

Seminarios de diabetes

AVANCES TERAPÉUTICOS EN EL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA E INSUFICIENCIA RENAL

Monitorización de la función renal en el paciente con diabetes

Diabetic nephropathy and its monitorization

P. Pedrianes Martín, P.L. de Pablos Velasco

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

Evitar las complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares es un objetivo importante en el tratamiento de la diabetes mellitus, ya que son responsables de un marcado deterioro de la calidad de vida y de un incremento de la tasa de morbimortalidad de estos pacientes. Aunque la nefropatía diabética es una complicación microvascular, los pacientes afectados presentan un riesgo aumentado de sufrir episodios cardiovasculares, que a largo plazo constituyen la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. Además, la nefropatía diabética es la primera causa de insuficiencia renal terminal en el mundo occidental. Afortunadamente, existen varios métodos destinados al diagnóstico precoz de la nefropatía diabética que permiten detener, o al menos retrasar, la progresión de esta enfermedad. Este artículo revisará brevemente la evolución natural de la nefropatía diabética y se centrará en la descripción de los criterios de cribado y seguimiento de la enfermedad, basándose en pruebas sencillas como la determinación del cociente albúmina/creatinina en muestra de orina aislada, así como en las decisiones que deben tomarse en función de los resultados obtenidos.

Palabras clave: nefropatía diabética, diabetes mellitus, monitorización, microalbuminuria, cribado.

Abstract

Avoiding both macrovascular and microvascular complications is an important goal in diabetes mellitus treatment, because they are responsible for an important decrease in the quality of life and an increase in the morbidity and mortality rate of these patients. Even though diabetic nephropathy is a microvascular complication, patients with this condition have an increased risk for cardiovascular events which, in the long term, represent the major cause of death in this group of patients. Moreover, this condition represents the major cause of terminal renal insufficiency. Fortunately, there are several methods for early diagnosis of diabetic nephropathy which stop or at least delay the progression of this disease. This article will discuss the criteria for its screening and follow up based on simple tests like creatinine clearance and the albumin/creatinine ratio in a single urine sample and the decisions to be taken according to results.

Keywords: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, monitorization, microalbuminuria, screening.

Fecha de recepción: 28 de agosto de 2008

Fecha de aceptación: 15 de septiembre de 2008

Correspondencia:

P.L. de Pablos Velasco. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Dr. Negrín». Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria. Correo electrónico: pablos.velasco@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; Cr: creatinina; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; EUA: excreción urinaria de albúmina; GFR: tasa de filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IR: insuficiencia renal; MAU: microalbuminuria; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal; ND: nefropatía diabética; PAS: ácido paraaminosalicílico; PTGA: productos terminales de la glucosilación avanzada.

Introducción

La primera lesión histológica renal relacionada con la diabetes (DM) fue descrita por Armani en 1877¹. En 1936, Kimmelstiel y Wilson¹ informaron de una lesión glomerular en pacientes con proteinuria que se aceptó como específica de la DM. La nefropatía diabética (ND) abarca una serie de alteraciones que se desarrollan progresivamente en el riñón del paciente con diabetes y que se incluyen dentro del grupo de las complicaciones microvasculares, entre las que también figuran la retinopatía y la polineuropatía diabéticas. En la ND se distinguen

varias fases (algunas reversibles) de alteración en la estructura y la función renal, que a largo plazo, si no se realiza un diagnóstico precoz y se instauran medidas terapéuticas para impedirlo, puede conducir a la insuficiencia renal (IR) terminal.

