

## Seminarios de diabetes

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA DIABETES

# Cambios inducidos por la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes

## *Induced changes by chronic kidney disease in patients with diabetes*

J.L. Górriz Teruel, S. Beltrán Catalán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

### Resumen

La nefropatía diabética afecta al 25-40% de los pacientes diabéticos y es un marcador de morbimortalidad. Las complicaciones relacionadas con la insuficiencia renal presentes en estos pacientes se hacen más relevantes a medida que disminuye el filtrado glomerular. La enfermedad cardiovascular es la complicación con más relevancia pronóstica. Ésta incluye la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y la pericarditis. Otras complicaciones derivadas de la afectación renal influirán en el pronóstico y evolución del paciente con diabetes, como la anemia, las complicaciones hemorrágicas, los fenómenos trombóticos, las alteraciones en la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad a las infecciones. Todas las complicaciones presentes en el paciente con nefropatía diabética obligan a un abordaje multifactorial que incluye, en primer lugar, la prevención de la aparición/progresión de las complicaciones mediante el control de los factores de riesgo de desarrollo de macroangiopatía y microangiopatía: control de la glucemia y de la hipertensión arterial, reducción de la proteinuria, evitación del tabaquismo, mantenimiento del peso ideal, reducción de la ingestión de sal y tratamiento con antiagregantes y estatinas, así como prevenir la nefrotoxicidad.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, nefropatía diabética, insuficiencia renal, complicaciones diabéticas, función renal.

### Abstract

Diabetic nephropathy affects about 25-40% of diabetic patients and is a marker of morbimortality. Complications related to kidney failure in these patients become even more relevant with decreasing glomerular filtration rate. Cardiovascular disease is the most relevant complication, which include coronary disease, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, congestive cardiac insufficiency, arrhythmias and pericarditis. Other related renal complications will influence the prognosis and evolution of diabetic patients such as anemia, hemorrhagic complications, thrombotic phenomena, alterations of immune response and susceptibility to infections. All these complications, which are present in the patient with diabetic nephropathy, force towards a multifactor approach, which includes firstly the prevention of the appearance/progression of the complications through a control of the risk factors for macro and microangiopathy as glycemic and blood pressure control, proteinuria reduction, avoiding nicotine abuse, keeping closed to the ideal weight, salt intake reduction, antiaggregant treatment and statins therapy, as well as preventing additional renal toxicity.

**Keywords:** chronic kidney disease, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, renal insufficiency, diabetic complications, kidney function.

### Importancia de la nefropatía en el paciente diabético

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud que afecta actualmente a 140 millones de personas en todo el mundo. Los cálculos estiman que esa cifra puede alcanzar los 300 millones en el año 2025<sup>1</sup>. Entre el 25 y el 40% de los pacien-

tes diabéticos presentarán algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución. Estudios transversales muestran que la prevalencia actual de microalbuminuria, macroalbuminuria y descenso del filtrado glomerular (FG) (<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es del 20, 7 y el 12%, respectivamente<sup>2-4</sup>. Los datos del Registro de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología muestran que la incidencia de pacientes que precisaron tratamiento sustitutivo renal fue de 126 por millón de población, siendo la nefropatía diabética (ND) la principal causa de inicio de tratamiento sustitutivo renal (23% de los pacientes)<sup>5</sup>. Esta situación es similar en todos los países industrializados<sup>6</sup>.

Pero quizás el aspecto más importante es que la presencia de ND tiene carácter pronóstico, siendo un marcador de morbimortalidad en el paciente diabético. Aunque el porcentaje de pacientes diabéticos que llegan a requerir tratamiento renal sustitutivo

Fecha de recepción: 6 de junio de 2010  
Fecha de aceptación: 14 de junio de 2010

#### Correspondencia:

J.L. Górriz Teruel. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46019 Valencia. Correo electrónico: jlgorritz@senefro.org

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ND: nefropatía diabética.

es menor del 1%, cabe destacar que su tasa de mortalidad anual es superior al 15%, presentan muchas complicaciones que requieren ingresos hospitalarios y, como consecuencia, suponen un incremento significativo en el coste sanitario. Por otra parte, algunos estudios han mostrado que muchos pacientes diabéticos no llegan a requerir tratamiento renal sustitutivo por la alta mortalidad, especialmente cardiovascular, en etapas de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o prediálisis<sup>7</sup>.

