

Caso clínico comentado por expertos

Manejo de la hiperglucemia y de la hipertensión en un paciente con insuficiencia renal leve

Management of hyperglycemia and hypertension in a patient with slight renal dysfunction

Anamnesis

Describimos el caso de una mujer de 63 años con diabetes tipo 2, sobrepeso, hipertensión e insuficiencia renal crónica.

Antecedentes personales

La paciente tiene una diabetes tipo 2 de 12 años de evolución, hipertensión e hiperlipemia mixta. Seguía tratamiento con gliclazida 200 mg/día (1-1-1/2), metformina 2.550 mg/día (1-1-1), simvastatina 10 mg/día (0-0-1) e indapamida de liberación prolongada 1,5 mg/día (1-0-0). Nunca había fumado ni bebido alcohol de manera habitual. Fue intervenida de colestectomía a los 48 años y de histerectomía total a los 52 años. Tiene 4 hijos sanos que nacieron de parto eutócico.

Enfermedad actual

Acude a la consulta enviada por su médico de atención primaria, al detectarse insuficiencia renal crónica en una analítica de seguimiento. El examen del fondo de ojo, realizado dos años antes, no mostraba anomalías.

La exploración revela los siguientes datos: talla de 159 cm, peso de 94 kg, presión arterial de 160/95 mmHg, índice de cintura de 102 cm, ausencia de signos de insuficiencia cardíaca, varices en ambos miembros inferiores, pulsos pedios y tibiales posteriores palpables, sensibilidad vibratoria y termoalérgica disminuidas de forma bilateral y reflejos osteotendinosos disminuidos.

Se realiza una analítica en la que se constata lo siguiente: glucemia 172 mg/dL, hemoglobina glucosilada de 7,9%, colesterol total 297 mg/dL, colesterol-HDL 36 mg/dL, triglicéridos 257 mg/dL, creatinina 1,9 mg/dL, albuminuria 160 mg/24 h y filtrado glomerular 45 mL/min. En el electrocardiograma realizado se observa sobrecarga del ventrículo izquierdo.

Respuesta del Dr. Mariano de la Figuera

Juicio clínico

Se trata de una paciente de 63 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), obesidad con distribución abdominal preferente e hiperlipemia mixta, y por tanto con criterios de síndrome metabólico, que presenta un mal control de todos sus factores de riesgo.

La exploración clínica sugiere la existencia de una polineuropatía diabética. Además, la analítica de seguimiento realizada por su médico de cabecera muestra microalbuminuria, cuya etiología más probable es la propia DM2 y la HTA, y una insuficiencia renal crónica (IRC) de grado 3 según las guías K/DOQI 2002 de la National

Fecha de recepción: 31 de agosto de 2008
Fecha de aceptación: 2 de septiembre de 2008

Correspondencia:

M. de la Figuera. Unidad Docente de Medicina de Familia de Barcelona.
CAP de La Mina. Mar, s/n. 08930 Sant Adrià de Besós (Barcelona).
Correo electrónico: 14733mfw@comb.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina 2; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ECG: electrocardiograma; EUA: excreción urinaria de albúmina; FG: filtrado glomerular; GPC: guías de práctica clínica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; NPH: insulina protamina neutra de Hagedorn; PA: presión arterial; SRA: sistema renina-angiotensina; T/B: tobillo/brazo, índice.

Kidney Foundation¹ (tabla 1). El electrocardiograma (ECG) revela una sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo. Es decir, la paciente ya presenta lesiones de órgano diana a nivel cardiaco, renal y microvascular.

Con los datos disponibles podemos considerar a la paciente como de alto riesgo vascular. Si se utilizan las tablas de estratificación de riesgo propuestas en la Guía de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología del año 2007², el riesgo vascular añadido es «muy alto», tal como muestra la tabla 2.

El médico de familia decide la derivación al especialista al detectar una insuficiencia renal crónica.

¿Qué tratamiento dietético establecería?

Las recomendaciones dietéticas que han demostrado mejorar el control de las cifras de presión arterial (PA), reducir el peso corporal y modificar algunas de las variables metabólicas forman parte de los cambios de estilos de vida que los pacientes con DM2 e HTA deben intentar cambiar. Todas las guías de práctica clínica (GPC) sobre HTA y DM2 incluyen e insisten en dichas recomendaciones^{1,3}.

La presencia de HTA, obesidad e hiperlipemia aconsejan una dieta hipocalórica, pobre en sal (<6 g/día) y en grasas (especialmente saturadas). Por otra parte, la «dieta

Tabla 1. Estadios evolutivos de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation¹

Estadio	Descripción	FG (mL/min/1,73 m ²)
	Riesgo aumentado de ERC	≥60 con factores de riesgo*
1	Daño renal** con FG normal	≥90
2	Daño renal** con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	<15 o diálisis

FG: filtrado glomerular.

*Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunitarias y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, raza afroamericana y otras minorías en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

**Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente proteinuria/albuminuria persistente, presencia de alteraciones en el sedimento urinario y/o en pruebas de imagen.

mediterránea» ha demostrado, tanto en pacientes obesos como diabéticos, beneficios muy significativos sobre determinados parámetros metabólicos^{4,5}, así como que permite prevenir la DM2⁶. La insuficiencia renal crónica de la paciente (grado 3) constituye una indicación de restricción moderada del consumo de proteínas, así como de evitación de una dieta rica en potasio⁷.

Tabla 2. Estratificación del riesgo cardiovascular según la propuesta de la Guías de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología 2007²

Otros factores de riesgo, lesión orgánica o enfermedad	Presión arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Sin FRCV adicionales	Riesgo de referencia	Riesgo de rereferencia	Riesgo bajo añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo alto añadido
1-2 FRCV adicionales	Riesgo bajo añadido	Riesgo bajo añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo muy alto añadido
3 o más FRCV, SM, LOD o diabetes	Riesgo moderado añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo muy alto añadido
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido

CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión silente de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico. Bajo, moderado, alto y muy alto hacen referencia al riesgo absoluto de padecer episodios CV mortales o no mortales a 10 años (<15%, 15-20%, 20-30%, >30% respectivamente). El término «añadido» indica que en cualquier categoría el riesgo es mayor que el de referencia. La línea discontinua indica que la definición de HTA es variable dependiendo del riesgo cardiovascular global.

Este tipo de dieta, en apariencia compleja, debe ser bien explicada por el personal de enfermería y acompañarse de folletos explicativos. Sin embargo, hay que ser realistas y reconocer que las modificaciones de determinados estilos de vida, entre ellos la dieta, son difíciles de asumir por los pacientes, sobre todo la dieta hipocalórica. Recordemos que la paciente presenta una obesidad grave, con un índice de masa corporal de 37,2 kg/m². Algunos de los ensayos clínicos en los que se basan dichas recomendaciones han sido llevados a cabo con la colaboración de personal especialmente formado (como dietistas) y motivado, mediante la organización de sesiones grupales e individuales periódicas. Esta situación, por desgracia, no es habitual en las consultas de atención primaria. Por ello, aunque la eficacia de dichas medidas está fuera de duda, su aplicación práctica (efectividad y eficiencia) sigue siendo difícil. De hecho, en el estudio Steno 2, paradigma de las intervenciones multifactoriales con la aplicación de importantes recursos, la pérdida de peso en ambos grupos de tratamiento no fue significativa⁸.