Epidemiología

Establecer una incidencia concreta de la ND tanto en la diabetes tipo 1 (DM1) como en la tipo 2 (DM2) resulta muy complicado, dado que los estudios son sumamente diversos en cuanto a las poblaciones estudiadas y los criterios para definir la entidad. La prevalencia de microalbuminuria (MAU) comunicada varía desde el 6,5 hasta el 42%, con criterios que abarcan desde la determinación en muestra simple al azar hasta la cuantificación en orina de 24 horas¹. El número de pacientes incluidos también es muy dispar (desde unos cientos a varios millares), así como lo es la franja de edad en que se realiza la determinación (desde los 15 hasta los 87 años). En lo que respecta a la nefropatía clínica, la prevalencia va del 1 al 33%, con grandes diferencias en el diseño similares a las referidas para la MAU. Por ello, aunque podemos intuir que un gran número de pacientes con diabetes se verán afectados por esta patología, no es posible cuantificar su prevalencia con una exactitud fiable. Se estima que afectará a un 30-35% de los pacientes con DM1 y a un 15-20% de los individuos con DM2.

Según datos oficiales, la incidencia de DM2 en España es de 8,1-10,8 nuevos casos cada 1.000 habitantes al año, y la de la DM1 de 9,5-16/100.000 habitantes/año en menores de 14 años y de 9,9/100.000 habitantes/año entre los 15 y los 29 años; de estos datos se deduce el gran número de pacientes potencialmente expuestos a esta condición, aunque el porcentaje de pacientes en IR terminal a los 10 años del diagnóstico de DM se sitúa en algo menos del 2%. Los datos para la población española describen una prevalencia de MAU del 13% en DM1 y del 23% en DM2, de proteinuria del 5%, y de IR del 4,8-8,4%, con un riesgo relativo de padecer IR 25 veces superior en los pacientes diabéticos que en la población general².

Justificación de la monitorización

La importancia del diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento radican en que la ND se asocia a un aumento considerable de la morbimortalidad de estos pacientes, y es la principal causa de IR terminal en el mundo occidental⁵. Sin desglosar las causas finales del fallecimiento, se estima que en 2004 la DM provocó 9.966 muertes

en España, 3.924 en varones y 6.042 en mujeres, lo que representa un 2,67% del total de las muertes en nuestro país², atribuyéndose casi todo el exceso de muertes en pacientes diabéticos menores de 50 años a la ND³.

Numerosos autores consideran la MAU como un marcador de disfunción endotelial, por lo que podría emplearse para facilitar el diagnóstico de los pacientes con riesgo aumentado de sufrir episodios cardiovasculares, de los que ha demostrado ser un factor de riesgo independiente³. Esto incluiría no sólo a los pacientes con diabetes, sino también a aquellos con hipertensión, varones y mayores de 60 años. Se ha demostrado que los pacientes con MAU positiva tienen mayor mortalidad total, de causa cardiovascular, de alteraciones cardíacas (hipertrofia y disfunción de ventrículo izquierdo, alteraciones electrocardiográficas e isquemia cardíaca) y de causa cerebrovascular, incluso con niveles de MAU inferiores a los valores de corte actualmente establecidos, lo que plantea la necesidad de establecer nuevos puntos de corte cuando exista evidencia suficiente⁴.

Además de las implicaciones médicas, la importante carga personal y el empeoramiento de la calidad de vida que implica este proceso, la ND conlleva un gasto sanitario para los sistemas públicos de salud que también debe tenerse en cuenta, dado que puede evitarse en gran medida si se instaura un tratamiento apropiado⁵. Dentro del gasto por paciente anual (que suma entre 1.289,6 y 1.476,4 millones de euros), se emplean entre 127,46 y 144,69 millones de euros en procedimientos de diálisis². Cualquier reducción en la necesidad de recurrir a la diálisis supondría un ahorro sanitario que ayudaría a desahogar los sistemas de financiación comunitarios.