Por ello, la prevención en fases más tempranas, un correcto abordaje multidisciplinario y una actuación sobre los factores de progresión renal pueden ofrecer mejores resultados en el pronóstico del paciente diabético.

### Estimación de la afectación renal en el paciente diabético: desde la albuminuria hasta la insuficiencia renal terminal

La presencia de albuminuria (microalbuminuria) es la primera manifestación de la ND. Si progresa, se incrementará la eliminación de proteínas en orina, pasando a la situación de nefropatía establecida, manifestada por la presencia de proteinuria o macroalbuminuria (albuminuria >300 mg/24 h o >300 mg/g de creatinina). Si no se logra controlar los factores de progresión en la ND, el paciente presentará descenso en el filtrado glomerular e insuficiencia renal, que puede llevar a la insuficiencia renal terminal con necesidad de terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante). Los factores que más van a influir sobre la progresión de la ND hasta la insuficiencia renal terminal son el control glucémico, la hipertensión arterial, la proteinuria, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo. Estos factores inician las lesiones renales sobre el mesangio y la membrana basal glomerular. Todo ello conduce a la esclerosis glomerular y vascular y a la fibrosis intersticial, con desaparición progresiva de la superficie de filtración glomerular hasta la insuficiencia renal terminal.

En el año 2002, la National Kidney Foundation, en un intento de esclarecer la definición y clasificación de la ERC, publicó las guías de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) con el fin de unificar criterios para definir la situación de la función renal<sup>8</sup>. Se estableció una clasificación basada en el cálculo del filtrado glomerular (FG) estimado por la fórmula del MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) y no por el nivel de creatinina. En dicha fórmula se utilizan la creatinina, la edad, el sexo y la raza, y no se necesita el peso. La fórmula estima directamente el FG ajustado a la superficie corporal. Esta clasificación de la ERC ha ayudado a conocer mejor el impacto de la enfermedad sobre el pronóstico de los pacientes (tabla 1).

La definición de ERC incluye «daño renal durante al menos 3 meses, definido por lesión renal diagnosticada por un método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o la proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en pruebas de imagen, o la presencia de FG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante más de 3 meses, con o sin daño renal». Es decir, que el concepto de ERC contempla dos vertientes, el descenso en el FG y la presencia de albumi-

**Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular estimado. Clasificación según la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)<sup>8</sup>**

Estadio	Descripción	FG <sub>e</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Sin ERC	Pacientes con riesgo	>90, con factor de riesgo
1	Lesión renal* con FG <sub>e</sub> normal o ↑	>90
2	↓ ligera del FG <sub>e</sub>	60-89
3	↓ moderada del FG <sub>e</sub>	30-59
4	↓ importante del FG <sub>e</sub>	15-29
5	Insuficiencia renal terminal (IRT)	<15 o diálisis

\*Definición de lesión renal según la National Kidney Foundation: «anomalías histopatológicas o marcadores de lesión renal, incluidas alteraciones analíticas en sangre y orina o pruebas de diagnóstico por la imagen». ERC: enfermedad renal crónica; FG<sub>e</sub>: filtrado glomerular estimado.

nuria. Si el FG estimado es menor de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, deberá plantearse la posibilidad de necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Sin embargo, el nivel de inicio de diálisis es controvertido y está sometido a diversos factores. En la práctica, la mayoría de pacientes inician terapia renal sustitutiva con niveles de FG entre 8 y 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (véase, en este mismo número, el seminario «Hemodiálisis en pacientes con diabetes: indicaciones, ventajas y posibles complicaciones»).