Por otra parte, dentro de este apartado de estilos de vida, debe insistirse especialmente en la práctica regular de ejercicio físico aeróbico, como caminar durante 1 hora 4-5 días por semana, algo que está al alcance de la mayoría de los pacientes, incluida la del caso que aquí presentamos.

¿Qué tratamiento hipoglucemiante le parecería el más adecuado?

La presencia de IRC es una de las indicaciones de insulización en pacientes con DM2. En este caso, tiene que administrarse insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) nocturna en dosis iniciales bajas (por ejemplo, 10 unidades por vía subcutánea), que podrán incrementarse en función de las cifras de glucemia capilar (por ejemplo, 2 unidades cada 3-4 días si la glucemia es de 140-180 mg/dL, o 4 unidades si la glucemia >180-200 mg/dL). La automonitorización de la glucemia en pacientes insulizados puede ser útil para modificar la pauta de insulina, si bien es cuestionable que mejore el control metabólico, y además puede producir cierto empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes⁹.

Se mantendría la metformina pero reduciendo la dosis, por ejemplo 850 mg/12 h. A pesar de que algunos do-

cumentos de consenso desaconsejan estos fármacos en presencia de insuficiencia renal^{7,10}, la incidencia de acidosis láctica es anecdótica y los beneficios del tratamiento con metformina son incuestionables. En este sentido, la reciente guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)¹¹ recomienda revisar la dosis de metformina cuando la creatinina sérica es >130 µmol/L (>1,47 mg/dL) o el filtrado glomerular estimado es <45 mL/min/1,73 m². En casos de insuficiencia renal grave se aconseja interrumpir el tratamiento con este fármaco.

Debe retirarse la gliclazida. Las sulfonilureas están contraindicadas en casos de insuficiencia renal, si bien alguno de sus derivados, como la gliquidona, podría ser útil.

En nuestro caso, aunque el uso de glitazonas no está formalmente contraindicado, la posible existencia de una cardiopatía hipertensiva (así lo sugiere el ECG de la paciente) lo desaconseja.

¿Cómo enfocaría el tratamiento de los demás factores de riesgo cardiovascular?

Sin duda, el tratamiento farmacológico de la paciente debe contemplar tanto unos objetivos terapéuticos específicos como el uso de diferentes fármacos para cada uno de los factores de riesgo. El estudio Steno 2 es un buen ejemplo de los beneficios de una intervención multifactorial en pacientes con diabetes^{8,12}, con la salvedad de las dificultades mencionadas sobre la obesidad.

El tratamiento de la dislipemia del diabético o el paciente con insuficiencia renal, en especial con estatinas, tiene beneficios incuestionables¹³⁻¹⁵. Los objetivos de control del colesterol-LDL recomendados en pacientes con DM2 y nefropatía son muy estrictos (<100 mg/dL). En el caso aquí presentado, los niveles de colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos, a pesar del tratamiento con una estatina, son altos. Por ello, la dislipemia de la paciente debe tratarse con dosis más elevadas de estatinas (por ejemplo, 40 mg/día de simvastatina o 40 mg de atorvastatina en administración nocturna) y, si las medidas dietéticas no son suficientes y los niveles de triglicéridos se mantiene elevados, podría estar indicado utilizar un fibrato, como fenofibrato, a fin de reducir más los niveles de triglicéridos e intentar elevar los niveles de colesterol-HDL.

El tratamiento de la HTA merece especial atención. El tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular en la mayoría de las formas de HTA y en situaciones especiales, como ocurre con los pacientes hipertensos con DM2. El reciente estudio ADVANCE¹⁶, en el que se utilizó una combinación de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con el diurético indapamida, es uno de los más significativos en este sentido. Los objetivos terapéuticos en pacientes hipertensos con DM2 y nefropatía son alcanzar y mantener unas cifras de PA <130/80 mmHg, siendo éstos más estrictos que en la HTA en la población general^{2,3,11}. Para ello será necesario, en la mayoría de los casos, utilizar combinaciones de dos o más fármacos antihipertensivos, ya que la monoterapia tiene sus limitaciones, incluso con dosis elevadas. Para facilitar el cumplimiento es aconsejable usar combinaciones fijas.

Las tiazidas y sus derivados (como indapamida) no están contraindicadas en presencia de IRC, pero son menos eficaces cuando el filtrado glomerular (FG) es <30 mL/min. En la descripción del caso el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault es de 45 mL/min. Pero si se aplica la ecuación del MDRD, muy habitual entre los laboratorios de análisis, el FG estimado sería de 29 mL/min, por lo que podría cuestionarse el uso de tiazidas. En casos de IRC los diuréticos de asa, como la torasemida, son de elección.

Sin duda, los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina (SRA), como los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), son de elección en pacientes con nefropatía diabética, tal como han demostrado diversos estudios, lo que se refleja en las GPC^{2,3,11}. Además, estos fármacos, con independencia de su efecto antihipertensivo, reducen la excreción urinaria de albúmina (EUA) lo que, finalmente, también debe ser uno de los objetivos terapéuticos en pacientes como la que nos ocupa. Aunque la combinación de IECA y ARA II, conocida como doble inhibición del SRA, reduce con mayor intensidad la EUA, su uso no está exento de riesgos, entre ellos el empeoramiento de la función renal¹⁷.

En relación con la cardiopatía hipertensiva (en forma de hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga sistólica), los IECA y ARA II son, junto con algunos antagonistas del calcio, los fármacos antihipertensivos más eficaces para la regresión de esta complicación, un aspecto que

también se refleja en las GPC sobre HTA². Sin embargo, y a pesar de los buenos resultados obtenidos con las combinaciones de fármacos que incluyen antagonistas del calcio, la presencia de varices en esta paciente supone una contraindicación relativa para su uso.

Finalmente, la utilización de antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 100 mg/día, debe ser considerada en pacientes diabéticos de alto riesgo, como la de nuestro caso. Los resultados del estudio HOT en pacientes con diabetes¹⁸ y los ensayos de prevención primaria con ácido acetilsalicílico en mujeres¹⁹ han demostrado los beneficios del tratamiento con antiagregantes en la prevención de algunas complicaciones, como el infarto de miocardio en varones o el ictus en mujeres. Como medida de precaución y para evitar complicaciones vasculares hemorrágicas, se recomienda alcanzar unas cifras de presión arterial sistólica <145-150 mmHg antes de iniciar el tratamiento con antiagregantes.

¿Qué pruebas complementarias llevaría a cabo?

