

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la nefropatía diabética se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Además, es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en el mundo occidental. De este modo, en los pacientes con DM tipo 1 (DM1), se estima en un 30-35% de la población y en aquellos con DM tipo 2 (DM2) de raza caucásica, en el 15-20%.

La nefropatía diabética en los pacientes con DM2 ha recibido menos atención en el pasado, dado que su esperanza de vida estaba condicionada por la enfermedad cardiovascular. En la actualidad, el aumento en la prevalencia de la DM2, con una edad más temprana de inicio y unas mejores medidas de detección y protección de la enfermedad cardiovascular, ha hecho que el impacto de la enfermedad renal sea mayor. Además, existen numerosos datos clínicos y experimentales que han demostrado que el curso de la nefropatía diabética

puede alterarse sustancialmente y que el resultado de esta intervención puede ser más eficaz cuanto más tempranos sean el diagnóstico y el momento de su instauración. Por tanto, el objetivo debe orientarse a la prevención primaria (que incluye el control metabólico estricto y de la presión arterial), y a la prevención secundaria. De ahí la importancia de la sistematización en el proceso diagnóstico y terapéutico de este problema.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA (fig. 1)

Está bien estudiada en la DM1. En el momento de establecerse el diagnóstico no se detectan alteraciones histológicas, aunque sí anomalías funcionales, como incremento del flujo plasmático renal y filtración glomerular. En un período variable, de unos 3 años, comienza a apreciarse un aumento de

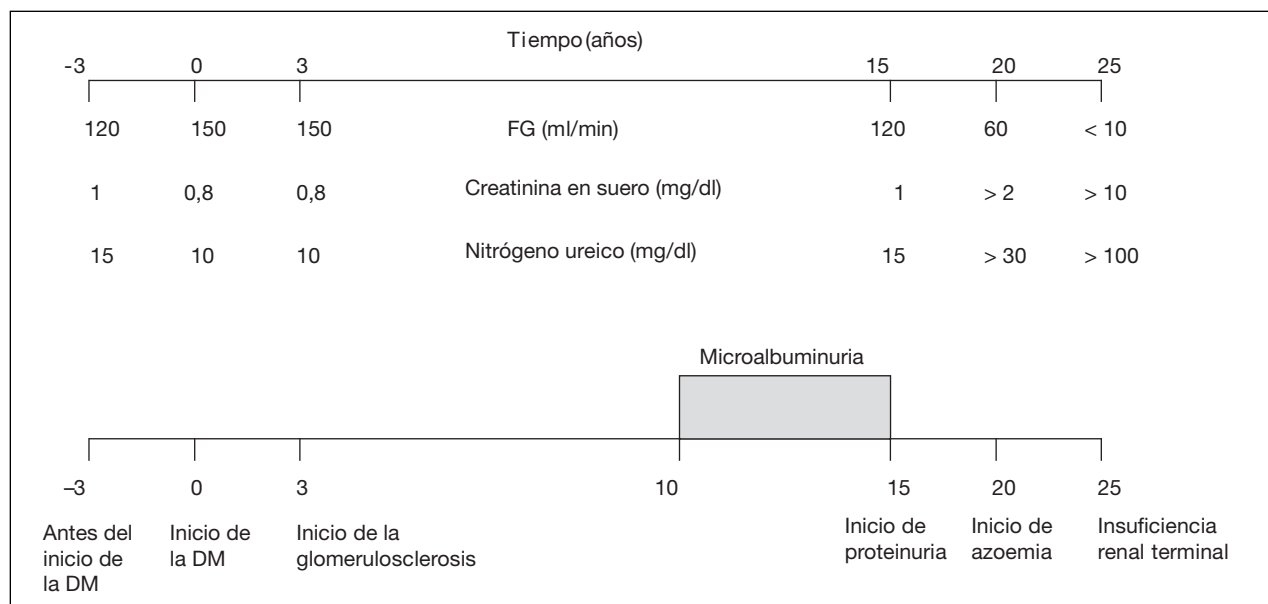


Fig. 1. Evolución natural de la nefropatía diabética. DM: diabetes mellitus; FG: filtración glomerular.