Evolución natural (figura 1)

Diabetes tipo 1

En este tipo de DM se ha definido con bastante exactitud la evolución de la nefropatía. Cuando acaba de establecerse el diagnóstico, los hallazgos son principalmente de alteración funcional, como aumento del flujo plasmático renal y de la tasa de filtrado glomerular (GFR)^{6,10} (>120 mL/min/1,73 m²), que pueden ceder o no tras la instauración de la terapia insulínica, pero se han descrito también cambios morfológicos como el aumento del tamaño renal. Más tarde, son la matriz mesangial y la membrana basal glomerular las que sufren engrosamiento, habitualmente unos 3 años después del inicio de la

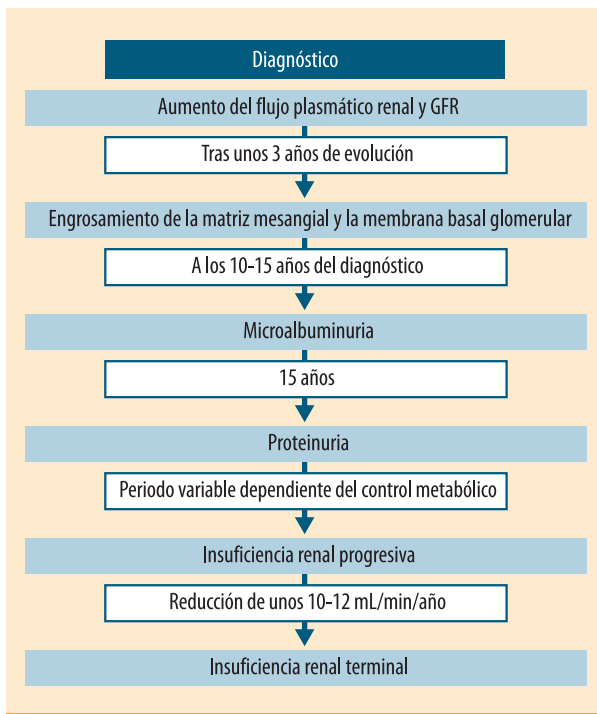


Figura 1. Evolución natural de la nefropatía en la DM1

DM1. Tanto los cambios funcionales como los estructurales coexisten durante un periodo de 10 a 15 años, pudiendo detectarse a los 5 o 10 años un aumento patológico de la excreción de albúmina urinaria (microalbuminuria) –reflejo de una alteración en la estructura tubular y, en menor medida, también de origen glomerular⁵–, que representa una fase reversible del proceso en la que deben instaurarse las medidas destinadas a evitar la progresión¹. Ésta se relaciona con la duración de la DM1, considerándose su prevalencia de un 40-50% a los 30 años del diagnóstico, con un pico de incidencia a los 15 años de evolución y un descenso gradual a partir de los 20 años del diagnóstico⁵. Se estima que unos 15 años después de esta fase aparecerá la albuminuria¹⁰ y se normalizarán los valores de GFR y flujo plasmático renal, pero con una lesión que en menos de 10 años conducirá al deterioro funcional renal¹⁰, que puede ser terminal. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que la nefropatía se mantiene estable en el tiempo, habiéndose intentado sin éxito desarrollar marcadores que predigan la evolución tórpida hacia la nefropatía terminal. Como consecuencia, se recomienda tratar a todos los pacientes con fármacos que retrasen la evolución de la ND, ya que por el momento es imposible identificar a los pacientes que no se beneficiarán de dicho abordaje⁵.

Además, como ya se ha señalado, no es raro que de forma simultánea a la detección de MAU se constata también hipertensión arterial (HTA), y se ha demostrado que una presión arterial media >94 mmHg aumenta las posibilidades de progresión. Cuando se alcanza el rango de proteinuria, la excreción urinaria aumenta con el tiempo, en algunos casos alcanzando el rango nefrótico y, una vez se inicia el descenso en la GFR, el deterioro hasta IR terminal es casi inevitable. Pese a que históricamente la tasa de reducción se consideraba de unos 10-12 mL/min/año, con los tratamientos actuales dirigidos a controlar minuciosamente la presión arterial se estima una reducción de 4 mL/min/año.

Diabetes tipo 2

La evolución en la DM2 no sigue un patrón tan bien definido como ocurre en la DM1¹⁰. En el momento del diagnóstico, puede o no haber (hasta en el 42% de los pacientes) MAU, ya que la enfermedad suele detectarse tras un tiempo variable de evolución desapercibida, pero suele ceder una vez controlada la glucemia, al igual que en la DM1. Lo que no es tan fácil de definir es el tiempo desde el diagnóstico de DM2 hasta la aparición de MAU, precisamente por la dificultad de estimar el momento de aparición real de la enfermedad.