Efectivamente, la información que tenemos sobre la paciente todavía es limitada, por lo que, antes de derivarla a un especialista (nefrología, endocrinología), sería necesario solicitar más exploraciones desde el ámbito de la atención primaria. El requisito para ello es la disponibilidad de las mismas y los conocimientos necesarios por parte del médico para poder interpretarlas y tomar decisiones razonadas. Entre las pruebas complementarias figurarían las siguientes:

Examen del fondo de ojo y presión intraocular

En pacientes con exploraciones previas normales, se aconseja realizar esta exploración cada dos años. Sin embargo, dado que la paciente presenta una afectación renal (IRC y microalbuminuria), el examen del fondo de ojo en este caso es fundamental, ya que suele coexistir con retinopatía diabética. En cambio, la ausencia de afectación retiniana podría reorientar el diagnóstico de la nefropatía hacia otras formas, como nefropatía isquémica o estenosis de arteria renal.

Ecografía renal con Doppler

La paciente tiene una HTA mal controlada e insuficiencia renal. Esta prueba puede ser útil para valorar el tamaño de ambos riñones y el flujo renal. Si se sospechara la presencia de una estenosis de arteria renal, debería con-

firmase con exploraciones más sofisticadas, realizadas en el ámbito hospitalario, como la angiotomografía computarizada o la angiorrsonancia nuclear magnética⁷.

Ecocardiograma

En este caso, la presencia de signos de sobrecarga ventricular izquierda sugiere que puede existir una hipertrofia ventricular izquierda (HVI). El electrocardiograma es una prueba poco sensible pero muy específica para el diagnóstico de HVI y el ecocardiograma es la prueba de referencia para el diagnóstico de esta patología. Además, esta prueba permite evaluar la función ventricular izquierda.

Estudio neuroelectrofisiológico

La exploración clínica de esta paciente sugiere la existencia de una polineuropatía diabética, por lo que este estudio podría estar indicado para realizar un diagnóstico más preciso. Sin embargo, ante la ausencia de síntomas de afectación neurológica y dado que no existe más tratamiento preventivo que la optimización del tratamiento de la diabetes, no considero que sea una exploración imprescindible, al menos de momento.

Valoración del índice tobillo/brazo (T/B)

A pesar de la palpación de los pulsos distales, un índice T/B <0,9 parece indicar la existencia de afectación arterial periférica. Sin embargo, como según se ha señalado la paciente ya debe recibir, además de antiagregación, un tratamiento intensivo para todos sus factores de riesgo, posiblemente lo más importante sería insistir en otras medidas como el ejercicio físico y el cuidado de los pies. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. de la Figuera declara que ha recibido honorarios por conferencias, actividades formativas y trabajos de investigación de las siguientes empresas farmacéuticas: Abbott, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Esteve, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier y Pfizer.

Bibliografía

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:S1-S202.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force on the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008;31:S12-54.
4. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
5. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229-41.
6. Martínez-González AM, De la Fuente-Arillaga C, Núñez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;336:1348-51.
7. Marín R, Goicoechea M, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al., on behalf of the Comité de Expertos de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Riñón y enfermedad vascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad vascular. Versión abreviada. *Nefrología.* 2006;26:31-4.
8. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
9. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE, and on behalf of the ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:1174-7.
10. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Semergen.* 2002;28:631-8.
11. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. From www.nice.org.uk/CG066. Issue date: May 2008.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. RC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.
14. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:645-51.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
16. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
17. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al., on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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.* 1998;351:1755-62.
19. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.

Respuesta del Dr. Juan José Gorgojo Martínez

¿Qué tratamiento dietético establecería?

Se trata de una paciente de 63 años de edad con obesidad grado 2 (índice de masa corporal [IMC]: 37,2 kg/m²) y perímetro abdominal de alto riesgo cardiometabólico (102 cm), que presenta múltiples manifestaciones del síndrome metabólico secundarias a la obesidad central: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiperlipemia combinada, hipertensión arterial (HTA), probable hipertrofia ventricular izquierda y daño renal glomerular, manifestado por microalbuminuria de etiología posiblemente multifactorial. Además, llaman la atención en esta paciente el marcado deterioro de la función renal observado en una determinación (estadio 3 según la clasificación de la National Kidney Foundation) y la existencia de datos clínicos compatibles con neuropatía diabética sensitiva distal simétrica.

La consideración de la obesidad abdominal como elemento fundamental de la descripción diagnóstica de la paciente no es casual. La orientación terapéutica cambia radicalmente si la impresión diagnóstica del médico está centrada en la obesidad, la diabetes o la insuficiencia renal. Un número creciente de estudios indican que la obesidad está relacionada no sólo con los componentes del denominado síndrome metabólico, sino también con la enfermedad renal crónica (ERC). Los mecanismos patogénicos propuestos para explicar esta relación son la compresión física renal por la grasa visceral, la activación del eje renina-angiotensina, la hiperinsulinemia, la activación simpática, la sobrecarga nutricional, la hiperfiltración glomerular, el daño renal asociado a la proteinuria y la elevación de la presión arterial. El exceso de

peso incrementa la velocidad de progresión de la insuficiencia renal de origen vascular, un efecto que es reversible con la pérdida ponderal¹.

Por desgracia, es frecuente comprobar que el tratamiento de estos pacientes se enfoca intensivamente sobre el control farmacológico de la glucemia, los lípidos y/o la presión arterial (PA), y en cambio la reducción ponderal recibe una atención mucho más discreta, en el mejor de los casos. En buena medida, el consenso conjunto de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) ha contribuido a favorecer esta «filosofía» terapéutica². En este documento los autores afirman que, aunque deben intentarse, las intervenciones sobre el estilo de vida fracasan para conseguir o mantener los objetivos metabólicos, o por incapacidad para perder peso, por reganancia ponderal, por enfermedad progresiva o por una combinación de factores. Además, consideran que los fármacos para la obesidad no pueden ser recomendados como tratamiento primario para la diabetes por la elevada frecuencia de abandonos en los ensayos clínicos y por sus efectos secundarios. Sorprendentemente, estas recomendaciones no han sido realizadas con una metodología adecuada que incluya una descripción rigurosa de la estrategia de búsqueda bibliográfica o incorpore grados de evidencia en cada apartado, y pese a ello han tenido un impacto enorme en la práctica clínica de los médicos que atendemos a pacientes con diabetes.

La «filosofía» de manejo terapéutico que propongo en esta paciente se centra en el tratamiento de la obesidad, pero en el seno de una intervención multifactorial. Los datos de seguimiento a un año del ensayo clínico Look AHEAD (planificado para una duración total de 11,5 años), publicados recientemente, confirman que una intervención intensiva sobre el estilo de vida en diabéticos tipo 2 que incluya una restricción calórica a expensas fundamentalmente de la grasa (máximo 30% del aporte calórico total) y una actividad física moderada-intensa de 175 minutos semanales, consigue una pérdida ponderal media al año del seguimiento del 8,6% en el grupo de intervención, frente al 0,7% en el grupo control. Y lo que es más importante, también logra un descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) desde el 7,3 al 6,6%, una mejoría de la PA, del colesterol-HDL, del nivel de triglicéridos y de la microalbuminuria, y una reducción en el

Fecha de recepción: 21 de julio de 2008

Fecha de aceptación: 24 de julio de 2008

Correspondencia:

J. José Gorgojo Martínez. Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Budapest, 1. 28922 Alcorcón (Madrid). Correo electrónico: jgorgojo@fhacorcon.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

AAS: ácido acetilsalicílico; ADA: American Diabetes Association; ADO: antidiabéticos orales; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina 2; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ERD: enfermedad renal diabética; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; IMC: índice de masa corporal; NKF: National Kidney Foundation; NPH: insulina protamina neutra de Hagedorn; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; TFG: tasa de filtrado glomerular.

número y/o dosis de fármacos para la diabetes, la hipertensión o la dislipemia³.