la matriz mesangial y un engrosamiento de la membrana basal glomerular. Esta lesión con caracterización anatomopatológica progresa a lo largo de los siguientes 10 a 15 años, con persistencia de la hiperfiltración glomerular. A los 5-10 años de evolución, se presenta un incremento de la excreción de albúmina en la orina, microalbuminuria (excreción de albúmina de 30-300 mg/día) y que supone un período aún reversible en la evolución natural de la nefropatía, por lo que las medidas diagnósticas y terapéuticas en esta etapa son de una importancia crucial. En, aproximadamente, unos 15 años puede detectarse ya la aparición de albuminuria (> 300 mg/día), con un restablecimiento de los valores normales de filtración glomerular y flujo plasmático renal. Esta fase supone el inicio de la insuficiencia renal, que se manifiesta con deterioro progresivo de los parámetros de la función renal hasta desarrollar insuficiencia renal terminal, que ocurre de 5 a 9 años después de la detección de la albuminuria. Coincidiendo en el tiempo con la aparición de la albuminuria, suele desarrollarse hipertensión arterial, que si no se controla adecuadamente acelera la progresión hacia la fase terminal. Seguir una dieta baja en proteínas, mantener un control glucémico estricto y usar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) representan las principales herramientas para detener la nefropatía en esta fase.

No está igualmente caracterizada en la DM2. La albuminuria es un hallazgo frecuente en el momento del diagnóstico, pero su presencia no parece indicar con similar claridad la evolución a insuficiencia renal terminal, sino más bien supone un predictor de enfermedad cardiovascular. Aunque en un pasado no demasiado lejano se pensaba que las complicaciones renales de la DM2 eran menores que en la DM1, en los últimos años se ha acumulado suficiente evidencia que demuestra que el riesgo de nefropatía y de enfermedad terminal es similar en ambos tipos de DM.

Los primeros estadios de la enfermedad renal en la DM se describen como un aumento de la tasa de excreción de albú-

mina, pasando desde la "microalbuminuria" a la "macroalbuminuria" (en cuyo momento se iguala con la proteinuria y se denomina "nefropatía franca").

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA (fig. 2)

Es el elemento fundamental y se centrará en la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina, que se practicará en todos los pacientes con DM1 a partir de los 5 años del diagnóstico y en aquellos con DM2 desde el inicio.

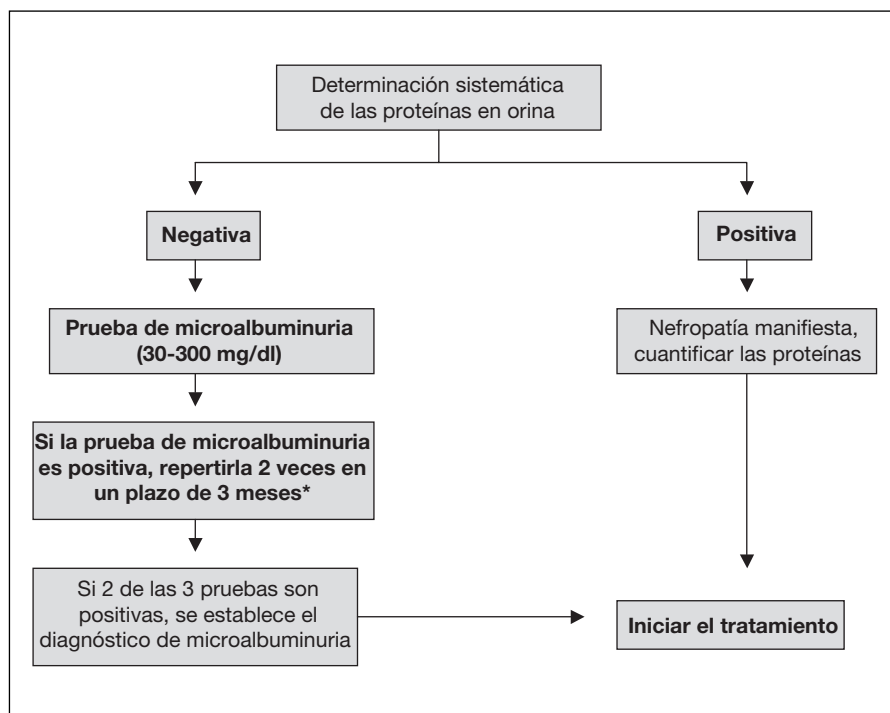
Tras el cribado inicial, y en ausencia de microalbuminuria, se debe realizar una prueba para detección de albúmina anualmente excepto en el paciente mayor de 75 años, en quien no es preciso.