Alrededor de un tercio de los pacientes con DM2 con MAU detectable desarrollará nefropatía clínica en los siguientes 5 años, cuya velocidad de aparición se verá afectada por otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo la HTA⁷. En esta fase, la tasa de filtrado glomerular desciende de forma similar a como lo hace en la DM1, llegando a ser la primera causa de depuración extrarrenal en el mundo occidental, no sólo por la alta prevalencia de la DM2, sino también por el tratamiento de pacientes cada vez más añosos (la cifra alcanza el 43,5% del total de pacientes en diálisis en EE.UU.).

Monitorización (figura 2)

Una evaluación correcta de la función renal permite diagnosticar la ND desde su fase más inicial, con la posibilidad de instaurar el tratamiento precozmente y evitar la progresión que, en casi todos los pacientes, conducirá a la IR terminal. Por ello, se han desarrollado protocolos para establecer la periodicidad con la que debe valorarse la ND en el paciente diabético basados en dos aspectos fundamentales: la excreción urinaria de albúmina (EUA) y la GFR.

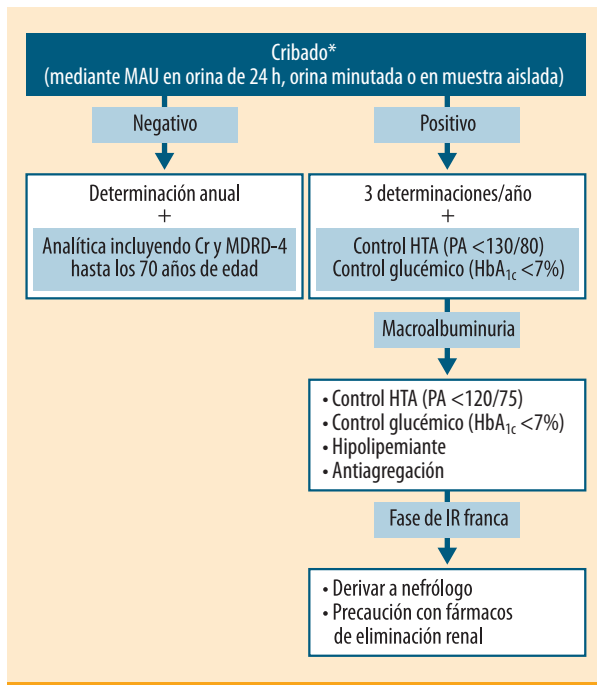


Figura 2. Algoritmo para la monitorización de la nefropatía diabética. *Inicio del cribado: DM1 a los 3-5 años del diagnóstico; DM2 desde el momento del diagnóstico

La EUA puede cuantificarse por varios métodos. Uno de ellos es la medición en orina de 24 horas, que tiene el inconveniente de la incomodidad que entraña para el paciente y la posibilidad de una mala recogida. Otra opción es la cuantificación en muestra aislada; tiene resultados casi idénticos a los de la orina minutada, que se considera el patrón de referencia⁵, pero con posibilidad de falsos positivos y negativos. La orina minutada presenta unos inconvenientes similares a la determinación en orina de 24 horas en lo que se refiere a la laboriosidad de la recogida.

El cribado ha de iniciarse no antes de los 3-5 años de evolución en la DM1 y en el momento del diagnóstico en la DM2^{5,6}, y se prolongará hasta los 70-75 años de edad. Se considera MAU la excreción de albúmina >30 mg en 24 h, >30 mg/g de creatinina (Cr) en muestra aislada o >20 µg/min en orina minutada⁶⁻⁹ (tabla 1). Debe tenerse en cuenta que la MAU puede elevarse ante infección urinaria, embarazo, ciertos fármacos, ejercicio previo o fiebre. Por este motivo, para confirmar la MAU se requiere que el test sea positivo en al menos dos de tres muestras recogidas a lo largo de 3-6 meses⁸.

