



Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal

A. Martínez Castelao*, F. de Álvaro** y J. L. Górriz***

Servicios de Nefrología. *Hospital Príncipes de España, CS Universitaria Bellvitge (CSUB). Hospitalet de Llobregat. Barcelona. **Hospital Universitario La Paz. Madrid. ***Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una de las más severas complicaciones de la diabetes mellitus (DM). El paciente diabético presenta riesgo elevado de afectación renal, que generalmente es debido a la presencia de ND, entendiéndose como tal la afectación renal en el paciente diagnosticado de DM, con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Esa afectación se acompañará de hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es frecuente, pero su ausencia no excluye la existencia de ND, más aún en el caso de la diabetes tipo 2.

Se calculaba hace pocos años que un 25 a 40% de los diabéticos tipo 1 y un 15 a 25% de los diabéticos tipo 2, desarrollaban a lo largo de su evolución ND. Esas previsiones están siendo desbordadas en la actualidad, de tal manera que se estima globalmente que un tercio de los pacientes diabéticos padecerán una ND. Las previsiones de un comportamiento diferente entre la DM tipo 1 y tipo 2 en cuanto a la evolución hacia la nefropatía establecida se están igualando y hay evidencias suficientes en la literatura que muestran una incidencia similar de enfermedad renal entre los dos grupos¹. En otras palabras, hasta hace poco tiempo se constataba que los diabéticos tipo 1 sufrían con mayor frecuencia ND que los tipo 2, y hoy día esa tendencia se está igualando. El Estudio Fármaco-económico sobre Nefropatía Diabética en España, establecía unas previsiones para el año 2000 de 3.269 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), de los que 539 son diabéticos, y evaluaban en 25724 el número de pacientes con ND. Esas mismas cifras, extrapoladas al año 2.009, se transfor-

marían en 5.072, 837 y 39.906, respectivamente². Estamos pues ante una enfermedad que adquiere una enorme repercusión social, con un coste económico muy elevado, que se calcula actualmente en más de 1.800 millones de dólares en EE.UU. y más de 800 millones de dólares en Europa, datos que solamente hacen referencia al coste de la diálisis. El citado Informe Fármaco-económico señala unos costes cifrados para el año 2000 en España de más de 35.000 millones de pesetas/año.

Para tratar de mejorar la calidad de vida del paciente diabético y retrasar el inicio de la nefropatía, todos los intentos hechos hasta la actualidad se basan en la necesidad de establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precoces posibles. Todo lo que no se haga en las fases iniciales de la evolución de la nefropatía será infructuoso conforme la enfermedad avanza³. La historia natural de la ND se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones estructurales que implican cambios funcionales hasta la IRCT, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de la microalbuminuria y proteinuria. Sin embargo, dicha historia puede ser más compleja, dado que el proceso puede detenerse en un estadio determinado, regresar bajo intervención muy precoz, progresar rápidamente tras períodos relativamente largos de estabilidad, o finalizar por muerte precoz del paciente, generalmente de causa cardiovascular.

Por otra parte, la historia natural de la ND en la DM tipo 1 no es exactamente superponible a la de la DM tipo 2. Los estadios clásicos descritos por Mogensen y cols.⁸ —estadio I, hipertrofia renal e hiperfiltración; II, lesiones renales sin signos clínicos; III, nefropatía incipiente; IV, ND establecida; y V, IRCT— pueden no cumplirse en el diabético tipo 2. En este paciente podemos incluso diagnosticar la DM a través de la presencia de HTA. Un 5% de pacientes con DM tipo 2 presentan ya proteinuria en el momento del diagnóstico de la diabetes, porcentaje que asciende al 25% cuando el seguimiento es superior a 25 años de evolución. No obstante, en diabéticos tipo 2 no es infrecuente encontrar la ND en fase avanzada, incluso con IRC severa.

Correspondencia: Dr. A. Martínez Castelao
Hospital Príncipes de España. CSUB
Feixa Llarga, s/n.
08907 Hospitalet de Llobregat
Universidad Barcelona
E-mail: 9349amc@comb.es

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO EN FASE DE NEFROPATÍA ESTABLECIDA

El signo clínico que marca el inicio el estadio de ND establecida es la presencia de proteinuria, que se hará persistente. En esta fase, el filtrado glomerular (FG), que inicialmente se había elevado, desciende progresiva e inexorablemente. Una vez establecida la nefropatía, continúa la caída del FG con un promedio de 10 ml/min/año en la DM tipo 1. Un 75% de pacientes desarrollará en los próximos 10 años IRCT. Esa progresión quizá sea inferior en el paciente con DM tipo 2, aunque la proteinuria persistente es un potente factor de predicción de IRCT.

Una vez instaurada la ND es muy difícil frenar su evolución. Es muy importante tratar adecuadamente todos los aspectos clínicos que implican posibles complicaciones en la evolución de la DM, pues aunque quizá no logremos frenar dicha evolución, sí podemos intentar, a través de un correcto tratamiento, que el diabético pueda llegar a la etapa de la terapia sustitutiva renal (TSR) con la menor afectación posible. Cuatro aspectos fundamentales han de ser evaluados en el paciente diabético con ND establecida: velocidad de progresión de la ND; diferencia entre IRC, insuficiencia renal aguda (IRA) inicial o IRA sobre una IRC previa; descartar la existencia de otras nefropatías distintas de la diabética; y estudio de las complicaciones micro y macrovasculares.