### Complicaciones de la insuficiencia renal crónica en el paciente diabético

La mayoría de las complicaciones derivadas de la DM, presentes en los pacientes con insuficiencia renal terminal, son una continuación de las existentes en fases previas de la enfermedad renal (tabla 2). A medida que disminuye el FG estas complicaciones se hacen más patentes. La situación de uremia, junto con otras complicaciones asociadas al tratamiento sustitutivo, hace que diversos órganos y sistemas se vean afectados en la insuficiencia renal. Estas complicaciones son en general más graves en el paciente diabético. Es importante destacar que la presencia de ND en sus distintos grados es un marcador de riesgo cardiovascular y de mortalidad, y puede ser un reflejo de una disfunción vascular generalizada<sup>9,10</sup>. Por ello, el mayor impacto pronóstico lo ejercerá sobre las complicaciones cardiovasculares, que suponen la mitad de las causas de muerte en los pacientes diabéticos en terapia renal sustitutiva<sup>11</sup>. De forma concomitante, el efecto de la diabetes sobre los vasos produce enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía), así como una predisposición a la arterioesclerosis prematura y acelerada de los grandes vasos, que da lugar a la macroangiopatía (cardiopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular).

### Hipertensión arterial en la nefropatía diabética

La hipertensión arterial (HTA) presenta un incremento de su prevalencia en pacientes diabéticos a medida que aparecen las complicaciones de la nefropatía (albuminuria, proteinuria y descenso del FG). Está presente prácticamente en el 100% de los pacientes con ND e insuficiencia renal, y desempeña un importante papel patogénico en la progresión de la enfermedad renal,

**Tabla 2. Complicaciones de la enfermedad renal crónica en el paciente diabético**

- Enfermedad cardiovascular:
  - Hipertensión arterial
  - Enfermedad coronaria
  - Hipertrofia ventricular izquierda
  - Insuficiencia cardíaca
  - Arritmias
  - Pericarditis
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Enfermedad vascular periférica
- Alteraciones hidroelectrolíticas-equilibrio acidobásico:
  - Acidosis metabólica
  - Hipercalemia
- Complicaciones hematológicas:
  - Anemia
  - Complicaciones hemorrágicas
  - Fenómenos trombóticos
  - Alteración de la respuesta inmunitaria
- Alteraciones en el metabolismo mineral y óseo:
  - Enfermedad ósea de bajo remodelado
- Otras consecuencias de la uremia en el paciente diabético:
  - Alteraciones digestivas (gastroparesia, estreñimiento)
  - Alteraciones neurológicas
  - Alteraciones endocrinometabólicas

así como en la aparición de disfunción ventricular izquierda y complicaciones cardiovasculares. La causa de la HTA en el paciente diabético es multifactorial; influyen el componente genético y la interacción variable de ciertos factores metabólicos, la reactividad vascular y la retención de sodio<sup>12</sup>.

El sodio representa un importante factor patogénico en la HTA del diabético con insuficiencia renal, ya que la hiperinsulinemia, ya sea por resistencia a la insulina o por su administración exógena, favorece la activación del sistema nervioso simpático y la retención de sodio<sup>12</sup>. Por ello, los diuréticos deberán incluirse en el esquema terapéutico. Con FG <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se deben utilizar diuréticos de asa, ya que las tiazidas presentan un menor efecto. A medida que empeora la función renal se requerirán mayores dosis, siendo habitual una dosis diaria de 120-240 mg de furosemida o de 10-20 mg de torasemida. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona deberán también formar parte del esquema terapéutico del diabético con nefropatía, evitándose su administración cuando la cifra de potasio sea mayor de 5 mEq/L. El esquema se complementa con los antagonistas del calcio, que son potentes antihipertensivos que no interfieren en la cifra de potasio pero se asocian con gran frecuencia a edema maleolar (hasta en el 10-20%). Los inhibidores directos de la renina (aliskiren) han demostrado un efecto beneficioso en la nefropatía diabética al reducir la albuminuria en comparación con placebo a igual control de la presión arterial<sup>13</sup>. No obstante, estos fármacos no se han utilizado hasta el momento en pacientes con insuficiencia renal avanzada o en pacientes en diálisis, por la posibilidad de incrementar el potasio.

