

Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España

Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha Contra la HTA (SEH-LELHA), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Comité de expertos

De Álvaro Moreno, Fernando (SEN)
De Pablos Velasco, Pedro Luis (SEEN)
Esmatjes Mompó Enric (SEDIAB)
Fernández Escribano, Angustias (AEN-PED)
Lurbe Ferrer, Empar (SEH-LELHA)
Marín Iranzo, Rafael (SEH-LELHA)
Martín Manzano, José Luis (SEMFYC)
Martínez Castelao, Alberto (SEN)
Mediavilla Bravo, José Javier (SEMERGEN)
Orozco Beltrán, Domingo (SEMFYC)
Orte Martínez, Luis (SEN)
Romero González Ramón (SEN)
Sanz Guajardo, Dámaso (SEN)

Comité de redacción

De Álvaro Moreno, Fernando
Martínez Castelao, Alberto
Romero González, Ramón

JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de nefropatía diabética se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus, y además es la causa individual más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental. Constituye la etiología de insuficiencia renal con mayor aumento proporcional en las últimas décadas y las previsiones contemplan un mayor crecimiento en los próximos años.

Se ha sugerido que la incidencia de nefropatía en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) podría estar disminuyendo en algunos países debido a un mejor control metabólico, pero otros estudios indican que no han existido cambios relevantes en la frecuencia de nefropatía diabética en las dos últimas décadas (20%-35%). La probabilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) varía considerablemente en función de características raciales y étnicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Se ha estimado que en los pacientes con DM 2 de raza caucásica se encuentra en el rango del 15%-20%. La incidencia acumulativa de nefropatía es menor en los pacientes con DM 2 que en de los pacientes con DM 1. Sin embargo la prevalencia de DM 2 es 10 a 15 veces mayor que la de la DM 1. El resultado es que el 60%-90% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis-trasplante son pacientes con DM 2. Por otra parte, el envejecimiento relativo de la población, el incremento de DM 2 y la mejoría en la supervivencia de estos pacientes está produciendo un importante aumento del número de pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética.

Correspondencia:
A. Martínez Castelao.
GEENDIAB. SEN.
Correo electrónico: amcastel@terra.es

Documento de Consenso elaborado a propuesta del GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética), de la Sociedad Española de Nefrología.

El primer Documento de Consenso fue elaborado a propuesta del GEENDIAB, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética, de la Sociedad Española de Nefrología. La redacción final fue aprobada por las Juntas Directivas de las respectivas Sociedades Científicas y publicado en las respectivas revistas, órgano oficial de cada Sociedad en Septiembre de 1997.

Esta Actualización del Documento de Consenso 2002 ha sido aprobada por todas las Sociedades que figuran en la portada del mismo.

Tabla 1. Clasificación etiológica diagnóstica de la diabetes mellitus**Diabetes mellitus tipo 1 (DM 1)**

Originada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina debida a la destrucción de las células beta. Se distinguen dos formas: la inmunológica, que es la más frecuente, y la idiopática. Tiene tendencia a la cetosis y requiere tratamiento con insulina dentro de los seis primeros meses de enfermedad. Aunque puede aparecer a cualquier edad suele hacerlo antes de los 30 años.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)

Sus formas de presentación pueden variar desde el predominio de resistencia a la insulina con poca reducción en la secreción de la misma hasta casos de severo déficit de producción de insulina asociado a poca resistencia insulínica

Otras formas específicas de diabetes. Diabetes mellitus secundaria

Existen formas de diabetes asociadas a determinadas condiciones como: defectos genéticos en el funcionamiento de la célula beta o la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, uso de fármacos y productos químicos, infecciones y algunos síndromes genéticos

Diabetes gestacional

Intolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el embarazo

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria.