Velocidad de progresión de la ND

La progresión de la nefropatía en el diabético puede ser infravalorada si nos atenemos sólo al aclaramiento de creatinina (Clcr). El Clcr puede subestimar el grado de insuficiencia renal (IR) por recogida inadecuada de la orina de 24 horas, por una falsa medición de la creatinina urinaria enmascarada por infección urinaria o por la eliminación de fármacos, o sencillamente por la desnutrición y consiguiente disminución de la masa muscular, frecuente en estos pacientes al llegar a la fase de IR. Hemos de tener presente que el paciente diabético puede requerir diálisis mucho antes que el no diabético, con niveles de creatinina de 3 a 5 mg/dl. Por ello, en este tipo de paciente el cálculo del FG por medios isotópicos o aplicando fórmulas adecuadas —Cockcroft y Gaul, por ejemplo— ayuda a estimar el FG con mayor aproximación a la realidad.

Diferenciar entre IRA e IRC

En el paciente diabético son mayores los factores de riesgo de IRA que en el no diabético. No es in-

frecuente la producción de nefrotoxicidad derivada del uso de contrastes yodados en el diagnóstico de complicaciones diabéticas, o por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglucósidos, diuréticos distales o los mismos inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II). La presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias, son asimismo factores de riesgo de IRA. Este fracaso renal agudo puede sobreañadirse a la IR preexistente o producirse *de novo*, siendo entonces necesario conocer el pronóstico de la IRA para evaluar la posible recuperación de la función renal previa del paciente.

Algunas medidas pueden reducir el riesgo de nefrotoxicidad en estos pacientes: la aplicación de contrastes no iónicos, hidratación adecuada antes de una exploración radiológica con contraste o intervención quirúrgica, o la administración de dopamina a dosis diurética (1 a 2 µg/kg/min) ante una angiografía o coronariografía, o incluso la adición de calcioantagonistas.

Detección de otras nefropatías no diabéticas

La existencia de nefropatías glomerulares diferentes de la ND es un hecho no infrecuente, que oscila desde el 18% hasta el 65% según los diversos autores, y que se encuentra relativamente con mayor frecuencia en la DM tipo 2⁹. Por ello, conviene insistir en algunos signos que deben obligarnos a descartar una nefropatía glomerular de otro origen: persistencia de microhematuria, progresión de la proteinuria de una forma acelerada no propia de la evolución de la ND, presentación aguda o progresión de la IR que pueden sugerir, por ejemplo, la existencia de una proliferación extracapilar, existencia de alteraciones inmunológicas, ausencia de retinopatía diabética en exámenes repetidos de fondo de ojo. En un estudio practicado en 71 pacientes diabéticos tipo 2 a los que practicamos biopsia renal por algunos «signos discordantes» como los descritos más arriba, hemos detectado un 65% de nefropatías no diabéticas: nefropatía membranosa, nefropatía IgA, Schönlein-Henoch o amiloidosis. De estos pacientes, 8 (11,3%) presentaban microhematuria persistente y 6 (8,5%) no presentaban retinopatía diabética⁶. No obstante, en la diabetes tipo 2 hemos podido constatar la existencia de ND típica incluso en ausencia de retinopatía diabética.

Además de otras nefropatías glomerulares, en el diabético hemos de descartar: la producción de embolismos de colesterol, que pueden provocar IRA, la existencia de necrosis papilar, la presencia de in-

fecciones urinarias, que incrementan la tasa de proteinuria en no pocos casos, o de pielonefritis aguda, prostatitis, abscesos prostáticos y/o renales, o de sepsis de otro origen, todas ellas potenciales causas de deterioro de la función renal.

Valoración de la micro y macroangiopatía diabética

No debemos olvidar que la DM es una patología sistémica, y como tal son múltiples los órganos que pueden verse afectados en el seno de esta enfermedad, aunque existen territorios de la economía cuya afectación es más frecuente y relevante.

Retinopatía

Numerosos trabajos de la literatura avalan el paralelismo entre la evolución de la ND y de la retinopatía diabética. El buen control metabólico y de la presión arterial (PA) contribuyen a frenar la evolución de la retinopatía. La existencia de maculopatía diabética, glaucoma o cataratas, o la necesidad de fotocoagulación, hace recomendable vigilar un mínimo de dos veces al año la evolución oftalmológica de nuestros pacientes, para intentar frenar la evolución hacia la amaurosis.

Cardiopatía y vasculopatía

La complicación vascular más frecuente del diabético es la cardiopatía isquémica. Está bien documentada en la literatura la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en ambos tipos de diabetes. La enfermedad de las arterias coronarias es casi siete veces más frecuente en el diabético que en el no diabético. Haffner y cols.⁷ estudian la incidencia de IAM entre 1.373 pacientes no diabéticos y 1.059 diabéticos y encuentran que el riesgo de IAM es tan alto entre los diabéticos sin IAM previo como en los no diabéticos con IAM previo. La incidencia de IAM en los no diabéticos con IAM previo fue de 18,8% y sin IAM previo de 3,5%. Esas mismas cifras en los diabéticos se convierten en 45% y 20%, respectivamente. Por otra parte no es infrecuente la producción de infartos silentes, infarto no Q o de arritmias y muerte súbita por esta causa.