Tanto los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) han demostrado un efecto beneficioso en la reducción de la proteinuria y la progresión de la nefropatía diabética. Por ello, deben ser el primer escalón en el tratamiento<sup>14,15</sup>. No obstante, a medida que disminuye el filtrado glomerular se incrementa el riesgo de hipercalemia con su uso, especialmente con cifras menores de 30 mL/min. Si se utilizan, es importante su monitorización. Un aspecto controvertido es si se deben retirar estos fármacos en los pacientes con proteinuria o nefropatía avanzada. Se recomienda mantenerlos mientras la cifra de potasio lo permita, ya que ejercen un efecto sobre la hemodinámica glomerular (reducción de la proteinuria) y sobre la progresión renal. Recientemente se ha mostrado en un estudio realizado con un pequeño grupo de pacientes que la retirada de dichos fármacos con FG menores de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> puede retrasar el inicio de la terapia renal sustitutiva<sup>16</sup>. Probablemente ello es debido a un incremento en la presión de filtración glomerular. Este efecto beneficioso no se observó cuando se retiraron con un filtrado glomerular menor de 12 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus

La elevada prevalencia de enfermedad macrovascular en la DM se ha atribuido en gran parte a la presencia de aterosclerosis coronaria, que aparece a una edad más temprana y progresa con más rapidez a episodios cardiovasculares clínicos en los pacientes diabéticos que en las personas sin diabetes. Los pacientes diabéticos, además, presentan una predisposición a la trombosis arterial por la activación persistente de las vías trombogénicas y la disminución de la fibrinólisis<sup>17</sup>. Por ello, la complicación vascular más frecuente del paciente diabético es la cardiopatía isquémica<sup>18</sup>.

### Enfermedad coronaria

En el paciente diabético con nefropatía el corazón se ve afectado por diferentes mecanismos, con una contribución variable de la disfunción miocárdica, la neuropatía autónoma y la isquemia coronaria. Esta última, como consecuencia del proceso oclusivo vascular, contribuye a la alta mortalidad de la macroangiopatía diabética<sup>19</sup>. La enfermedad de las arterias coronarias es siete veces más frecuente en el paciente diabético que en el no diabético. No es infrecuente la producción de infarto silencioso, infarto no Q, o arritmias y muerte súbita por esta causa. Además, múltiples estudios han demostrado que la DM se asocia a un incremento de dos a cinco veces en la mortalidad relacionada con enfermedad coronaria y origen cardiovascular<sup>17,18</sup>. Un cuarto de los pacientes que inician diálisis presentan lesiones en las arterias coronarias. El infarto agudo de miocardio representa más de la mitad de las causas de mortalidad del diabético en diálisis<sup>20</sup>.

### Hipertrofia ventricular izquierda

Es una alteración muy frecuente en la uremia (54-100%), siendo un factor muy importante en la morbimortalidad de estos pacientes. En su patogenia están implicadas la HTA, la sobrecarga de

volumen crónica, la anemia y la edad. Sus consecuencias son la presencia de disfunción ventricular sistólica y, sobre todo, la disfunción diastólica, así como las arritmias.

### **Insuficiencia cardíaca**

La alta prevalencia de cardiopatía isquémica, los cambios fibróticos miocárdicos, el mal control glucémico y los mecanismos implicados en la retención de sodio en la DM son factores favorecedores de la insuficiencia cardíaca en la ND. El orden de prioridad en el tratamiento lo constituyen los diuréticos, los IECA o los ARA II, y los betabloqueadores. En el paciente con nefropatía se utilizarán los diuréticos de asa, que se requerirán de forma crónica en el tratamiento. Los diuréticos distales (espironolactona, eplerenona) están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal avanzada (FG <30 mL/min) por el riesgo de hipercaliemia. La adición de diuréticos tiacídicos a diuréticos de asa puede mejorar la insuficiencia cardíaca sin necesidad de recurrir a diuréticos distales<sup>21</sup>.

### **Arritmias**

Las arritmias son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica que en la población general. Las más habituales son la fibrilación auricular y las taquiarritmias ventriculares. En la ND la prevalencia es mayor, por presentar, además de los factores implicados en la insuficiencia renal (fibrosis miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones en el potasio y, en menor medida, en el calcio), las alteraciones estructurales miocárdicas de la macroangiopatía diabética, así como las calcificaciones de las vías de conducción. La administración de simpaticolíticos (salbutamol, dopamina, dobutamina), digoxina o diuréticos en altas dosis (inducen trastornos electrolíticos) puede influir en la aparición de arritmias<sup>20</sup>.

