



# Estrategias de prevención de la nefropatía diabética

**R. Romero**

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona.

La Nefropatía diabética (ND) es la causa más frecuente de insuficiencia renal en diálisis con una incidencia aproximada del 20%. Afecta a un 25-35% de pacientes con Diabetes mellitus (DM) tipo 1 y a un 15-20% de pacientes con DM tipo 2, posiblemente por una mayor mortalidad cardiovascular (CV).

Son sobradamente conocidas las diferentes fases en la evolución de la ND en la DM tipo 1, pero ello es menos claro en la DM tipo 2. En esencia, la diferencia proviene de la existencia de un período asintomático y la observación frecuente, desde el inicio, de hipertensión (HTA) y proteinuria (5-8%), lo que hizo suponer la existencia de diferencias entre ambos tipos de ND. Pero en ambos tipos de DM existen hechos comunes y relevantes que condicionan su evolución y el tratamiento: la hiperglucemia, la HTA, la presencia de microalbuminuria o proteinuria y la insuficiencia renal. En cada una de estas situaciones nuestra actuación como nefrólogos será diferente.

El período evolutivo previo a la presencia de las alteraciones renales es básico. No es necesario insistir en que el grado de control de la glucemia es determinante en la evolución de la enfermedad renal. Dos importantes estudios, DCCT y UKPDS, han demostrado que el control glucémico óptimo reduce la ND en ambos tipos de DM. Desgraciadamente desconocemos la importancia que tiene la predisposición genética, sólo un 30% de los pacientes con DM presentarán ND, mientras que ello ocurre en el 100% de los modelos experimentales de DM. Con el control de la glucemia estaríamos realizando, en esencia, una prevención primaria y secundaria de la nefropatía. Pero el control glucémico estricto también reduce el riesgo CV en todos los estadios clínicos, recordemos que el riesgo de accidentes CV es el doble en los varones y 4 veces más frecuente en las hembras.

Cuando han transcurrido más de 5 años desde el inicio de la hiperglucemia se observa, en ocasiones, la aparición de la albuminuria. Inicialmente en forma de microalbuminuria (MAL) y hablaremos de ND incipiente, y posteriormente proteinuria y hablaremos de ND establecida.

Existe una pequeña diferencia entre ambos tipos de DM, puesto que la MAL es un excelente marcador de riesgo de ND en pacientes con DM tipo 1 (> 80%), y menos (< 30%) en el tipo 2, en donde, es un excelente marcador de riesgo CV. Además la MAL se asocia a otros factores de riesgo CV, constituyendo una peligrosa asociación que debemos considerar y tratar con el objetivo de prevenir tanto la nefropatía como la enfermedad vascular.

Un segundo factor muy importante y frecuente es la HTA, cuya prevalencia duplica a la observada en la población general. Pero mientras que en la DM tipo 1, la HTA está básicamente relacionada con el inicio de la nefropatía, en la DM tipo 2, alrededor de un 40-60%, la HTA precede al diagnóstico de DM. La HTA es el factor de riesgo no metabólico más importante que condiciona la evolución de la DM. Se estima que entre un 35-75% de las complicaciones vasculares del paciente diabético, son consecuencia de la HTA.

Desde 1970, se sabe que el tratamiento hipotensor reduce la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal. Por lo tanto, nuestro principal objetivo, para retrasar la progresión de la ND, será el control estricto de la presión arterial (PA) ya desde fases más precoces (normoalbuminuria). Es el tratamiento más eficaz en cualquier estadio clínico. Pero pronto se supo que no todos los hipotensores actuaban con igual eficacia. Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) eran especialmente eficientes en prevenir la ND, al reducir la hipertensión sistémica y glomerular, y, posiblemente, por sus efectos sobre diversos factores mediadores de lesión, como son las citocinas. Los IECAs reducen la albuminuria previamente a la reducción de la PA, por lo que son muy útiles en pacientes normotensos. Esta evidencia está corroborada por importantes estudios realizados por dos grupos internacionales que estudiaron la ND en pacientes con

**Correspondencia:** Dr. Ramón Romero  
Servicio de Nefrología  
Hospital Germans Trias i Pujol  
Badalona, Barcelona

DM tipo 1, «Microalbuminuria Captopril Study Group y el Collaborative Study Group». Estudios menos concluyentes se han realizado en pacientes con DM tipo 2. Podemos resumir que existe suficiente evidencia científica sobre la renoprotección de los IECAs en pacientes con DM tipo 1 aunque es menos evidente en pacientes con DM tipo 2.