El diabético presenta hipertrofia ventricular y disfunción diastólica, a las que contribuyen tanto la HTA como la propia miocardiopatía metabólica. Por ello, la insuficiencia cardíaca es más frecuente en esta población, siendo una de las causas más fre-

cuentes de adelanto en el inicio de diálisis con respecto a los pacientes no diabéticos.

El control electrocardiográfico o ecocardiográfico ha de ser frecuente. La exploración mediante talio de esfuerzo puede aportar información del estado coronario del paciente, antes de recurrir a la angiografía o coronariografía, para evitar la nefrotoxicidad del contraste, si no es estrictamente obligado. En muchas ocasiones nuestros pacientes con ND se verán sometidos a derivaciones arteriales, o dilatación transluminal coronaria acompañada de la colocación de prótesis tipo *stent* para solventar estenosis coronarias o vasculares periféricas. Por otra parte, la enfermedad vascular periférica condiciona un alto grado de amputaciones.

Neuropatía sensitivo-motora

Las manifestaciones de la neuropatía son múltiples: pérdida de la sensación álgica o de diferenciación de la temperatura, producción de dolor lacerante nocturno, pérdida de sensibilidad distal en extremidades superiores e inferiores, atrofia y paresia muscular de las extremidades inferiores o isquemia monomélica amiotrófica. Es conveniente la práctica de electromiografías para evaluar la intensidad de la neuropatía. Dicha exploración puede ser útil para decidir cuál es la mejor extremidad en orden a practicar una posible fístula arteriovenosa para la hemodiálisis, si el paciente es posible candidato a esta técnica de TSR.

Neuropatía autonómica

Las posibles manifestaciones pueden consistir en pérdida del ritmo del pulso y de la taquicardia refleja, ortostatismo (muy frecuente en el paciente diabético, lo que obliga a vigilar el tipo de medicación hipotensora administrada), alteraciones digestivas como gastroparesia y episodios alternantes de diarrea y estreñimiento, vejiga neurógena con episodios de retención aguda de orina, disfunción eréctil e impotencia, neuropatía periférica, parestesias, pie diabético y neuropatía articular de Charcot.

La vigilancia del pie del diabético debe implicar una exploración detenida en las visitas de control de estos pacientes. Es una afección muy frecuente que puede manifestarse como trastornos secundarios a la neuropatía o a la isquemia. Los trastornos por neuropatía suelen caracterizarse por pérdida de sensibilidad al dolor, calor, enrojecimiento, pulsos presentes, deterioro de la sensibilidad, úlceras metatarsianas y necrosis en la parte inferior de los dedos.

Por su parte, los trastornos por isquemia producen frialdad, livideces, claudicación intermitente, atenuación o ausencia de pulsos periféricos y necrosis distales, sin existir alteración de la sensibilidad.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CAMBIOS CLÍNICOS COMO CONSECUENCIA DE LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La existencia de una creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dl en los hombres o de 1,3 mg/dl en las mujeres define la fase de IR. Durante esta fase los objetivos deben ir encaminados a enlentecer, en la medida de lo posible, la progresión de la IR, prevenir el resto de complicaciones de la DM y preparar al paciente para el TSR. Es deseable el seguimiento conjunto del paciente por el endocrinólogo, el nefrólogo y el médico de asistencia primaria, para coordinar las múltiples acciones que han de emprenderse y facilitar el cumplimiento terapéutico del paciente. Las recomendaciones a aplicar son las mismas que para los pacientes en la fase precoz de la ND, según señala el Documento de Consenso Español³.

Modificaciones metabólicas. Implicaciones dietéticas

El estricto control metabólico, del que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un buen índice, es fundamental para detener la evolución de la nefropatía y la retinopatía en las fases iniciales, además de mejorar el estado nutricional, la resistencia a las infecciones y el riesgo de hipoglucemia brusca⁸. El mal control de la glucemia es un factor de predicción de mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad posterior en diálisis.

La insulina es una hormona en cuyo metabolismo intervienen el riñón (30-40%) y el hígado (60%)⁹. La hipoglucemia es un hecho frecuente en la ND en presencia de IR. Sus causas pueden depender de varios factores: 1) ingesta calórica inadecuada (ayuno prolongado, malnutrición crónica, insuficiencia cardíaca asociada, neoplasia), 2) disminución de la liberación hepática de glucosa (alcohol, antidiabéticos orales, betabloqueantes), 3) la propia insuficiencia renal, con reducción en la liberación renal de glucosa, y 4) aumento de los requerimientos periféricos de glucosa (insulina, infecciones, sepsis).

La vida media de la insulina, tanto endógena como exógena, está prolongada en la IR, y las necesidades de la hormona suelen ir disminuyendo conforme aumenta la severidad del fracaso renal⁹.

Por otro lado, existe una clara interrelación entre hipercaliemia, hiperinsulinemia e hipoglucemia, ya que la insulina ayuda a modular el nivel de potasio. La disminución de la neoglucogénesis renal en la IR es un factor que contribuye a la hipoglucemia.

Las drogas son la segunda causa en importancia de hipoglucemia en el diabético con IR: insulina, sulfonilureas, betabloqueantes no selectivos, salicilatos, acetaminofeno, propoxifeno, fenilbutazona, quinina, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinidina, disopiramida o warfarina, son algunos de los fármacos que inducen hipoglucemia en el diabético. Los hipoglucemiantes orales deben ser, por este motivo, contraindicados en el diabético con función renal disminuida, especialmente biguanidas y derivados sulfonados.