### **Pericarditis**

Es una complicación cuya prevalencia ha disminuido mucho en los últimos años, especialmente debido a una mejor atención y monitorización de los pacientes tanto en etapas prediálisis como en diálisis. Puede detectarse como un hallazgo casual ecocardiográfico o en una radiografía de tórax, pero estos pacientes casi siempre presentarán historia de cifras elevadas de urea en los últimos meses, ya sea de forma continua o con episodios intermitentes (p. ej., uropatía obstructiva intermitente), o falta de seguimiento en consulta. En el paciente en diálisis suele asociarse administración de dosis subóptimas de diálisis, situación más frecuente en el paciente diabético por la dificultad de mantener un buen acceso vascular para hemodiálisis. La administración de heparina en hemodiálisis puede añadirse como factor agravante, aunque no patogénico. Puede acompañarse de hipotensión, arritmias o pericarditis constrictiva. El diagnóstico es ecocardiográfico. La presencia de pericarditis en un paciente con insuficiencia renal avanzada es indicación de inicio de diálisis. La aparición de taponamiento cardíaco requiere otras terapéuticas, como la pericardiocentesis o la ventana pericárdica<sup>20</sup>.

### **Enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica**

En el paciente diabético con nefropatía son más acusados los cambios vasculares difusos de la diabetes. La aterosclerosis de los grandes vasos se desarrolla en paralelo a la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica. Estos pacientes desarrollan lesiones en las arterias carótidas, con estenosis más acentuadas en la circulación cerebral, produciendo cuadros de insuficiencia vertebrobasilar, accidentes isquémicos transitorios, ictus y demencia multiinfarto<sup>19</sup>. Debido a la alta prevalencia de accidentes cerebrovasculares en los pacientes diabéticos con nefropatía, todo paciente diabético con nefropatía deberá explorarse en busca de soplos carotídeos. Si ha presentado accidentes isquémicos transitorios, se hace obligatoria la realización de una ecografía Doppler carotídea en busca de placas ateromatosas, y descartar oclusión. Más de un tercio de los pacientes diabéticos con nefropatía presentan enfermedad vascular periférica. Por ello, deberán realizarse los estudios para su detección y tratamiento precoz.

### **Alteraciones hidroelectrolíticas.**

#### **Equilibrio acidobásico en la nefropatía diabética**

##### **Acidosis metabólica**

A medida que disminuyen las nefronas funcionantes, el balance acidobásico se mantiene aumentando la excreción de amonio por nefrona. Este mecanismo es insuficiente a partir de un filtrado glomerular menor de 40-50 mL/min. El resultado es una tendencia a la acidosis metabólica. En los pacientes diabéticos con complicaciones, como infecciones, pie diabético, intervenciones quirúrgicas o estados hipercatabólicos, se incrementa la sobrecarga ácida y se agrava la acidosis metabólica. El tratamiento de la acidosis metabólica es la administración de bicarbonato sódico. Se debe tener en cuenta que con dicho tratamiento se administra sodio al paciente.

##### **Hipercaliemia**

El balance de potasio se mantiene hasta filtrados glomerulares muy reducidos (10 mL/min). Se compensa por un aumento de la eliminación digestiva y estímulo de la secreción de aldosterona. En la ND, la hiperpotasemia ocurrirá en las siguientes situaciones:

- Cuando se incrementen los aportes de potasio (ingesta o situaciones de catabolismo y destrucción celular: el potasio es un catión intracelular).
- En la acidosis metabólica (el potasio saldrá de la célula).
- A medida que disminuya el filtrado glomerular (se excretará menos potasio). Especialmente en este caso, la utilización de ciertos fármacos puede incrementar la caliemia (IECA, ARA II, diuréticos ahorradores de K, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], betabloqueadores).
- Cuando exista hipoaldosteronismo hiporreninémico. Es una disfunción tubular bastante común en pacientes afectados de nefropatía diabética, en la que está alterada o empeorada la liberación de aldosterona y, como consecuencia, la capacidad de excretar potasio. Se ha relacionado con un déficit de aldosterona secundario a un defecto en la conversión de la prorenina en

renina<sup>22</sup>. Esta situación se puede agravar especialmente por la administración concomitante de fármacos como AINE, IECA y ARA II. Estos pacientes presentan un potasio basal mayor de 5 mEq/L sin recibir IECA, ARA II o diuréticos distales. No se podrán utilizar dichos fármacos. Se utilizarán antagonistas del calcio, diuréticos y otros vasodilatadores.