La ADA ha actualizado recientemente las recomendaciones nutricionales para los pacientes diabéticos⁴. Estas guías pueden ser complementadas con las recomendaciones para los pacientes con obesidad recogidas en el consenso SEEDO 2007⁵ y las guías de la National Kidney Foundation (NKF) para el manejo de los pacientes con diabetes y ERC⁶.

La dificultad del manejo nutricional de esta paciente radica en la coexistencia de obesidad, diabetes e insuficiencia renal crónica (IRC). Si asumimos que las cifras de creatinina y la estimación del filtrado glomerular se confirman en una segunda determinación, la prescripción nutricional de la paciente deberá entonces realizarse de acuerdo con los siguientes puntos:

1. Objetivos de pérdida de peso. El objetivo en este caso será una reducción de 10 kg (10% del peso basal) en 6 meses. Es bien conocido que esta modesta reducción de peso tiene un efecto favorable sobre las comorbilidades mayores asociadas a la obesidad, como la DM2, la HTA y la dislipemia⁷.

2. Reducción de la ingesta calórica. Necesitamos conocer en primer lugar la evolución ponderal en el último año. Con un peso estable, una reducción de 500 kilocalorías diarias sobre la ingesta que realiza habitualmente la paciente suele ser suficiente para conseguir una pérdida ponderal de 2 kg al mes; una ganancia de peso en los últimos meses indicaría que la restricción calórica necesaria debe ser mayor, en torno a las 1.000 kcal. La encuesta dietética es parte fundamental de la evaluación de estos pacientes. Las encuestas semanales por grupos de alimentos de la pirámide alimentaria permiten valorar no sólo el aporte calórico, sino también el equilibrio de sus componentes. Esta estrategia permite respetar los gustos personales y adaptar la alimentación a las características individuales del paciente. Generalmente, la incorporación en la alimentación de tres piezas de fruta, una ensalada, un plato de verdura cocinada y la disminución del consumo de alimentos de alta densidad energética identificados en la encuesta, es suficiente para obtener la reducción calórica deseada. La estrategia de entregar a la paciente una dieta «prefabricada» es un método impersonal con elevadas probabilidades de fracaso. En mi experiencia, sólo recurre a dietas con menús y contenido calórico predeter-

minados cuando la modificación cualitativa de la dieta habitual del paciente no ha surtido efecto⁸. En este caso, el gasto energético total se calcula con la fórmula de Harris-Benedict con el peso ajustado ($[\text{peso actual} - \text{peso ideal}] \times 0,25 + \text{peso ideal}$) y multiplicado por un factor de actividad que, en el caso de pacientes sedentarios, suele ser de 1,2-1,3. Una vez calculado el gasto energético total, restamos 500-1.000 kcal para determinar el aporte calórico total. En el caso presentado, el gasto energético total es de 1.640 kcal/día. Sin embargo, no se recomiendan dietas por debajo de las 1.000-1.200 kcal, porque suelen ser deficitarias en vitaminas y minerales.

3. Composición de la dieta. Prescribiremos una dieta de 1.200 kcal con un aporte de hidratos de carbono del 50-55% y 20-30 g de fibra para reducir el índice glucémico, aporte proteico de 0,8 g/kg peso ideal (45 g de proteínas, equivalente a un 15% del aporte calórico total, siendo un 50-75% de las mismas de alto valor biológico procedente de pescados, huevos, lácteos desnatados y carnes de ave), grasa total 30%, grasa saturada <7%, grasa poliinsaturada <7%, grasas trans <2%, grasa monoinsaturada 15-20%, al menos dos platos de pescado a la semana, <200 mg de colesterol/día y un consumo de sal reducido a <6 g al día.

Las modificaciones dietéticas no sólo están dirigidas a controlar el peso y la glucemia, sino también a retardar la progresión de la ERC. En particular, la ingestión de proteínas parece tener un importante impacto en todos los estadios de la ERC del paciente diabético. Las encuestas nutricionales indican que la mayoría de la población ingiere más de 0,8 g/kg/día de proteínas. El problema radica en que el consumo elevado de proteínas (>20% de la ingesta calórica total) se asocia a una pérdida de función renal en pacientes con ERC en estadios 1-2 y a la aparición de microalbuminuria en pacientes con DM2 e HTA⁶. Por consiguiente, las dietas bajas en hidratos de carbono no son aconsejables en pacientes como la del caso presentado, pues en general tienen un contenido proteico elevado. En dos metaanálisis, las dietas bajas en proteínas (en torno a 0,8 g/kg/día) redujeron el riesgo de progresión de la proteinuria y el descenso del filtrado glomerular, con beneficios más pronunciados en la ERC diabética^{9,10}. La recomendación de ingesta proteica debe estar basada en el peso ideal porque la obesidad conduce a una sobreestimación de los requerimientos.

La restricción calórica debe acompañarse de un incremento de la actividad física cotidiana y de la realización

de ejercicio físico programado de forma regular para evitar pérdida de masa muscular y reducir la probabilidad de recuperación de peso. La ADA recomienda 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardiaca máxima), junto con ejercicios de resistencia 3 días a la semana¹¹. En el caso de nuestra paciente, antes de recomendar un programa de ejercicio físico, debería valorarse la presencia de una cardiopatía isquémica subclínica, dada la coexistencia de múltiples factores de riesgo. Además, debería recibir instrucciones específicas sobre el calzado adecuado y los cuidados de los pies, por la neuropatía sensitiva que padece. Como primera medida, convendría reducir el sedentarismo de la paciente, fomentando el incremento de las actividades cotidianas que generen un gasto calórico (utilizar transporte público, subir tramos de escaleras, dar caminatas, etc.). A medida que la paciente pierda peso y aumente su capacidad funcional, pueden incrementarse tanto la intensidad como el tiempo de dedicación a estas actividades, hasta alcanzar un mínimo de 45-60 minutos diarios.

Por último, todas estas medidas deberían ir acompañadas de una modificación permanente del estilo de vida, preferiblemente mediante un programa estructurado basado en terapia de modificación de la conducta, ya que los pacientes con diabetes presentan los índices más bajos de cumplimiento entre un listado de múltiples enfermedades crónicas, sobre todo en cuanto a medidas dietéticas (7%) y ejercicio (19-30%), pero también en cuanto al empleo de antidiabéticos orales (rango 36-93%) e insulina (63%)¹².

¿Qué tratamiento hipoglucemiante le parecería el más adecuado?