La dieta es otro elemento importante de control en estas fases de la ND. En modelos experimentales se ha demostrado que una dieta rica en proteínas acelera el deterioro de la función renal, aumentando el flujo plasmático renal y acelerando la esclerosis glomerular. Zeller y cols.¹⁰ han demostrado en 35 pacientes con DM tipo 1 y ND mediante la medición del FG por aclaramiento de iothalamato que una dieta de bajo contenido en proteínas (0,6 g/kg/día) y en fósforo (1.000 mg/día) enlentece el deterioro de la función renal. Este tipo de dieta no provocó una mayor incidencia de infecciones, efectos nocivos sobre la glucemia, hiperlipidemia o retinopatía.

Parece pues demostrado que la restricción proteica es necesaria para frenar la aceleración hacia la ND. Pero conforme avanza la IR, la dieta ha de ser adecuadamente balanceada para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo sin acelerar más aún la IR por la posible hiperfiltración glomerular conforme se reduce el número de nefronas funcionantes. Por ello, debe ajustarse la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg/día, con un aporte total de carbohidratos del 60 al 65%, restricción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en el diabético tipo 2.

Tratamiento de la proteinuria y del síndrome nefrótico

La acentuación de la proteinuria hace frecuente que en los estadios avanzados de la nefropatía, pero a veces incluso cuando el FG aún no está muy deteriorado, aquélla alcance un rango nefrótico. En nuestra experiencia, es más frecuente la existencia de proteinuria igual o superior a 3 g/día, manteniendo durante tiempo la cifra de proteínas totales y albúmina en límites considerados dentro de la nor-

malidad, que el desarrollo de un síndrome nefrótico clínico y bioquímico. Este se presenta en el 35% de nuestros pacientes con ND y diabetes tipo 1 y en el 19% de pacientes con ND y diabetes tipo 2.

Poco más puede hacerse cuando la administración precoz de un IECA o de un ARA II, el tratamiento en fases iniciales con antiagregantes plaquetarios y todas las medidas profilácticas precoces no han podido evitar el desarrollo de la ND establecida. Así, el mantenimiento de los IECA o ARA II, que ha de ser vigilado para evitar la acentuación en la elevación de urea, creatinina y potasio, la adición de un fármaco hipolipemiante u otros fármacos no logran ya en este estadio mejorar el síndrome nefrótico.

La administración de IECA o ARA II ha demostrado efectos beneficiosos sobre la progresión del deterioro de la función renal y de la proteinuria en el paciente diabético. Sin embargo, en determinadas circunstancias puede acompañarse de efectos adversos como deterioro de la función renal e hiperpotasemia. El deterioro de la función renal puede producirse en todas aquellas situaciones en las que exista baja perfusión intrarrenal, circunstancia en la que el FG es mantenido en gran parte por el aumento de la resistencia arteriolar eferente, inducida por la angiotensina II. De esta forma, todas las situaciones que favorezcan la baja presión de perfusión renal son factores de riesgo de deterioro de la función renal tras la administración de dichos fármacos. Entre ellas podemos citar el tratamiento diurético intenso, la deplección hidrosalina, la hiponatremia, las dietas excesivamente hiposódicas, los estados edematosos con hiperaldosteronismo secundario, la disminución del gasto cardíaco, la hipotensión arterial, la nefropatía isquémica (estenosis de arteria renal bilateral y nefroangioesclerosis hipertensiva) y la IR moderada o avanzada (creatinina superior a 2,5 mg/dl o Clcr menor de 25 ml/min). En estos pacientes, cuando proceda administrar o mantener un IECA o ARA II es conveniente iniciar el tratamiento a dosis bajas y controlar la función renal y el ionograma a la semana de su inicio, manteniendo esos controles periódicamente. Respecto a la hiperpotasemia, son varios los factores involucrados en su aparición, entre ellos la IR preexistente, la presencia de hipoaldosteronismo hiporreninémico, frecuente en el paciente diabético, el elevado contenido de potasio en la dieta y la administración concomitante de diuréticos distales, AINE, IECA, ARA II o betabloqueantes. Evidentemente, el riesgo es aún mayor cuando se asocian varias de las anteriores circunstancias. Por todo ello, la administración de fármacos que teóricamente aportan beneficios en el paciente con ND debe realizarse con extrema precaución en determinadas circunstancias.

Hipertensión arterial

La HTA es más frecuente en el paciente diabético, aproximadamente el doble que en la población no diabética (33% vs 15%). Diabetes e HTA comparten similares factores de riesgo vascular, como son la obesidad y la resistencia a la insulina.

Existe suficiente evidencia sobre el papel que la HTA ejerce sobre las complicaciones micro y macrovasculares en el diabético. La enfermedad de las arterias coronarias, por ejemplo, es 15 veces más frecuente en el diabético hipertenso que en el no hipertenso y 15 veces más frecuente en el diabético con ND. La enfermedad cerebrovascular es de 2 a 6 veces más frecuente en el diabético hipertenso que en el normotenso. Igualmente sucede con la enfermedad vascular periférica.