### Anemia en la nefropatía diabética

A medida que avanza la nefropatía, disminuye la producción de eritropoyetina por las células intersticiales renales, dando lugar a la anemia de la insuficiencia renal, que suele aparecer con un FG de entre 20 y 40 mL/min. La principal causa es el déficit de producción de eritropoyetina y, en menor grado, una disminución de la vida media de los hematíes, así como una menor respuesta a dicha hormona. Pueden influir otros factores, como los IECA o los ARA II, el déficit férrico y la administración de antiagregantes y anticoagulantes<sup>23</sup>. Es una anemia normocítica normocrómica con reticulocitos normales. La anemia de la insuficiencia renal es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Ello ha sido atribuido a la denervación renal secundaria a la neuropatía autónoma, que influye en la respuesta a la hipoxia. Esto ocurre en la ND en presencia de una mayor lesión de los fibroblastos que producen eritropoyetina en el córtex renal<sup>24</sup>.

La anemia es un reconocido factor de riesgo cardiovascular y de progresión de la enfermedad renal. Debe ser tratada precozmente, ya que ello puede contribuir a mejorar la situación de ángor hemodinámico, así como a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, y a mejorar la calidad de vida del diabético. Sin embargo, la reciente publicación del estudio TREAT en pacientes diabéticos con ERC cuestiona la eficacia de la corrección de la anemia con agentes estimuladores de la eritropoyesis para reducir la tasa de acontecimientos cardiovasculares<sup>25</sup>. Aunque los autores son muy estrictos en la indicación de dicho tratamiento, un reciente posicionamiento del Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología ha publicado unas recomendaciones<sup>26</sup>, entre las que se incluye utilizar agentes estimulantes de la eritropoyesis en el paciente diabético, una vez corregido el déficit férrico con hierro oral o intravenoso y siempre que la hemoglobina sea inferior a 10 g/dL, para lograr un objetivo entre 10 y 11 g/dL y no sobrepasar los 12 g/dL. En los pacientes con historia previa de ictus se recomienda no tratar con agentes estimulantes de la eritropoyesis, por presentar un incremento de acontecimientos cardiovasculares. Si se tratan, se haría excepcionalmente por anemia sintomática, y sólo como recuperación, cuando el nivel de hemoglobina fuera inferior a 9 g/dL.

### Otras alteraciones hematológicas en la nefropatía diabética

#### Complicaciones hemorrágicas y fenómenos trombóticos

Las complicaciones hemorrágicas son frecuentes en la uremia y, paradójicamente, esta diátesis hemorrágica coexiste con fenómenos trombóticos. La diátesis hemorrágica de la nefropatía diabética está asociada a disfunción plaquetaria y adhesión al endotelio vascular, anemia grave, acumulación de toxinas urémicas, aumento de la producción vascular de prostaciclina (potentes

antiagregantes) por el endotelio, e hiperparatiroidismo secundario (inhibe la agregación plaquetaria). Los fenómenos trombóticos en la ND se han asociado a la aterosclerosis acelerada presente en estos pacientes, así como a la alteración en los factores de coagulación y los factores fibrinolíticos, y a la alteración en la agregabilidad plaquetaria y en la hemorreología<sup>27</sup>. La hiperagregabilidad de los pacientes con ND está exacerbada por la hiperglucemia y por el incremento del factor de Von Willebrand en la DM<sup>27</sup>. Esta situación también influye en el incremento de la enfermedad cardiovascular. La administración de desmopresina intravenosa ha demostrado eficacia en la prevención de las complicaciones hemorrágicas de la uremia (utilizada antes de los procedimientos invasivos o las intervenciones quirúrgicas) y también en el tratamiento del sangrado urémico.

