia de retinopatía en diabetes con daño renal debería motivar el estudio de otras causas de nefropatía.

10. ESTADO NUTRITIVO Y ALIMENTACIÓN

El sobrepeso y la obesidad, así como el síndrome metabólico se encuentran también asociados a la presencia de microalbuminuria (27). Por razones fisiopatológicas es muy probable que su disminución tenga efectos benéficos en la función renal, sin embargo a la fecha no existen estudios prospectivos. Dado que el sobrepeso afecta negativamente la función renal no deben sorprender los efectos benéficos de la cirugía bariátrica en la función renal y en la incidencia de diabetes mellitus de pacientes con obesidad extrema (IMC > 40) (28, 29). En casos aislados se ha observado regresión de nefropatía inicial (30). Por tratarse de una terapia reciente no se han documentado sus resultados sobre la evolución de la nefropatía diabética en el largo plazo.

La ingesta proteica debe aproximar 0.8 gr de proteínas por kilo de peso (31). Otras indicaciones dietéticas como restricción de sodio o potasio y proteínas o suplementación alimentaria deben orientarse a las circunstancias particulares de cada paciente.

11. DERIVACIÓN

Consulte o derive al nefrólogo cada vez que se produzca una caí-

da de la filtración glomerular, cuando exista insuficiencia renal (VFG < 60 ml/min), hiperkalemia, hipertensión y/o proteinuria no controlada (32). De la misma forma, si la etiología de la nefropatía no está clara (sedimento urinario activo, ausencia de retinopatía, caída rápida de la tasa de filtración glomerular), el paciente también debe ser derivado al nefrólogo.

CONCLUSIONES

Por la gran importancia de la nefropatía diabética nos parece que debemos acentuar todos nuestros esfuerzos en su prevención, lo cual tiene un rendimiento demostrado, siendo la base principal la excelencia del control metabólico y de la hipertensión arterial.

La detección precoz en etapa de microalbuminuria será el siguiente objetivo dado que hay evidencia de que el manejo en esta etapa previene o al menos retarda la progresión hacia una nefropatía establecida

Una vez establecida la macroalbuminuria, también existe evidencia en diabetes tipo 2 que se puede retardar el paso a una insuficiencia renal terminal.

Finalmente es de extrema importancia destacar que la diabetes tipo 2, la más frecuente, es vista en primera instancia por el médico general, luego internista y diabetólogo y a continuación de acuerdo a sus diferentes complicaciones por los distintos especialistas. El gran mensaje y lo que hemos aprendido es que la evolución del paciente se juega en la orientación que recibe en primera visita y; de ahí la gran responsabilidad que le cave al médico general de saber orientar y manejar al paciente y de establecer su manejo multidisciplinario de acuerdo a los problemas que plantea el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fierro JA. Nefropatía diabética: Fisiopatología, diagnóstico, evolución clínica y epidemiología. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 639-50.
2. Fierro JA. Nefropatía diabética: Tratamiento. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 651- 57.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 290: 2159-2167, 2003
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
6. Standards of Medical Care in Diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (S1); S13-S61.
7. Bursztyjn M, Ben-Dov IZ. Diabetes mellitus and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: broadening horizons of risk assessment. *Hypertension*. 2009;53(2):110-1.
8. Palmas W, Pickering TG, Teresi J, Schwartz JE, Moran A, Weinstock RS, Shea S. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension*. 2009; 53(2):120-7.

9. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C et al. Sociedad Chilena de Nefrología. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 137-177.
10. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):406-7.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147
12. Mühlhauser I, Bender R, Bott U, Jörgens V, Grüsser M, Wagener W et al. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13(6):536-43.
13. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009; 32(3):214-9.
14. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci*. 2008; 335(4):284-91.
15. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S74-S75, 2004
16. Borch-Johnsen K: The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. *Dan Med Bull* 1989; 39:336-349.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393
18. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
19. Daousi C, Bain SC, Barnett AH, Gill GV. Hypertriglyceridaemia is associated with an increased likelihood of albuminuria in extreme duration (> 50 years) Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(10):1234-6.
20. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD et al. Prevalence Of Abnormal Lipid Profiles And The Relationship With The Development Of Microalbuminuria In Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan 26.
21. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Feb 2.
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
23. Velussi M, Cernigoi AM, Tortul C, Merni M. Atorvastatin for the management of Type 2 diabetic patients with dyslipidaemia. A mid-term (9 months) treatment experience. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12(6):407-12.
24. Velussi M. Long-term (18-month) efficacy of atorvastatin therapy in type 2 diabetics at cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12(1):29-35.
25. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
26. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27; 2004: 2540-2553.
27. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Russo E, Giovannitti MG, Del Prato S, Miccoli R. The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(12):1412-8.
28. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S213-7.
29. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L: Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intestinal weight loss induced by bariatric surgery: The SOS intervention study. *Obes Res* 7; 1999: 477-484.
30. Pérez G, Devaud N, Escalona A, Downey P. Resolution of early stage diabetic nephropathy in an obese diabetic patient after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(10):1388-91.
31. National Kidney Foundation KDOQIM Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49 S1-S180, 2007 (suppl 2).
32. Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2. www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/diabetesGes.pdf

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.