En el diabético tipo 1 la HTA suele ser una manifestación posterior al desarrollo de la microalbuminuria y su aparición es un signo clínico de mal pronóstico, en cuanto que es un marcador de la evolución hacia la ND. Una vez desarrollada la microalbuminuria, HTA y progresión de la proteinuria parecen íntimamente relacionadas en ambos tipos de diabetes. La HTA es un factor de predicción de progresión de la nefropatía en la DM tipo 1, de tal manera que la reducción de la PA disminuye la microalbuminuria. La velocidad de descenso del FG puede ser aminorada en un 50 ó 60%, pero no detenida. En las fases avanzadas de la nefropatía más del 50% de pacientes diabéticos tipo 1 desarrollan HTA, habiéndose descrito una correlación positiva entre la HTA sistólica y la velocidad de deterioro de la función renal. También la HTA diastólica es un factor de progresión de la nefropatía, hecho mejor constatado en la DM tipo 2. Schrier y cols. han demostrado en el ABCD Trial que el descenso de la PA diastólica puede frenar la evolución de la ND en diabéticos tipo 2¹¹.

El factor genético juega un papel importante en el desarrollo de HTA y nefropatía, siendo el antecedente familiar de HTA un factor de predicción. Este hecho podría señalar una susceptibilidad renal a la HTA genéticamente determinada. Las alteraciones de la bomba sodio-litio juegan un papel fundamental en la regulación del pH intracelular y del volumen celular, así como varios factores de crecimiento, incluyendo la insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF I). El aumento de actividad de la bomba incrementa la reabsorción tubular de sodio, contribuyendo a la hipertrofia tubular, expansión de volumen e HTA. A nivel vascular causa hiperplasia de las células endoteliales, estrechamiento del diámetro luminal de las arteriolas e incremento de las resistencias periféricas. Finalmen-

te, ésta puede contribuir a la aparición de hipertrofia cardíaca.

En el diabético tipo 2, la HTA puede preceder al diagnóstico de la ND e incluso al diagnóstico de la diabetes, siendo relativamente frecuente su detección al estudiar la HTA en el paciente añoso. Por ello, puede decirse que prácticamente el 100% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan HTA. Sin embargo, es necesario tener en cuenta otras causas de HTA no directamente ligadas a la diabetes: a) vasculo-renal, en relación con estenosis ateromatosa de las arterias renales, b) secundaria a nefropatía isquémica, que muchas veces pasa desapercibida o no se diagnostica adecuadamente, c) HTA sistólica aislada, d) HTA por retención de agua y sodio, y e) HTA secundaria a otras causas, como la enfermedad de Cushing o el feocromocitoma.

Recientemente se ha descrito una suma de anomalías metabólicas y factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, obesidad, hipertrigliceridemia e HTA) dentro de lo que se ha denominado el «síndrome X». La resistencia a la insulina parece que puede estar determinada genéticamente, siendo un factor ligado al desarrollo de ND y a eventos cardiovasculares. El buen control de la HTA en estos pacientes es difícil de alcanzar, requiriendo en no pocos casos asociaciones de varios fármacos hipotensores. Parving ha estudiado prospectivamente 45 pacientes con DM tipo 1 y ND tratados con una, dos o tres drogas hipotensoras y seguidos durante un mínimo de 10 años. La mortalidad a los 10 años del diagnóstico de la nefropatía fue del 18% (8% a 32%) comparada con la referida en estudios previos que oscilaba entre un 50% y un 70%^{11,12}.

Los cambios en la hemodinámica intrarrenal y en el metabolismo del mesangio determinan el efecto de las drogas hipotensoras sobre la función renal. El efecto de los IECA está bien establecido en el caso de pacientes diabéticos con microalbuminuria y de pacientes con proteinuria. El estudio cooperativo americano publicado por Lewis y cols.¹³ sobre el efecto del captopril en 409 diabéticos tipo 1 con una duración de la diabetes de al menos 7 años, ha mostrado el enlentecimiento de la progresión hacia la IRC terminal. En dicho estudio, la creatinina sérica tardaba dos veces más en duplicarse en los pacientes tratados con captopril que en los que recibían placebo.

Weidmann y cols.¹⁴ han efectuado una comparación de los diferentes estudios según utilizaran terapia convencional, IECA o calcioantagonistas. La terapia convencional (betabloqueante y/o diurético), disminuye la PA media (PAM) un 10% y la proteinuria un 17%. La reducción de la proteinuria de-

pende del descenso de la PA sistémica y parece ser discretamente antagonizada por efectos moduladores intrarrenales. Numerosos estudios implican a los IECA en el tratamiento de la ND, con o sin HTA. En los 36 estudios analizados por Weidmann, el descenso de la PAM alcanzó el 15% y el descenso de la proteinuria el 52%. Los cambios en la proteinuria se correlacionaban con la disminución de la PA. No obstante, el efecto antiproteinúrico de los IECA se explica a través de su efecto sobre la hemodinámica intrarrenal, disminuyendo la proteinuria un 29% incluso en ausencia de descenso de la PAM. Los estudios realizados con diversos calcioantagonistas (nifedipino, nitrendipino, diltiazem, verapamil, isradipino, nicardipino) muestran un descenso de la PAM del 13% y de la proteinuria en un 4%. Los cambios en la proteinuria no se correlacionan con el descenso en la PAM.