Los estudios de intervención en DM2 han demostrado que el descenso de la HbA_{1c} a niveles $\leq 7\%$ reduce el riesgo de aparición de microalbuminuria^{13,14}. Sin embargo, los datos obtenidos respecto a la progresión a proteinuria o a la disminución del filtrado glomerular son mucho más débiles en estos estudios, pues la mayor parte de reducción del riesgo se produce por la disminución de casos de microalbuminuria⁶. Recientemente, el estudio ADVANCE comparó dos grupos de pacientes con DM2 que fueron asignados mediante distribución aleatoria a recibir tratamiento intensivo, que incluía gliclazida, con el objetivo de reducir la HbA_{1c} $< 6,5\%$, o a recibir un tratamiento convencional según criterios locales (grupo control). En el grupo de tratamiento intensivo se logró una reducción del riesgo de

aparición de microalbuminuria o progresión a proteinuria del 21%, siendo la reducción de riesgo de progresión de proteinuria del 30%¹⁵. Estos resultados han quedado ensombrecidos por la publicación simultánea de los datos de intervención glucémica del estudio ACCORD, en donde la rama de intervención intensiva, cuyo objetivo era el descenso de la HbA_{1c} $< 6\%$ (aunque finalmente se llegó a una HbA_{1c} media del 6,4%, similar a la conseguida en el estudio ADVANCE), presentó un incremento de la mortalidad total y cardiovascular¹⁶. Por lo tanto, en el momento actual se mantiene la recomendación de la ADA y la NKF de plantear como objetivo de control glucémico en pacientes con DM2 y ERC una HbA_{1c} $\leq 7\%$. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible que apoya esta recomendación proviene de estudios con ERC en estadios 1 y 2, pero hasta la fecha muy pocos estudios han evaluado los riesgos y beneficios del control glucémico intensivo en estadios 3-5.

El tratamiento dirigido a la hiperglucemia del paciente diabético con ERC plantea tres problemas fundamentales: 1) elevado riesgo de hipoglucemia; 2) aumento de la semivida de los fármacos, con mayor frecuencia de efectos adversos e interacciones medicamentosas; y 3) incremento ponderal con la mayoría de estrategias terapéuticas recomendadas, lo que ocasiona un efecto perjudicial sobre la ERC. El aumento del riesgo de hipoglucemia en este grupo de pacientes es consecuencia del aclaramiento reducido de la insulina y de algunos antidiabéticos orales (ADO) y, por otro lado, de una gluconeogénesis renal disminuida. En la tabla 3 se resumen las recomendaciones para la dosificación de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC en estadios 3-5, basadas en las guías de la NKF y las recomendaciones del Comité de Expertos de la Sociedad Española de Nefrología^{1,6}. En general, se desaconseja la utilización de ADO con semivida prolongada o que tengan metabolitos activos con eliminación renal. En consecuencia, los fármacos antidiabéticos que podríamos utilizar en una paciente con ERC estadio 3 son la gliquidona, la gliclazida y la glipezida, entre las sulfonilureas; la repaglinida y la nateglinida, entre las meglitinidas; cualquiera de las dos glitazonas, pioglitazona y rosiglitazona; la sitagliptina entre las incretinas; y las diferentes insulinas disponibles. La vildagliptina, la exenatida, la liraglutida y la pramlintida aún no están disponibles en España.

La paciente estaba siendo tratada con metformina y gliclazida. El deterioro de la función renal contraindica for-

Tabla 3. Recomendaciones para el ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad renal crónica

Clase	Fármaco	Recomendación dosis ERC estadios 3, 4 o trasplante renal	Recomendación dosis diálisis
Sulfonilureas	Clorpropamida	Reducir dosis un 50% si TFG 50-70 mL/min; evitar si TFG <50 mL/min	Evitar
	Glibenclamida	Evitar	Evitar
	Glimepirida	Reducir dosis	Evitar
	Gliquidona	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	Glipizida	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	Gliclazida	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	Gliclazida de liberación prolongada	Evitar	Evitar
Meglitinidas	Repaglinida	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	Nateglinida	Reducir dosis (60 mg/3 v/día)	Evitar
Inhibidores alfa-glucosidasas	Acarbosa	No recomendada si Cr >2 mg/dL	Evitar
	Miglitol	No recomendada si Cr >2 mg/dL	Evitar
Biguanidas	Metformina	No recomendada si Cr >1,5 mg/dL en varones o >1,4 mg/dL en mujeres	Evitar
Tiazolidindionas	Pioglitazona	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	Rosiglitazona	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
Inhibidores de DPP4	Sitagliptina*	Reducir dosis a 50 mg/día si TFG 30-50 mL/min Reducir dosis a 25 mg/día si TFG <30 mL/min	Reducir dosis a 25 mg/d
	Vildagliptina	No recomendada si TFG <50 mL/min	No recomendada
Incretinomiméticos	Exenatida	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
Análogos de amilina	Pramlintida	No ajuste de dosis si TFG 20-50 mL/min	No datos
Insulinas	Acción rápida	Ajustar dosis según controles	Ajustar dosis según controles
	Acción intermedia		
	Acción prolongada		

Cr: creatinina; TFG: tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m²). Estadio 3: TFG 30-59 mL/min; estadio 4: TFG 15-29 mL/min; estadio 5: TFG <15 mL/min o diálisis.
*En España no están disponibles las dosis de 25 y 50 mg y de momento no se recomienda la utilización de sitagliptina en enfermedad renal crónica avanzada.

malmente el empleo de metformina por el riesgo conocido de acidosis láctica, aunque, como hemos revisado, puede seguir manteniéndose el tratamiento con gliclazida. El algoritmo terapéutico ADA/EASD² recomienda en estos casos dos opciones: añadir una glitazona o asociar una insulina basal. Cualquiera de estas dos estrategias conduce a un incremento significativo del peso corporal, con el riesgo de deteriorar aún más la función renal y otros factores de riesgo, por lo que propongo un esquema terapéutico alternativo. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad, incluyendo datos de pacientes diabéticos procedentes de ensayos clínicos de más de un año de seguimiento con orlistat, sibutramina o rimonabant¹⁷. Los resultados y las recomendaciones de este trabajo se exponen en la tabla 4. Teniendo en cuenta

estos datos, rimonabant y orlistat podrían ser utilizados como fármacos para el tratamiento simultáneo de la obesidad y la DM en nuestra paciente.