Además, hay que determinar anualmente la Cr y la GFR mediante la fórmula de la modificación de la dieta en la

Tabla 1. Valores diagnósticos de microalbuminuria y proteinuria

	Muestra urinaria	Orina minutada	Orina de 24 horas
Normal	<30 mg/g de Cr	<20 µg/min	<30 mg
Microalbuminuria	30-300 mg/g de Cr	20-200 µg/min	30-300 mg
Proteinuria	>300 mg/g de Cr	>200 µg/min	>300 mg

enfermedad renal (MDRD) para estimar la función renal, independientemente de la excreción urinaria de albúmina:

$$GFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (Cr)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ en mujeres})$$

El cribado para MAU se llevará a cabo anualmente hasta los 70 años de edad si es negativo en determinaciones previas, e incluso hasta una edad más avanzada si existe indicación clínica¹⁰. Si la MAU es positiva, se realizará la determinación 3 veces al año. Se evaluará la presión arterial y se iniciará tratamiento para conseguir cifras <130/80 mmHg; el tratamiento habitualmente se basa en la administración de bloqueadores de la angiotensina, en ocasiones, junto con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, alfabloqueadores y tiazidas. También se optimizará el control glucémico, fijándose como objetivo una HbA_{1c} <7%^{7,9}. Asimismo, puede ser conveniente restringir el consumo de proteínas hasta 0,8 g/kg/día. Es importante iniciar el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en la dosis máxima que tolere el paciente, con analítica de control a las 2 semanas para evaluar la creatinina y el potasio. Finalmente, debe insistirse en el abandono del hábito tabáquico y en la realización de ejercicio físico. Se recomienda reevaluar al paciente cada 4-6 meses, presentándose como objetivo la reducción de la MAU al menos en un 50%.

Se acepta el término de proteinuria cuando la EUA supera los 300 mg en 24 h, el índice albúmina/creatinina es >300 mg/g o >200 µg/min en orina minutada (tabla 1), detectados al menos en dos ocasiones en 3-6 meses. En este momento, se considera que ya hay lesión renal y progresará hasta la IR terminal. Los cuidados son similares a los de la fase de MAU positiva, con seguimiento unas tres veces al año, pero el objetivo de presión arterial se reduce a 125/75 mmHg^{7,9}. Además, en los pacientes

Tabla 2. Criterios de derivación al nefrólogo

- Aumento rápido de Cr o la proteinuria
- Sedimento anormal
- Cr >1,8 mg/dL en mujeres o >2 mg/dL en hombres
- Necesidad de tratamiento específico para frenar la progresión
- Intolerancia a los IECA o los ARA II, o hiperpotasemia
- Posibilidad razonable de etiología alternativa como causante de la neuropatía
- Aclaramiento de Cr <60 mL/min
- Dificultad en el manejo de la hiperfosfatemia
- Anemia de origen renal

con DM2 hay que insistir en el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia e, incluso, plantearse el inicio de tratamiento antiagregante como prevención del infarto agudo de miocardio. Es necesario considerar la derivación al especialista en nefrología si aparecen datos atípicos de la evolución de la ND, como aumento brusco de la Cr, Cr elevada (>1,8 mg/dL en mujeres y >2 mg/dL en hombres), aclaramiento de Cr <60 mL/min, difícil control de la presión arterial, hiperpotasemia, hiperfosfatemia o anemia⁹ (tabla 2). Además, sería inusual que la nefropatía se presentara como deterioro de la función renal sin MAU positiva previa, con sedimento urinario anormal, sin retinopatía evidente o tras corta evolución de la diabetes. En estos casos, debemos derivar al paciente al nefrólogo, aparte de para un mejor manejo, para descartar etiologías alternativas, requiriéndose en algunos casos una biopsia renal⁵.