Los trabajos más recientes —HOT¹⁵, UKPDS¹⁶, HOPE y MICROHOPE¹⁷, y otros muchos— insisten en que el control de la HTA es fundamental para frenar la progresión de la ND. El estudio UKPDS ha demostrado que en diabéticos tipo 2 el estricto control de la PA disminuye el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, así como el riesgo de muerte¹⁶. El estudio HOT, que incluye 1.500 pacientes diabéticos, muestra cómo se reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad cuando se optimiza la reducción de la PA sistólica y diastólica¹⁵. Todos los estudios coinciden en la importancia de controlar las cifras de PA en el diabético por debajo de 130/85 mm Hg. La PA ideal debe situarse por debajo de 120/75 mm Hg.

Un instrumento adecuado para el control de la PA, especialmente en el paciente diabético, es la Monitorización Continua de la Presión Arterial durante 24 horas (MAPA). No solamente tiene valor para discriminar falsas mediciones de la PA (fenómeno de bata blanca) y conocer el ritmo nocturno de la misma, sino que además tiene valor predictivo en los pacientes diabéticos tipo 1 que pueden desarrollar ND dada la pérdida de la caída nocturna fisiológica de la PA en estos pacientes (patrón *non dipper*).

Dislipemia y Obesidad. Tratamiento hipolipemiante

La obesidad se asocia con frecuencia a la DM tipo 1 y muy especialmente con la tipo 2. El patrón habitual de la dislipemia que acompaña a la DM tipo 2 difiere del observado en la tipo 1 en la mayor frecuencia de hipertrigliceridemia¹⁸.

Dislipemia en la diabetes tipo 1

Las lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) pueden ser normales, así como las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El grado de control de la glucemia es importante para determinar la composición de las lipoproteínas del suero. El colesterol cae hasta un 2% y los triglicéridos hasta un 8% por cada punto porcentual de descenso de la Hb glicosilada. El diabético tipo 1 presenta un elevado cociente colesterol libre/lecitina, anomalía que puede hacer perder a las partículas HDL su capacidad de remodelaje del transporte reverso del colesterol, y que dará origen a la presencia de partículas LDL anómalas. Puede existir un aumento de los triglicéridos y se produce un exceso de apolipoproteína B, C y E que condiciona alteraciones en el remodelaje de las partículas lipídicas. Puede observarse un incremento del colesterol libre en las VLDL, y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se acumulan en los macrófagos. Cuando la ND está establecida aumenta en algunos pacientes la concentración de lipoproteína(a) [Lp(a)].

Dislipemia en el diabético tipo 2

Es frecuente la hipertrigliceridemia con descenso del colesterol HDL. Aumenta la secreción hepática de VLDL y el aclaramiento de quilomicrones y VLDL disminuye. Por ello se elevan las lipoproteínas ricas en triglicéridos, sobre todo las VLDL. Las partículas de LDL se hacen más aterogénicas, densas y pequeñas, siendo más susceptibles a la glicación —estrés carbonilo— y oxidación. Estos hechos hacen que las lipoproteínas en la diabetes sean más aterogénicas, fenómeno que sin duda está en relación con las complicaciones cardiovasculares en esta patología. El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ha mostrado que el riesgo cardiovascular está aumentado de 2 a 4 veces en el diabético con respecto al no diabético, y esos mismos hechos han sido corroborados en la literatura por numerosos autores¹⁹. En las poblaciones de alto riesgo, como los diabéticos, deben extremarse las medidas dietéticas. La dieta específica en la DM debe complementarse con la restricción de grasas saturadas. Es prudente reducir el aporte de grasas a un 30% del total calórico, fundamentalmente a base de ácidos grasos mono y poliinsaturados, no debiendo las grasas saturadas representar más de un tercio de este porcentaje. En el diabético tipo 2 una restricción severa de grasas puede producir efectos adversos sobre el perfil lipídico, por lo que se aconseja una dieta baja en hidratos de carbono pero enriquecida con monoinsaturados. Nuestra dieta medi-

terránea es cada vez más apreciada en este sentido. No obstante, hemos de mantener la restricción de frutas y verduras frescas propias de una situación de IR, de cara al control del potasio. Los niveles séricos de las diferentes fracciones lipídicas aconsejados en el paciente diabético se muestran en la tabla I.

Respecto al tratamiento hipolipemiente farmacológico, en las tablas II y III se muestran los fármacos más adecuados. No debe olvidarse que, en presencia de IR moderada-severa, los derivados del ácido fíbrico están contraindicados, por el riesgo de rabdomiolisis y deterioro de la función renal.

Es evidente que los aspectos dietético y farmacológico deben ser complementados con modificaciones del estilo de vida, con abandono del tabaco y la práctica de ejercicio moderado.

Tabla I. Niveles lipídicos aconsejables en el paciente diabético

	mmol/l	mg/dl
Colesterol total	< 5,2	< 200
Triglicéridos	< 1,7	< 150
Col-HDL	> 1,1	> 42
Col-LDL	< 3,4	< 135

Tabla II. Fármacos hipolipemiantes en la nefropatía diabética

Derivados del ácido fíbrico*	Gemfibrocil	900 mg/día
	Bezafibrato	dosis reducida
	Fenofibrato	dosis reducida
Estatinas	Lovastatina	20-40 mg/d
	Sinvastatina	10-20 mg/d
	Pravastatina	20-40 mg/d
	Fluvastatina	20-40 mg/d
	Atorvastatina	10-20 mg/d
	Cerivastatina	0,2-0,4 mg/d
Ac nicotínico	Acipimox	250 m/x3/d
Aceite pescado		6-12 cáps/d

* Evitar con creatinina > 3 mg/dl.