El tratamiento hipotensor es igualmente útil en la prevención del riesgo CV. Una especial mención merece el estudio HOT en el se estudió la relación entre el descenso de la PA y el aumento de accidentes CVs. Pues bien, fue precisamente en los pacientes diabéticos, en donde el descenso más agresivo de la PA se acompañó de una reducción más importante de los accidentes CVs. En el estudio MICRO-HOPE se estudió el subgrupo de los pacientes diabéticos sin proteinuria tratados con ramipril, y se observó una importante reducción de accidentes CV (-25%) y de ND (-24%).

Así pues, está indicado el tratamiento con IECAs en pacientes con DM tipo 1 en donde la evidencia científica de reno protección es clara, pero no es tan evidente en pacientes con DM tipo 2. Recientemente, los datos aportados por estudios realizados en pacientes con DM tipo 2, y tratados con Antagonistas de las Receptores II de la Angiotensina (ARA II) han venido a llenar este vacío «de evidencia Científica». Estudios comparativos entre los ARA II y diversos tratamientos con fármacos hipotensores clásicos (no IECAs) demostraron una superior renoprotección de los ARA II sobre las otras combinaciones terapéuticas. Por ejemplo con el Irbesartan, fue eficaz, al igual que los IECAs en DM tipo 1, tanto en pacientes con MAL como en pacientes con proteinuria.

Un último comentario sobre el tratamiento de otros factores de riesgo renal, como la dislipemia o el tabaquismo. En mi opinión, no precisan una especial discusión puesto que nadie dudaría que su tratamiento está indicado en la prevención del riesgo CV. Además, la confirmación clínica demostrativa que su tratamiento reduce el daño renal obligaría a diseñar estudios con importantes limitaciones éticas. Un aspecto debatido es la restricción proteica, una moderada está recomendada por los comités de expertos, pero su evidencia científica es débil y su cumplimiento difícil y dudoso.

Para una correcta prevención de la ND deberíamos tener en primer lugar un protocolo de actuación clínica correcto, con controles frecuentes de la glucemia, PA y al menos una vez al año de MAL y de función renal (el Aclaramiento de creatinina calculado descubriría muchas insuficiencias renales insospechadas). El tratamiento será multidisciplinario, pero simplificado, para ser eficiente preferentemente a no más

de 2 especialistas. El control de la glucemia, en general, se realizará por un especialista en endocrinología o en medicina familiar, según su complejidad y el tipo de DM. El control de la HTA y de la ND debe estar sustentado en un nefrólogo como especialista cualificado en las enfermedades renales y en HTA.

Como resumen y siguiendo las recomendaciones de la American Diabetes Association del año 2002, basadas en evidencias científicas actuales se recomienda como objetivos terapéuticos: en primer lugar un control óptimo de la glucemia, con una HbA1c con preferencia inferior a 7%. En segundo lugar el descenso de la PA diastólica a 80 mm de Hg, y recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con PA > 140/90 mm de Hg. Los fármacos hipotensores iniciales serán con preferencia los IECAs o ARA II, los betabloqueantes y los diuréticos. Los pacientes con albuminuria se iniciará el tratamiento con IECAs o ARA II, e insisten que la evidencia científica en la DM tipo 1 es el tratamiento con IECAs mientras que en la DM tipo 2 es con ARA II. También están indicados en pacientes con más de 55 años con otro factor de riesgo CV. En pacientes con infarto de miocardio reciente se debe considerar los betabloqueantes pues reducen la mortalidad. En presencia de dislipemia se recomienda la reducción del LDL-colesterol a cifras inferiores a 100 mg/dl con estatinas y el tratamiento de la hipertrigliceridemia con fibratos. Es decir, el tratamiento del paciente con DM supone tratar todos los factores de riesgo para prevenir no solo la Nefropatía sino también la enfermedad vascular, puesto que presentan numerosos factores de riesgo comunes.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 25 (Supl. 1), S33-S49, 2002.
- Ravid M, Brosh D, Levi Z y cols.: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 982, 1998.
- Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E y cols.: Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 16: 597-600, 1993.
- Uk Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.

## PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-593, 1996.

Parving HH, Lehnert H, Björck M, Gomis R, Andersen S, Arner P for the Irbesartan in Patients with Type 2 diabetes and Microalbuminuric Study Group: the effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T y cols. for Collaborative Study Group: renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.

Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF y cols. for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.