Cuando el paciente entra en la fase de IR establecida, el objetivo será retardar el mayor tiempo posible la progresión hasta el estadio terminal y, en su caso, prepararlo para el tratamiento de depuración extrarrenal. A partir de este punto, el manejo lo lleva sobre todo el nefrólogo, pero debe optimizarse el control glucémico, el control de la presión arterial y el tratamiento con IECA. Hay que tener precaución con la hiperpotasemia y la nefropatía isquémica secundaria a los IECA o ARA II y evitar los fármacos nefrotóxicos, así como los contrastes yodados.

Los fármacos hipoglucemiantes se emplearán con sumo cuidado, dado que la metformina y casi todas las sulfonilureas están contraindicadas. Podrán usarse la gliquidona, las glinidas, las tiazolidindionas, la acarbosa y, por supuesto, las insulinas. Estos pacientes ya no se conside-

ran aptos para el seguimiento ambulatorio, por lo que deben ser seguidos en un hospital.

En la IR terminal, el paciente entra en programa de diálisis, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, y únicamente podremos usar insulina para el control glucémico. Ciertos pacientes pueden ser candidatos a trasplante renal, lo que será indicado por el nefrólogo. En los pacientes con DM1 puede ensayarse un injerto reno-pancreático, preferentemente simultáneo, para mejorar la supervivencia del injerto renal.

Conclusiones

Dado que la ND es una complicación frecuente de la DM y afecta claramente a la mortalidad y la calidad de vida de estos pacientes, su diagnóstico precoz es una herramienta fundamental para evitar su progresión a estadios avanzados. En la actualidad disponemos de varios fármacos capaces de detener y, en casos precoces, revertir, la ND, en especial los IECA y ARA II. Además, tenemos a nuestro alcance varios métodos sencillos para evaluar la función renal de estos pacientes y realizar un diagnóstico precoz. Por todo ello, la puesta en marcha de un cribado protocolizado, tanto en la atención primaria como en la especializada, proporcionará a estos pacientes la posibilidad de retrasar en gran medida la evolución natural de la lesión renal que se produce en la DM cuando no se realiza un adecuado tratamiento. ■

Consideraciones prácticas

- La prevención de la nefropatía diabética, que se asocia a un aumento considerable de la morbimortalidad de estos pacientes, justifica la necesidad de su monitorización.
- El cribado se realizará mediante la medición de la microalbuminuria y la tasa de filtrado glomerular. Debe iniciarse en la DM1 a los 3-5 años de su evolución y en la DM2 a partir de su diagnóstico, prolongándose hasta los 70-75 años.

Declaración de potenciales conflictos de intereses

P. Pedrianes Martín y P.L. de Pablos Velasco declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con la elaboración y contenido de este artículo.

Bibliografía

1. Jones SC, Marshall SM, Bilous RW. International textbook of diabetes mellitus: diabetic nephropathy, 3th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004. p. 1219-45.
2. Vázquez García JA. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. p. 13-28.
3. Diercks GFH, Van Boven HL. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non diabetic population. *Eur Hear J.* 2000;21:1922-7.
4. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin Am Soc Nephrol.* 2007;2:581-90.
5. Willams ME, Stanton RC. Joslin's diabetes mellitus, 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 925-46.
6. García Robles R. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la nefropatía diabética. *Endocrinol Nutr.* 2003;50(Supl 1):24-6.
7. De Álvaro Moreno F, Martínez Castela A, Romero González R. Documento de consenso sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología.* 2002;22(6):521-30.
8. Standards of care for diabetes (Technical Review). *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 1):S12-54.
9. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical Guideline for Adults with Diabetes. 2008 Mar 19; [10 screens]. Available from: http://www.joslin.org/Files/Adult_Guideline_Graded.pdf
10. Brownlee M, Aiello LP, Cooper E, Vinik A, Nesto RW, Boulton JM. Williams Textbook of endocrinology: complications of diabetes mellitus, 11th ed. Canadá: Saunders Elsevier; 2008. p. 1443-50.