Tabla III. Elección de fármaco en el tratamiento de la dislipemia diabética

Hipercolesterolemia aislada	Estatina
Hiperlipidemia mixta:	
Si hipercolesterolemia predominante	Estatina
Si hipertrigliceridemia predominante	Fibrato*
Hipertrigliceridemia	Fibrato*
	Atorvastatina-Cerivastatina
	Combinación fibrato-estatina*

*Evitar si creatinina > 3 mg/dl.

Osteodistrofia renal. Enfermedad ósea adinámica. Hiperparatiroidismo secundario

La insulina estimula la síntesis de colágeno tipo I, favoreciendo la síntesis de proteínas óseas. Por tanto, la insulinopenia se acompaña de una menor formación ósea. La osteopenia que acompaña a la DM tipo 1 se conoce desde la descripción inicial de Albright y Reifenshein, y se atribuyó a una insuficiente aposición de hueso nuevo en la superficie endostial durante el período de crecimiento. Existe controversia sobre si el mejor control de la glucemia mejora la osteopenia.

La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por un bajo volumen trabecular, con volumen osteoide normal o adelgazado y un hueso en reposo sin actividad osteoblástica ni osteoclástica, con ausencia de mineralización. El aumento de la reabsorción ósea se correlaciona con disminución en los niveles sanguíneos de osteocalcina y con niveles de calcitonina ligeramente elevados. No obstante, no todos los autores coinciden en estos datos. Es un tipo de osteodistrofia que aparece con mayor frecuencia en diabéticos ancianos y en pacientes en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA). Se acompaña de niveles bajos de hormona paratiroidea y tendencia hipercalcemiante después de la administración de vitamina D. En algunos casos se asocia a la presencia de aluminio.

En la diabetes tipo 2 puede existir osteopenia, pero también se ha observado masa ósea normal o incluso aumentada. El nivel de osteocalcina suele estar disminuido en pacientes con función renal normal, lo que se asociaría a osteopenia con bajo recambio óseo. Algunos autores señalan la menor incidencia de hiperparatiroidismo secundario y de necrosis aséptica post- trasplante en los pacientes urémicos diabéticos²⁰.

La administración de carbonato o acetato cálcico puede contribuir a frenar el hiperparatiroidismo y, además, al inhibir la amoniogénesis, al enlentecimiento del desarrollo de la insuficiencia renal, frenando la activación de la vía alterna del complemento. Se aconseja evitar los compuestos de aluminio como quelantes del fósforo, así como provocar un excesivo freno en la secreción de hormona paratiroidea.

Anemia

La anemia presente en la fase de IR moderada no reviste características especiales en el diabético y debe tratarse como en el resto de pacientes con IRC. La vigilancia del estado metabólico en cuanto al hie-

rro, y por tanto de los niveles de ferritina y transferrina, es similar a la que observamos en el paciente no diabético.

La presencia de hiperhomocisteinemia en el contexto de la IR debe hacernos valorar el tratamiento con ácido fólico, así como vigilar posibles déficits de vitamina B₁₂. La hiperhomocisteinemia es un reconocido factor de riesgo cardiovascular que cobra especial valor en el paciente diabético en función de su ya incrementado riesgo cardiovascular.

La posibilidad de terapia con eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo) antes del inicio de diálisis, ha abierto una nueva perspectiva en la terapéutica de la anemia en la fase predialítica. Se evitan así las transfusiones de sangre y se reduce la posibilidad de transmisión de hepatitis y de sensibilización anti-HLA de cara a un posible trasplante renopancreático, a la vez que se mejora la hemodinamia del paciente. Dada la frecuencia de cardiopatía isquémica en el paciente diabético, el tratamiento precoz de la anemia con eritropoyetina puede contribuir a mejorar la situación de angor hemodinámico.

Un aspecto discutido es hasta qué nivel conviene elevar la hemoglobina para evitar las complicaciones y no incrementar el riesgo cardiovascular de estos pacientes. Datos aportados por el estudio de Besarab y cols. han mostrado que normalizar el hematocrito puede resultar contraproducente al incrementar la incidencia de IAM o de accidente vascular cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica preexistente²¹.

Numerosos estudios avalan la mejoría de la calidad de vida del paciente con IRC cuando se trata precozmente la anemia²², y muy especialmente en el paciente diabético. En este sentido, el Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEEN-DIAB) está desarrollando un protocolo de tratamiento precoz de la anemia con eritropoyetina en el diabético IR prediálisis, cuyos resultados se darán a conocer próximamente.

Malnutrición

La desnutrición es un problema frecuente en los pacientes diabéticos. Gastroparesia, enteropatía, dieta inadecuada y enfermedades intercurrentes, además de diálisis insuficiente por episodios de hipotensión en el paciente con IRC terminal, son varias de las causas que motivan esta situación.

Además del tratamiento de la gastroparesia, que incluye comidas en porciones pequeñas, metoclopramida y eritromicina, debe añadirse el tratamiento de la enteropatía diarreica con antibióticos de am-

plio espectro y agentes que disminuyen la motilidad intestinal.

Insuficiencia renal crónica terminal. Preparación para el tratamiento sustitutivo (diálisis y/o trasplante)

En el caso del paciente diabético no hay que esperar al deterioro del estado general y metabólico. Habitualmente requiere iniciar TSR antes que en el paciente no diabético²³. Ello nos hará considerar dicho tratamiento cuando el Clcr sea inferior a 20-25 ml/min. A partir de ese momento, el nefrólogo valorará cuál es la mejor técnica sustitutiva para cada paciente en concreto, es decir, debemos individualizar el tipo de TSR para iniciar el mismo cuando el FG esté por debajo de 15 ml/min.