En definitiva, la suspensión obligada de la metformina en nuestra paciente producirá un incremento teórico en los niveles de HbA_{1c} del 1-2%. Este hecho puede ser contrarrestado mediante un programa de modificación de estilo de vida. Si además añadimos rimonabant, es posible que estemos cerca del objetivo de HbA_{1c} <7%. La combinación rimonabant-sulfonilurea ha demostrado su eficacia en el estudio RIO-Diabetes¹⁸. Si en 3-6 meses este objetivo no se ha cumplido, mi propuesta es utilizar sitagliptina, por su efecto neutro sobre el peso y la no inducción de hipoglucemias. Realmente estaríamos en el límite de la indicación terapéutica en España, aunque en

Tabla 4. Indicaciones de fármacos para el tratamiento de la obesidad y utilidad en pacientes con diabetes

Fármaco	Eficacia global	Eficacia en la diabetes	Potencialmente útil en	Empleo en enfermedad renal crónica
Orlistat	PP -2,9 kg	PP -2,3 kg HbA _{1c} -0,38%	Prediabetes, DM, colesterol-LDL elevado, HTA, ECV	Eliminación fecal No ajuste de dosis
Sibutramina	PP -4,2 kg	PP -4,9 kg HbA _{1c} (ns)	Apetito intenso, dislipemia aterogénica	Metabolismo hepático a metabolitos activos Eliminación renal No emplear en ERC estadio 5
Rimonabant	PP -4,7 kg	PP -3,9 kg HbA _{1c} -0,7%	Dislipemia aterogénica, DM, HTA, síndrome metabólico	Metabolismo hepático a metabolitos inactivos Eliminación biliar y renal No hay datos en ERC grave

ERC: enfermedad renal crónica; PP: pérdida de peso; ns: no significativo. Modificada de Rucker et al. 2007¹⁷.

Estados Unidos hay experiencia de su empleo en pacientes con ERC y considero que la relación riesgo-beneficio es favorable en esta situación. Los incretinomiméticos, de próxima aprobación en España, exenatida y liraglutida, con un efecto significativo en la reducción de peso a largo plazo y sin riesgo de hipoglucemias, son fármacos de primera línea para su prescripción en pacientes como la presentada en el caso clínico actual.

Si esta estrategia no obtuviese un adecuado control glucémico de la paciente, entonces pasaríamos a considerar el algoritmo terapéutico de la ADA/EASD, en cuyo caso mi elección personal sería una insulina basal, por su menor repercusión sobre el peso y el menor riesgo de insuficiencia cardíaca respecto a los que presentan las glitazonas. Los nuevos análogos de insulina de acción prolongada glargina y detemir producen menos hipoglucemias nocturnas y sintomáticas que la insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH)¹⁹, aspecto importante en pacientes con IRC en tratamiento insulínico, que como sabemos presentan un mayor riesgo de hipoglucemias. Además, la insulina NPH parece inducir un mayor incremento de peso que la insulina detemir, mientras que no se han observado diferencias significativas con glargina¹⁹. En el único ensayo clínico publicado que ha comparado directamente las insulinas glargina y detemir en DM2, se observó a las 52 semanas un incremento ponderal de 2,25 kg con una dosis de detemir, de 3,71 kg con dos dosis de detemir y de 3,9 kg con glargina²⁰. De todos modos, este ensayo clínico tiene problemas metodológicos importantes, en especial en el control de las variables relacionadas con el peso, por lo que se precisa un ensayo clínico con un diseño adecuado para valorar de forma específica los efectos ponderales de ambas insulinas. En el momento actual sería igualmente correcto decidirse por insulina detemir o insulina glargina.

Llegados a este punto merece la pena realizar una reflexión. Los tratamientos actuales, incluyendo la dieta, el ejercicio, la modificación de la conducta, los ADO y la insulina, pueden controlar la hiperglucemia pero no consiguen una curación o una modificación de la enfermedad. Además, ninguna estrategia, incluida la propuesta por la ADA/EASD, ha mostrado superioridad sobre otra respecto a la morbimortalidad cardiovascular, excepto la monoterapia con metformina. En pacientes con obesidad grave y DM2, la cirugía bariátrica ha abierto nuevas posibilidades. Todos los tipos de cirugía de la obesidad producen una mejoría no sólo del peso sino también de las comorbilidades asociadas, particularmente la DM2. Un metaanálisis que incluyó 136 estudios con un total de 22.094 pacientes encontró que la DM2 fue completamente resuelta en el 76,8% de los pacientes, y resuelta o mejorada en el 86%²¹. Con respecto a la resolución de la diabetes, se observó una gradación de efecto de un 98% para la derivación biliopancreática o el cruce duodenal, un 83% para la derivación gástrica en Y de Roux y un 47,9% para la banda gástrica. La resolución de la DM2 tras cirugías malabsortivas es demasiado rápida para ser explicada únicamente por la pérdida de peso, por lo que es probable que otros factores, como la restauración del eje enteroinsular, tengan un papel relevante en este efecto²². Por otro lado, la reciente publicación de los datos a 11 años del estudio SOS demuestra por primera vez que una reducción ponderal mantenida en el tiempo (en este caso tras cirugía bariátrica) disminuye la mortalidad en un 29%²³.

¿Debería haberse ofrecido a nuestra paciente antes de los 60 años la opción de cirugía bariátrica? Mi opinión es que la paciente se habría beneficiado de la cirugía de la obesidad tras observarse fracaso a la modificación de es-

tilo de vida y fármacos, dada la previsible mejoría o resolución de las comorbilidades mayores (DM2, HTA, dislipemia, ERC). Pasada la barrera de los 60 años, la indicación de cirugía bariátrica requiere un estudio individualizado, debido al incremento de complicaciones y mortalidad con la edad avanzada, aunque algunos pacientes mayores podrían beneficiarse de procedimientos menos agresivos, como la banda gástrica ajustable laparoscópica²⁴.

¿Cómo enfocaría el tratamiento de los demás factores de riesgo cardiovascular?

Resulta controvertida la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) en personas con diabetes, dado que dicho riesgo se infravalora el doble o el triple a partir de las tablas, los gráficos y los instrumentos derivados del estudio de Framingham. La llegada del instrumento de valoración del riesgo validado a partir del estudio UKPDS permite calcular el RCV de forma apropiada²⁵. Nuestra paciente muestra los siguientes factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA, hiperlipemia combinada y ERC, además de la propia DM2, la obesidad central y la edad posmenopáusica. La ecuación de riesgo del UKPDS aplicada al presente caso calcula un riesgo a 10 años de cardiopatía isquémica del 28,9% (mortal 21,3%) y un 13,7% de riesgo de ictus (mortal 2,5%). Probablemente el riesgo se subestima con esta ecuación, pues no se ha tenido en cuenta la ERC²⁶.

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control de los FRCV en la prevención o el retraso del desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la DM2. El tratamiento de un paciente con diabetes con múltiples comorbilidades asociadas debe ser necesariamente multifactorial. El estudio Steno 2, realizado en pacientes con DM2 con microalbuminuria, y cuya rama de intervención cubría múltiples objetivos (incluyendo modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico intensivo para la hiperglucemia, HTA, dislipemia, prevención primaria de enfermedad cardiovascular con ácido acetilsalicílico [AAS] y un polivitamínico), mostró una reducción significativa de la HbA_{1c}, la albuminuria, la incidencia de retinopatía, la neuropatía y la morbimortalidad cardiovascular respecto al tratamiento convencional²⁷.