Desde el punto de vista clínico, los primeros cambios funcionales renales en la DM 1 son el incremento en la excreción urinaria de albúmina (EUA) y la elevación del filtrado glomerular ≥ 120 ml/minuto/1,73 m². Estos cambios funcionales ocurren poco después del diagnóstico de la diabetes, pero una vez que el control glucémico es adecuado, la función renal vuelve a la normalidad. No obstante, algunos pacientes presentan hiperfiltración glomerular mantenida, y se ha descrito que un 50% de estos pacientes desarrollará nefropatía diabética.

Después de 5 a 10 años de evolución de la diabetes algunos pacientes progresan a un estadio en el cual aumenta la EUA sin existir cambios sustanciales en el filtrado glomerular. La existencia de microalbuminuria –30 a 300 mg/24 horas– ya implica la existencia de nefropatía, aunque en fase incipiente. De no mediar intervención terapéutica, la mayor parte de los pacientes con DM 1 y microalbuminuria progresarán a proteinuria –EUA ≥ 300 mg/24 horas–; es decir, entrarán en fase de nefropatía diabética establecida. Cuando se produzca un descenso de la tasa de filtrado glomerular, virtualmente todos los pacientes progresarán hacia la IRCT. Habitualmente en los pacientes con DM 1, el incremento de la presión arterial (PA) sigue al desarrollo de la microalbuminuria en 2 a 5 años.

La historia natural de la nefropatía diabética es en realidad más compleja, ya que el proceso puede detenerse en

un estadio particular o incluso regresar, progresar rápidamente tras períodos relativamente largos de estabilidad o finalizar por muerte precoz del paciente de causa generalmente cardiovascular. La utilización de los estadios clínicos intermedios referidos anteriormente para aplicar las recomendaciones de pautas de actuación no pretende cambiar la visión de la evolución de la nefropatía diabética, sino utilizar estos marcadores evolutivos de amplia aceptación para fijar líneas concretas de actuación de probada utilidad en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. La implantación de programas de prevención y tratamiento ha alterado de forma sustancial la historia natural de la nefropatía diabética.

El curso clínico de la nefropatía en los pacientes con DM 2 puede presentar diferencias significativas comparado con el de los pacientes con DM 1 en las fases previas al desarrollo de proteinuria establecida. Ello es en parte debido a la heterogeneidad de la misma enfermedad y al desconocimiento del comienzo exacto de la diabetes entre otras causas. En los pacientes con DM 2 es frecuente la presencia de hipertensión arterial (HTA), incluso precediendo al diagnóstico de microalbuminuria. Como consecuencia de su edad más avanzada, así como de la presencia de arterioesclerosis, los pacientes con DM 2 pueden presentar con más frecuencia que los pacientes con DM 1 otras enfermedades renales, que pueden estar incluso sobreañadidas a la nefropatía diabética. Para confirmar el diagnóstico de nefropatía diabética, en estos pacientes se requiere la presencia de una EUA elevada, en ausencia de otras anomalías en la analítica urinaria, y la constatación de la existencia de retinopatía diabética, igual que en la DM 1.

La prevención de la nefropatía diabética es importante porque su profilaxis y adecuado tratamiento reduce la mortalidad precoz, así como la aparición y progresión de las complicaciones tardías de la diabetes. Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal presentan una mortalidad un 50% mayor que los pacientes no diabéticos.

Hasta los hallazgos de Fioretto et al, de regresión de lesiones de nefropatía diabética tras el trasplante de páncreas, la experiencia clínica indicaba que la nefropatía diabética no podía ser curada. Sin embargo, existen numerosos datos clínicos y experimentales en favor de que el curso de la nefropatía puede ser alterado sustancialmente, y que el resultado de esta intervención puede ser más eficaz cuanto más precoces sean el diagnóstico y el momento de su instauración.

Sobre la base de todo lo que antecede se pretende sistematizar de manera racional la asistencia a la nefropatía diabética, contemplada como un proceso evolutivo y dinámico.

No es objetivo de este consenso sentar bases rígidas sobre la conducta terapéutica, sino plantear líneas de actuación aceptadas por todos los estamentos implicados en el tratamiento del paciente diabético, y crear un foro que periódicamente revise e impulse la aplicación y coordinación de las estrategias terapéuticas.