Una adecuada valoración cardiovascular y la realización del acceso vascular o peritoneal son considerados en el capítulo correspondiente. Recordemos, sin embargo, que debe hacerse una adecuada valoración radiológica y electromiográfica, evitando a toda costa punciones venosas intempestivas que condicionen el futuro acceso vascular para la hemodiálisis. En caso de considerar al paciente candidato idóneo para diálisis peritoneal, además de la valoración global debe realizarse un concienzudo estudio abdominal para descartar patología asociada, como p.ej. divertículos intestinales.

En la tabla IV se recogen, a modo de resumen, los aspectos que deben ser cuidadosamente valorados en el paciente diabético que entra en fase de IR.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKinlay J, Marceasu L: US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 356: 757-761, 2000.
2. US Renal Data System. Annual Data Report. National Institutes of Health, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, 1999.
3. Ritz E, Stefanski A: Diabetes in Type II Diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
4. Comité de Registros SEN: XXX Congreso SEN, Oviedo, Octubre 2000.
5. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C: Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-863, 1989.
6. Nefropatía diabética: Estudio farmaco-económico de la terapia con captopril. EMISA, Madrid, 1997.
7. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria, y Nefrología: Documento de Consenso sobre Pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 17: 467-474, 1997.
8. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic nephropathy with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 (Supl. 2): 64-78, 1983.
9. Ruggenenti P, Remuzzi G: Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 9: 2157-2169, 1998.
10. Castelao AM, Poveda R, Carreras L, Carrera M, González MT, Ramos R, Alsina J: Non-diabetic nephropathies associated with type-2 diabetes mellitus. Proceedings 13th Meeting of the European Diabetic Nephropathy Study Group. Lund (Sweden), 2000.
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
12. The DCCT Research Group: Diabetes control and complications trial: results of feasibility study. *Diabetes Care* 10:1-19, 1987.
13. Adrogué HJ: Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 42: 1266-1282, 1992.

Tabla IV. Manejo del paciente diabético con insuficiencia renal prediálisis

Cuestiones a revisar:

- ¿Es irreversible la insuficiencia renal (IR)? ¿Se ha descartado la nefrotoxicidad?
- ¿Se presenta la IR en el contexto de otras nefropatías no diabéticas?
- ¿Presenta obesidad, sobrepeso?
- ¿Ha sido o es fumador actualmente?
- ¿El paciente presenta situación de hipovolemia? ¿Miocardiopatía? ¿Insuficiencia cardíaca?
- ¿Presenta historia de cardiopatía isquémica? ¿Se ha estudiado ésta? ¿Es tributario de dilatación transluminal percutánea o de derivación coronaria (by-pass)?
- ¿Cuál es la situación metabólica hidrocarbonada? ¿Está recibiendo insulina o hipoglucemiantes orales?
- ¿Cuál es la situación del metabolismo lipídico? ¿Son adecuados sus niveles de lipoproteínas plasmáticas?
- ¿Es óptimo el control de la PA?
- ¿Se vigila periódicamente el ionograma? ¿Cómo está el potasio sérico?
- ¿Ha sido revisado por el oftalmólogo periódicamente?
- ¿Se ha valorado el pie diabético?
- ¿Se han valorado infecciones urinarias y la situación funcional vésico-prostática?
- ¿Se ha valorado la disfunción eréctil?
- ¿Se ha evaluado el metabolismo fosfo-cálcico y el nivel de PTH?
- ¿Se ha prestado atención a la anemia: hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, hemoglobina?
- ¿Es el paciente un posible candidato TSR? ¿Se ha valorado el acceso vascular para hemodiálisis o el acceso peritoneal?
- ¿Se ha realizado una valoración de posible trasplante renal o reno-pancreático?

14. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324: 78-84, 1991.
15. Schrier WRW, Savage S: Appropriate blood pressure control in type II diabetes (ABCD Trial): implications for complications. *Am J Kidney Dis* 6: 653-657, 1992.
16. Parving HH: The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 8 (Supl. 7): S187-S191, 1990.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-62, 1993.
18. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M, Ferrari P: Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Hum Hypertens* 6 (Supl. 2): S23-S 36, 1992.
19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S y cols., for the HOT Study group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998.
21. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. HOPE study investigators. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
22. Zimmermann J, Wanner C, Quaschnig T. Lipid management in type 2 diabetes with nephropathy. En: Ritz E, Rychlick I. Nephropathy in type 2 diabetes. Oxford University Press, Oxford & New York. 137-157, 1999.
23. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D, for the Multiple Risk Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factor and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple intervention trial. *Diabetes Care* 16: 434-449, 1993.
24. Pietschman P, Schenthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus. Analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetología* 31: 892-895, 1988.
25. Besarab A, Bolton W, Browne JK y cols.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-590, 1998.
26. Valderrábano F: Quality of life benefits of early anemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 3): 23-28, 2000.
27. Martínez-Castelao A, García-López F, De Álvaro F, Cruzado JM, López-Revuelta K, en representación del grupo CALVIDIA: Morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos que inician diálisis (estudio CALVIDIA). Resultados al inicio del Tratamiento Sustitutivo Renal (en prensa).