Los pacientes con diabetes, HTA e ERC en estadios 1-4 deben ser tratados con un inhibidor de la enzima conver-

sora de la angiotensina (IECA) o con un antagonista de los receptores de la angiotensina 2 (ARA II), habitualmente en combinación con un diurético, y el objetivo de control de la PA en este grupo de pacientes debe ser <130/80 mmHg^{6,11}. Ambos grupos de fármacos disminuyen la excreción urinaria de albúmina y retrasan la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria en DM2. Además, varios ensayos clínicos demuestran que los ARA II son más eficaces que otros antihipertensivos en retrasar el declive de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y el comienzo de la IRC en pacientes con DM2 y macroalbuminuria^{28,29}. Los datos disponibles sobre los IECA en pacientes con DM2 y macroalbuminuria son más escasos, aunque un pequeño estudio mostró una eficacia similar de los IECA y los ARA II en la progresión de la ERC³⁰. La combinación de un IECA y un ARA II puede reducir la proteinuria más que cada uno de los fármacos por separado³¹. Es razonable usar esta combinación en pacientes con la PA controlada pero con persistencia de macroalbuminuria⁶. En breve se dispondrá en nuestro país del aliskiren, el primer inhibidor directo de la renina, que ha mostrado una reducción adicional de la albuminuria del 20% en pacientes con DM2 y proteinuria que ya recibían tratamiento con losartán³².

La paciente de nuestro caso estaba siendo tratada con un diurético tiazídico y mantenía un mal control tensional (160/95 mmHg). Las tiazidas son menos eficaces en pacientes con TFG <50 mL/min, por lo que mi indicación sería sustituir la indapamida por un diurético de asa y añadir un ARA II. Si a pesar de estos cambios la PA persistiese >130/80 mmHg, se añadiría un antagonista del calcio no dihidropiridínico o un betabloqueador. Si la PA se controlase, pero la proteinuria aumentara, se añadiría un IECA.

Los pacientes con DM2 e ERC suelen presentar dislipemia aterogénica. El riesgo de ECV está muy aumentado en esta población. El objetivo de colesterol-LDL en pacientes con DM2 e ERC en estadios 1-4 debe ser <100 mg/dL, aunque cifras <70 mg/dL pueden ser una opción terapéutica^{6,11}. Los objetivos secundarios del tratamiento son que el colesterol-HDL sea >50 mg/dL y los triglicéridos <150 mg/dL. Estos pacientes deben ser tratados con una estatina, aunque la mayoría de ensayos clínicos en que se basan estas recomendaciones excluyen a los pacientes con ERC avanzada. De hecho, el estudio 4D, realizado en pacientes con DM2 en hemodiálisis, no mostró una reducción de morbimortalidad cardiovascu-

lar en la rama asignada a tratamiento con atorvastatina respecto a placebo³³. Dado que la paciente del caso presentado estaba en tratamiento con simvastatina en dosis bajas pero mantenía una cifra de colesterol-LDL (calculada) de 210 mg/dL, se requerirán dosis elevadas de estatinas para alcanzar el objetivo de colesterol-LDL <100 mg/dL. La mayor potencia farmacológica de la atorvastatina, los ensayos clínicos realizados en prevención primaria de población diabética con esta estatina, y su seguridad en pacientes con ERC son las principales razones para cambiar la simvastatina que tomaba la paciente por atorvastatina en dosis de 40-80 mg/día. En caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico, podría añadirse al tratamiento ezetimiba, aunque este fármaco no ha demostrado aún reducción de episodios cardiovasculares.

Finalmente, las recomendaciones de la ADA y la NKF incluyen la prescripción de AAS en dosis bajas (75-162 mg/día) a pacientes con DM2 y albuminuria^{6,11}. Sin embargo, los resultados negativos del estudio Primary Prevention Project con 100 mg/día de AAS en pacientes con DM2 han puesto en entredicho esta recomendación y sugieren una cierta resistencia de los pacientes con DM2 a las dosis bajas de AAS³⁴. Mi decisión en nuestra paciente sería utilizar AAS seleccionando el rango superior de la dosis recomendada (150 mg/día).

¿Qué pruebas complementarias llevaría a cabo?

Aunque el valor predictivo de la coexistencia de obesidad central, DM e HTA es muy bajo para el diagnóstico de síndrome de Cushing y no aparecen en la historia otros síntomas o signos más específicos (como debilidad muscular proximal, fragilidad capilar, estrías vinosas o acumulación grasa cervical y supraclavicular), resulta útil la determinación de cortisol libre en orina de 24 horas. Además, conviene realizar un estudio de función tiroidea, fundamentalmente por ser una causa tratable de hiperlipemia.

La ERC en pacientes con DM puede o no representar enfermedad renal diabética (ERD). Sólo un 40% de los pacientes con DM2 y microalbuminuria a los que se les practica una biopsia renal muestran lesiones diabéticas típicas. Aproximadamente un 30% tiene biopsias normales o casi normales, y otro 30% lesiones tubulointersticiales, vasculares o glomeruloescleróticas no rela-

cionadas con la glomerulopatía diabética clásica³⁵. En la mayoría de los casos, la ERC puede ser atribuida a la DM2 si existe macroalbuminuria o se observa microalbuminuria en presencia de retinopatía diabética. Sin embargo, deberían considerarse otras causas de ERC en presencia de alguna de las siguientes circunstancias: ausencia de retinopatía diabética, TFG muy baja o rápidamente decreciente, incremento rápido de la proteinuria o síndrome nefrótico, HTA rebelde, presencia de sedimento urinario activo, signos o síntomas de otra enfermedad sistémica, o una reducción >30% en TFG en los 2-3 primeros meses tras la iniciación de un IECA o un ARA II⁶.

En el caso de nuestra paciente, llama la atención el deterioro importante de la función renal para un valor relativamente modesto de microalbuminuria. Es fundamental repetir la determinación de creatinina y microalbuminuria, examinar el sedimento urinario, realizar un urocultivo, una ecografía renal y un examen del fondo de ojo. Llamativamente, el fondo de ojo practicado dos años antes era normal, por lo que es poco probable hallar una retinopatía evolucionada en este caso. La ausencia de retinopatía diabética en presencia de microalbuminuria tiene un valor predictivo negativo cercano al 100% para ERD, por lo que, si se confirman los hallazgos iniciales en nuestra paciente, el diagnóstico más probable será el de ERC no diabética.

Es conocido que la presencia de síndrome metabólico incrementa 2,5 veces la prevalencia de microalbuminuria y en un 24% el riesgo relativo de aparición de IRC¹. La HTA induce lesiones de nefroangioesclerosis y la obesidad se ha asociado a lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria por hiperfiltración, que se distingue de la forma idiopática por glomerulomegalia y por una menor fusión pedicular³⁶. Por tanto, la etiología de la ERC del caso presentado es probablemente multifactorial, aunque, en mi opinión, la obesidad y la HTA desempeñan un papel central. Es recomendable remitir a la paciente al nefrólogo para descartar otras enfermedades sistémicas que puedan producir el daño renal observado y plantear biopsia renal en caso de evolución atípica o dudas diagnósticas.