Esta valoración podrá llevarse a cabo mediante los siguientes métodos (tabla 1):

1. Índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada (método más sencillo).
2. Cuantificación de la albuminuria en orina de 24 h.
3. Cuantificación de la albuminuria en una muestra de orina minutada.

TABLA 1. Definición de microalbuminuria

	Excreción urinaria de albúmina		Proporción albúmina/creatinina en orina
	mg/dl	µg/dl	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 20
Microalbuminuria	30-300	20-200	20-200
Macroalbuminuria	> 300	> 200	> 200



*Fig. 2. Detección sistemática de la microalbuminuria. *Se debe descartar la existencia de alguna situación clínica que invalide el test (infección urinaria, estrés, ejercicio intenso...). Si existe, debe tratarse esta situación y repetir la detección de microalbuminuria.*

Se debe tener en cuenta las situaciones en que se puede producir un aumento transitorio de la excreción urinaria de albúmina (ejercicio, infecciones urinarias, crisis hipertensivas, insuficiencia cardíaca y procesos febriles, entre otros) e intentar evitar realizar la determinación durante ellas. Debido a la gran variabilidad diaria en la excreción de albúmina, son necesarias al menos 2 de 3 determinaciones consecutivas positivas en un período de 3 a 6 meses para considerar el diagnóstico como positivo.

La medición de la microalbuminuria debe utilizarse también para la valoración de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad renal, según las guías de la American Diabetes Association. Además de la valoración de la excreción urinaria de albúmina, se debe cuantificar la función glomerular, mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (tabla 2).

TABLA 2. Fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

Multiplicar por 0,85 si es mujer

MEDIDAS DE PROTECCIÓN RENAL Y CARDIOVASCULAR

En la nefropatía diabética, estas medidas tienen como objetivos:

- El control de la presión arterial (< 130/80 mmHg); si la proteinuria > 1 g/24 h, deberían alcanzarse los 125/75 mmHg.
- La reducción de la proteinuria.
- El control estricto de la glucemia: el objetivo de control glucémico ha de ser una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 7%. Intensificar el tratamiento cuando la HbA_{1c} > 8%.
- El control de la dislipemia: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cLHDL) > 45 mg/dl en varones y > 55 mg/dl en mujeres, y triglicéridos < 150 mg/dl.
- La antiagregación plaquetaria.
- El cese del hábito tabáquico.
- El control del peso.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS (fig. 3)

Para alcanzar los objetivos de la presión arterial y de control de la proteinuria, las medidas terapéuticas que se deben adoptar son:

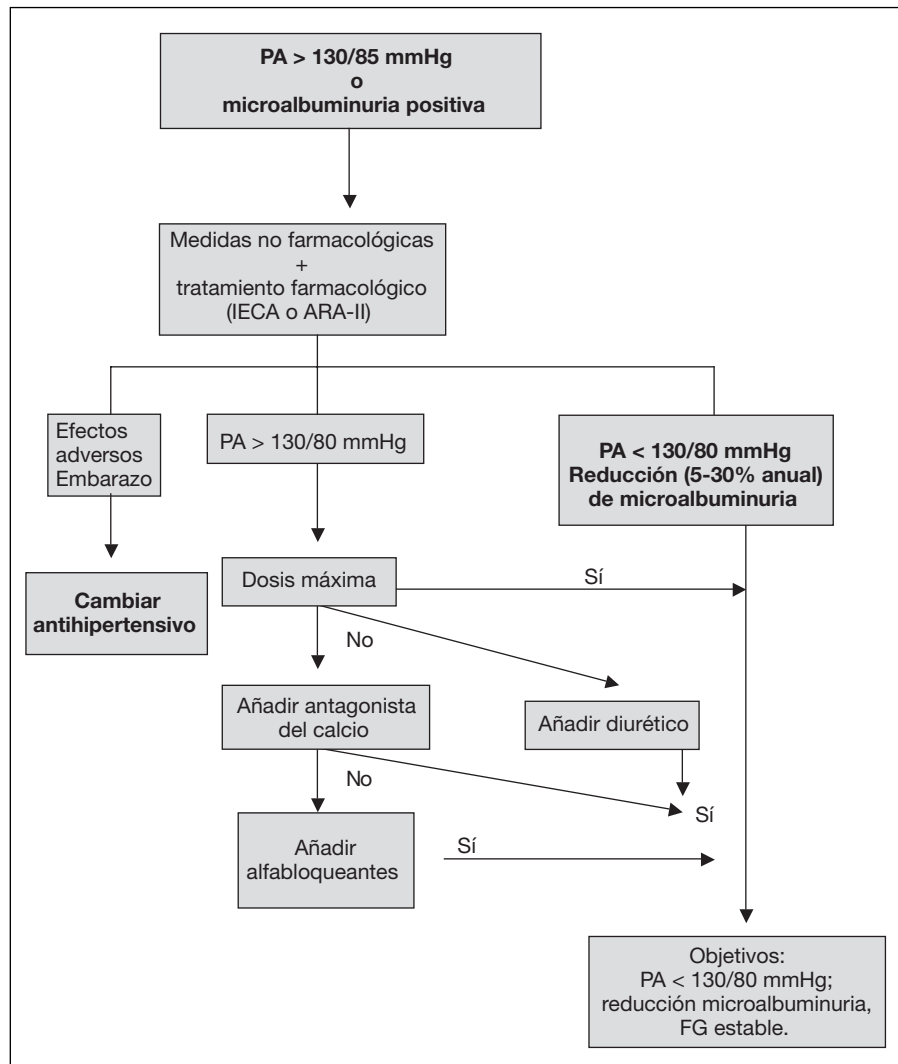


Fig. 3. Intervención terapéutica en pacientes diabéticos con microalbuminuria. PA: presión arterial; FG: filtración glomerular.

No farmacológicas

- Control metabólico.
- Control del peso.
- Ejercicio físico.
- Abstención del consumo de tabaco y alcohol.
- Limitación moderada de la ingesta de sal.
- Restricción de la ingesta de proteínas: no deben exceder los 0,8 g/kg/día.

Farmacológicas

1. Fármacos de primer escalón:

- IECA (preferiblemente en caso de DM1) o antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II), en especial en la DM2.
- Controlar los valores de creatinina y de potasio séricos, 1-2 semanas después de su instauración.

2. Fármacos del segundo escalón:

- Antagonistas de calcio no dihidropiridínicos.
- Diuréticos tiazídicos (12,5-25 mg/24 h), en caso de insuficiencia renal, administrar diuréticos de asa.
- Si no se alcanzan los objetivos de control de presión arterial, se añadirán bloqueadores alfa o beta.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGÚN LA FASE DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Fase de microalbuminuria

Las medidas higienicodietéticas suponen uno de los pilares más importantes del tratamiento. La aparición de hipertensión arterial clasifica al paciente en un grupo de riesgo C, según la OMS, y se precisa tratamiento antihipertensivo que busque reducir la presión arterial, como ya se ha comentado, por debajo de 130/80 mmHg; se debe intentar una reducción de al menos el 50% en la excreción urinaria de albúmina. El tratamiento de elección será un IECA o un ARA-II (evidencia de grado A). Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos no son más efectivos que el placebo como terapia inicial, por lo que su uso en la nefropatía debe restringirse a su utilización como terapia adicional para conseguir mayores reducciones de la presión arterial en pacientes ya tratados con un IECA o un ARA-II. Recientemente, el estudio BENEDICT ha mostrado el valor de un IECA en la prevención del desarrollo de microalbuminuria y la nula eficacia del verapamilo, un antagonista del calcio. En el contexto de un paciente con albuminuria o

nefropatía con intolerancia o contraindicación para el uso de un IECA y un ARA-II, se considerará el uso de un antagonista del calcio no dihidropiridínico o un diurético para el control tensional.

Fase de proteinuria

En pacientes con DM1 y macroalbuminuria y/o insuficiencia renal (creatinina mayor de 1,5 mg/dl), los IECA son de elección, mientras que en DM2, lo son los ARA-II (grado de evidencia A). Como se ha comentado, se deben alcanzar valores de presión arterial por debajo de 125-130/75-80 mmHg. Se deben monitorizar el potasio y la creatinina plasmática, y se debe iniciar la vigilancia de 7 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Fase de insuficiencia renal

De nuevo, los ARA-II son los fármacos que han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía. El estricto control de la presión arterial se hace imprescindible; se deben buscar los objetivos más bajos (por debajo de 125/75 mmHg). Otras medidas, como la restricción proteínica, se hacen imprescindibles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S15-35.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al; Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; 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;345:851-60.
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*. 1995;346:1080-4.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; 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;345:870-8.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.