### Alteración en la respuesta inmune

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas y víricas, así como enfermedades autoinmunitarias y neoplasias. Ello se debe a un trastorno funcional de los linfocitos y de los polimorfonucleares, produciendo una inmunodeficiencia funcional. En pacientes con ND, la frecuente existencia de heridas o disrupciones de la solución de continuidad cutánea por las lesiones isquémicas en la enfermedad vascular periférica permite el paso de gérmenes, lo que hace a estos pacientes más susceptibles a infecciones cutáneas por bacterias y candidas, así como a la otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa* y mucormicosis. Los pacientes con ND también presentan más infecciones urinarias por añadirse la disfunción autónoma de la vejiga urinaria<sup>27</sup>.

### Alteraciones en el metabolismo mineral y óseo

Conforme disminuye el FG, tienen lugar una serie de alteraciones en la homeostasis del calcio y el fósforo que conducen al hiperparatiroidismo secundario. Los factores involucrados son la hipocalcemia, la hiperfosforemia, el déficit de calcitriol y el incremento del *fibroblastic growth factor* 23. Estos factores estimulan la secreción de hormona paratiroidea y provocan la hiperplasia de la paratiroides, así como osteodistrofia renal o enfermedad de alto remodelado. Este problema es diferente en el paciente con nefropatía diabética, ya que presenta con mucha frecuencia enfermedad ósea de bajo remodelado o enfermedad ósea adinámica y menor reabsorción ósea. Ello se ha asociado al efecto de la insulina y a la acumulación de productos de glicación avanzada. No obstante, esta enfermedad de bajo remodelado produce en el paciente diabético un aumento de la fragilidad ósea no predecible por medición mediante densitometría<sup>28</sup>.

### Otras consecuencias de la uremia

#### Alteraciones digestivas

Estas alteraciones son frecuentes en el paciente diabético con nefropatía. Algunas de ellas, como la gastroparesia y las alteraciones del ritmo intestinal, suponen un importante problema clínico que no siempre goza de tratamientos satisfactorios, especialmente en pacientes en terapia renal sustitutiva.



### Consideraciones prácticas

- Entre el 25 y el 40% de los pacientes diabéticos presentarán algún grado de nefropatía diabética (ND) a lo largo de su evolución. La presencia de ND es un marcador de morbimortalidad y refleja una disfunción vascular generalizada.
- Los factores que más van a influir en la progresión de la ND hasta la insuficiencia renal terminal son el control glucémico, la hipertensión arterial, la proteinuria, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo.
- La estimación de la afectación renal en el paciente diabético se basa en la determinación de albuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina y mediante la estimación del filtrado glomerular por fórmulas derivadas de la creatinina, como la del MDRD.

### Alteraciones neurológicas

La neuropatía diabética se refiere a un grupo de alteraciones que incluyen polineuropatía sensitivomotora, neuropatías focales y neuropatía autónoma. Esta última puede afectar a diferentes sistemas (gastrointestinal, cardíaco y genitourinario) y puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Algunos estudios han sugerido que la neuropatía puede tener un papel patogénico en el desarrollo de nefropatía a través de una disregulación en el control de la presión arterial<sup>27</sup>.

### Alteraciones endocrinometabólicas

La enfermedad renal causa múltiples disfunciones endocrinas debido a cambios en la actividad biológica de algunas hormonas, a la influencia en la degradación de hormonas y a la alteración en la interacción con el receptor. Ello da lugar a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y a alteraciones en las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y las hormonas sexuales<sup>29</sup>.

### Conclusiones

Todas las complicaciones presentes en el paciente con nefropatía diabética obligan a un abordaje multifactorial<sup>30</sup> que incluye, en primer lugar, la prevención de las complicaciones en el paciente diabético mediante el control de los factores de riesgo de desarrollar macroangiopatía y microangiopatía: control de la glucemia y de la HTA, reducción de la proteinuria, evitación del tabaquismo, mantenimiento del peso ideal, reducción en la ingesta de sal, utilización de un tipo u otro de antidiabéticos orales según la función renal, y evitación de la nefrotoxicidad (contrastes yodados y ciertos fármacos), así como administración de antiagregantes y estatinas. Dicha estrategia incluye la detección precoz de la ND mediante la determinación de albuminuria (cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina) y con la estimación del FG mediante fórmulas derivadas de la creatinina (MDRD o Cockcroft-Gault, preferiblemente la primera).