La presencia de crecimiento ventricular izquierdo en el ECG constituye una indicación para la evaluación ecocardiográfica del tamaño y la función del ventrículo izquierdo, ya que, a pesar de que la paciente no presenta

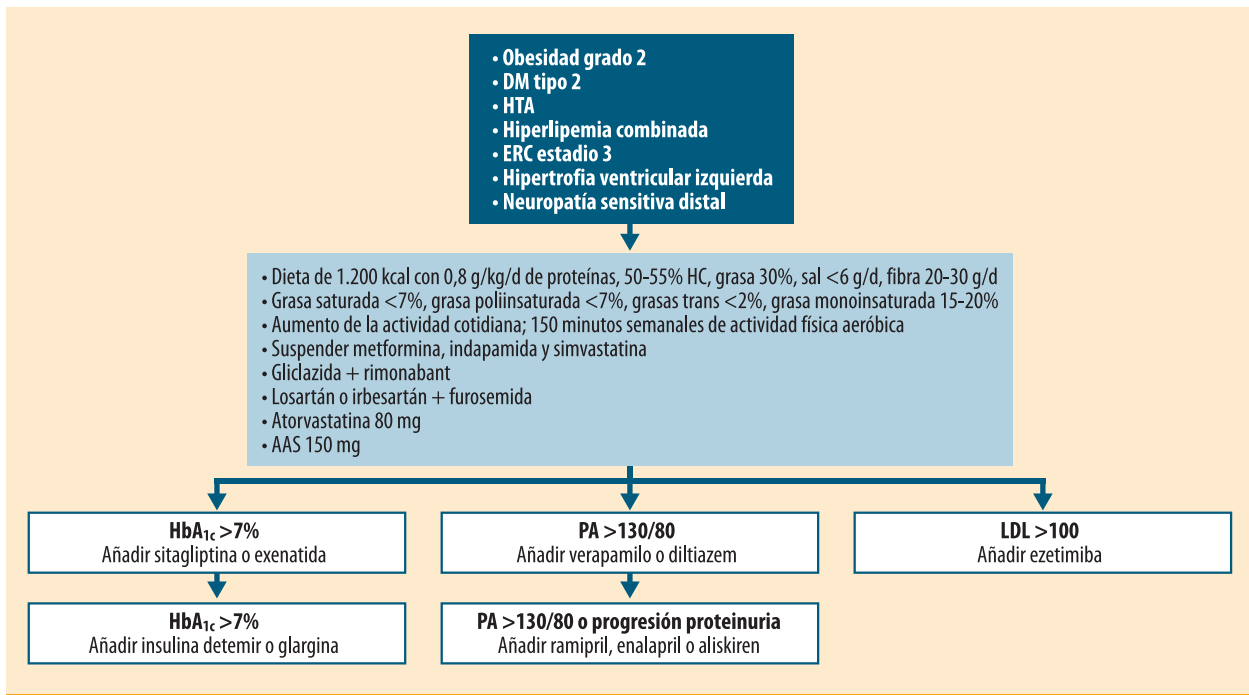


Figura 1. Tratamiento multifactorial propuesto para la paciente del caso clínico que nos ocupa. Los objetivos del tratamiento son: reducción de un 10% del peso basal, HbA_{1c} <7%, PA <130/80 mmHg, colesterol-LDL <100 mg/dL, colesterol-HDL >50 mg/dL, triglicéridos <150 mg/dL, estabilización o mejora de la TFG y de la microalbuminuria, así como evitar complicaciones cardiovasculares

datos clínicos de insuficiencia cardíaca, podríamos hallarnos ante una fase inicial de disfunción ventricular diastólica que se beneficiaría de medidas terapéuticas precoces. La paciente tiene signos de neuropatía diabética sensitiva distal, por lo que sería aconsejable descartar la coexistencia de una neuropatía autónoma cardiovascular mediante la respuesta de la PA al ortostatismo y la respuesta de la frecuencia cardíaca a las maniobras de Valsalva y la respiración profunda. La presencia de neuropatía autónoma cardiovascular confiere un mayor riesgo de isquemia silente e inducible.

Finalmente, resulta controvertido si una paciente como la que hemos estudiado debería ser sometida a un estudio de enfermedad coronaria. Un reciente documento de consenso de la ADA no recomienda un cribado sistemático de cardiopatía isquémica en los pacientes con DM asintomáticos²⁶. Se establece como estrategia razonable que, si el RCV calculado fuese muy elevado, podría utilizarse como prueba inicial una tomografía computarizada cardíaca para detectar la calcificación coronaria, prueba que está sustituyendo a la ergometría clásica como test inicial, aunque en pacientes con IRC los resultados obtenidos son menos predictivos de isquemia. En estos casos, podría utilizarse

el SPECT miocárdico o la ecocardiografía de esfuerzo. En mi opinión, una paciente diabética con un riesgo de cardiopatía isquémica en torno al 3% anual (probablemente superior) en quien vamos a iniciar un programa de ejercicio físico debería ser sometida a una evaluación cardiológica. La estrategia de pruebas diagnósticas queda abierta a la decisión del cardiólogo.

En conclusión, el abordaje diagnóstico y terapéutico del caso clínico propuesto ha de ser multifactorial y multidisciplinar (figura 1), con la implicación del médico de atención primaria, el endocrinólogo, la enfermera educadora en diabetes, el nefrólogo y el cardiólogo. Nuestro objetivo final es que la elevada morbimortalidad cardiovascular prevista se reduzca significativamente tras un tratamiento intensivo multifactorial. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

J.J. Gorgojo Martínez declara que ha recibido honorarios por conferencias, actividades formativas y trabajos de investigación de las siguientes empresas farmacéuticas: Novo Nordisk, Lilly, Sanofi-Aventis, Roche, GlaxoSmithKline, Pfizer, Almirall, Novartis, Abbott y MSD.

Bibliografía

- Robles NR, Alcázar R, González Albarrán O, Honorato J, Acha J, Álvaro F, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología*. 2006;26:538-58.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21.
- The Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374-83.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl. 1):S61-78.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(Suppl. 2):S12-154.
- NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. US Department of Health and Human Services Public Health Service. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute 2000; NIH Publication number 00-4084.
- Gorgojo-Martínez JJ, Almodóvar-Ruiz F, Donnay-Candil S. Baseline serum folate level may be a predictive factor of weight loss in a morbid-obesity-management programme. *Brit J Nutr*. 2006;96:956-64.
- Kasiske BL, Lakataua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:954-61.
- Pedrin MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a metaanalysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:627-32.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 1):S12-54.
- Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-24.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:1194-9.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006;368:1660-72.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract*. 2008;doi:10.1016/j.diabres.
- Rosenstock R, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-16.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:497-507.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741-52.
- Morales MJ, Díaz-Fernández MJ, Caixas A, Goday A, Moreira J, Arizabalaga JJ, et al. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: recomendaciones prácticas basadas en la evidencia. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(Suppl. 3):1-24.
- Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. UKPDS 56: the UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clin Sci*. 2001;101:671-79.
- Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2729-36.
- Gæde P, Lund-Andersen, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
- 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. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ*. 2000;321:1440-4.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
- Wanner C, Krane V, März W, 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.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003;26:3264-72.
- Fioretto P, Mauer M, Carraro A, Bruseghin M, Brocco E, Crepaldi G, et al. Renal structural changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 1997;10(Suppl. 1):184S-8S.
- Khambam N, Markowitz G, Valeri AM, Lin J, D'Agati V. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59: 1498-509.