Se ha de destacar que, en el paciente diabético, al ser las lipoproteínas más aterógenas, los límites aceptables deben estar por debajo de los marcados para la población no diabética. Estudios en pacientes en diálisis, como el 4-D con atorvastatina<sup>31</sup> o el AU-RORA con rosuvastatina<sup>32</sup>, no han podido mostrar una reducción de la morbimortalidad global ni cardiovascular en estos pacientes. No obstante, recientemente se ha publicado un análisis secundario del estudio JUPITER en el que se demuestra que, en pacientes con ERC (FG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y cLDL <130 mg/dL, la administración de rosuvastatina se asocia a una mayor prevención de los acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad en comparación con placebo<sup>33</sup>. La falta de respuesta en pacientes en hemodiálisis puede estar asociada a un tratamiento demasiado tardío y a que los efectos antiinflamatorios de las estatinas puedan contrarrestarse por el moderado grado de inflamación en estos pacientes en hemodiálisis. Quizás ésa sea la razón por la que un estudio reciente con rosuvastatina ha conseguido una prevención de los acontecimientos cardiovasculares, ya que se trataron pacientes con estadios de ERC más precoces. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses por parte de los autores.

### Bibliografía

1. McKinlay J, Marceasu L. US public health and the 21<sup>st</sup> century: diabetes mellitus. *Lancet*. 2000;356:757-61.
2. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int*. 2000;58:302-11.
3. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*. 2006;69:2057-63.
4. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*. 2006;185:140-4.
5. Informe de Diálisis y Trasplante 2006. Registros autonómicos de enfermos renales. Available on: [http://www.senetro.org/modules/webstructure/files/presentacion\\_registro\\_enfermos\\_renales\\_2006.pdf?check\\_idfile=2922](http://www.senetro.org/modules/webstructure/files/presentacion_registro_enfermos_renales_2006.pdf?check_idfile=2922)
6. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2644-8.
7. Keith D, Nichols GA, Gullion CM, Betz JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164:659-63.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
9. De Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2100-5.
10. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
12. Gorris JL, Pallardo LM, Beltrán S. Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2008;55 Suppl 2:83-91.
13. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Holtenberg NK. The AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.

15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. RENAAL study investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
16. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; Oct 10. [Epub ahead of print]
17. Krolewsky AS, Warran JH. Epidemiología de las complicaciones tardías de la diabetes. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 14<sup>th</sup> ed. West Sussex (England): Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 795-808.
18. D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type-2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 2004;27:234-40.
19. Shaw KM. Macrovascular disease in diabetes. In: Shaw KM, ed. *Diabetic Complications*. West Sussex (England): John Wiley & Sons, 1996; 179-205.
20. Hernández D, Lorenzo V. Hipertensión arterial, dislipemia y complicaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica. In: Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayús JC, eds. *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante*. Madrid: Harcourt Brace, 1998; 623-50.
21. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int*. 1994;46:482-8.
22. Lush DJ, King JA, Fray JC. Pathophysiology of low renin syndromes: sites of renal secretory impairment and prorenin overexpression. *Kidney Int*. 1993;43:983-90.
23. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:204-10.
24. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24:495-9.
25. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al. TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
26. De Francisco ALM, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz JL, López-Gómez JM, et al. Corrección de la anemia en pacientes diabéticos con ERC sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT. *Nefrología*. 2010;30:15-20.
27. Ratz I, Wexler I. Extrarenal complications of the type 2 diabetic patient with diabetic nephropathy. In: Shaw KM, ed. *Diabetic Complications*. West Sussex (England): John Wiley & Sons, 1996; 159-94.
28. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int*. 1993;44:159-64.
29. Caravaca F. Alteraciones endocrinas en la uremia. In: Avedaño H, ed. *Nefrología Clínica*, 3<sup>th</sup> ed. Madrid: Panamericana, 2009; 843-9.
30. Gaede P, Lund-Andersen H, Parvig HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention in type-2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
31. Wanner C, Krane V, Olschewski M, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
32. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Höldaas H, Bannister K, Beutler J, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
33. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention –an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1266-73.