OBJETIVOS

Nuestros objetivos persiguen la elaboración de un documento de consenso sobre las guías más adecuadas de actuación en la detección, seguimiento y tratamiento de los pacientes con nefropatía diabética y las pautas más aconsejables para su aplicación en España. Para la elaboración del documento se han consultado las publicaciones médicas más relevantes y las guías de consenso de más amplia aceptación, que se han tratado de adecuar a la realidad de nuestro medio. Se han planteado líneas concretas de actuación para los diferentes profesionales encargados del tratamiento y seguimiento de los pacientes diabéticos.

DETECCIÓN PRECOZ DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA (TABLA 2)

DM 1

En los pacientes diagnosticados de DM 1, el programa de detección se centrará en la cuantificación de la EUA, que se practicará en todos los pacientes con DM a partir de los 5 años de evolución de la diabetes y hasta los 75 de años de edad, salvo excepciones.

El despistaje podrá realizarse mediante la determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, o cuantificando la EUA en orina de 24 horas o una muestra de orina minutada. Estos dos últimos procedimientos presentan como fuente posible de error una recolección incompleta de la orina, a parte de la dificultad para los pacientes de la recogida de orina completa de 24 horas. La ventaja de la determinación del índice albúmina/creatinina es que se realiza en una muestra urinaria y sus resultados son prácticamente superponibles a los obtenidos en orina minutada que es considerado el "patrón oro" en la determinación de la EUA. La microalbuminuria se considerará patológica, cuando dos de tres determinaciones consecutivas realizadas en un período de tres a seis meses sean positivas. La EUA se considerará elevada si es ≥ 30 mg/24 horas o ≥ 20 mg/min en orina minutada o ≥ 30 mg/g de creatinina en una muestra de orina aislada (tabla 2). La determinación exclusiva de la microalbuminuria en mg/l también puede ser útil. Para efectuar correctamente el diagnóstico de microalbuminuria se deberá considerar, entre otros, que las infecciones urinarias, la fiebre, la insuficiencia cardíaca, las descompensaciones metabólicas y el ejercicio intenso pueden aumentar la EUA, por lo que se evitará la determinación de la EUA con fines diag-

nósticos de nefropatía diabética cuando el paciente se encuentre en esas circunstancias.

En caso de ser negativa la detección se repetirá la determinación una vez al año. En caso de resultado positivo se repetirá la determinación tres veces al año, dentro del seguimiento de las complicaciones de la diabetes por el correspondiente especialista endocrinólogo, o pediatra endocrinólogo.

DM 2

El estudio inicial de nefropatía se hará igual que para los enfermos DM 1 descrito en el apartado anterior, pero en este caso desde el momento del diagnóstico de la diabetes. Si la microalbuminuria es negativa se repetirá la determinación una vez al año.

Los criterios para el diagnóstico de nefropatía serán los mismos que los descritos para la DM 1, y la periodicidad también igual.

El médico de familia y el endocrinólogo deben prestar especial atención a la detección precoz de la nefropatía diabética.

Debe estimularse el abandono del tabaco mediante la motivación por una información adecuada de sus efectos, proponiendo una fecha concreta para el abandono. Se debe remitir al paciente con dificultades para dicho abandono a centros especializados en deshabituación.

Igualmente el control de la pérdida de peso, el incremento de ejercicio físico, la no indicación de fármacos nefrotóxicos, el tratamiento precoz de las infecciones urinarias, el adecuado control metabólico, de la hipercolesterolemia y la supresión de las dietas hiperproteicas contribuirán a la prevención del riesgo cardiovascular y renal.

FASE DE MICROALBUMINURIA

DM 1

Es fundamental el uso de los recursos necesarios para conseguir la optimización del control metabólico con todas las consideraciones que ello comporta. En todo caso el objetivo prioritario es conseguir unos niveles de HbA_{1c} inferiores a 7 %. Las recomendaciones dietéticas serán las propias de la diabetes, aconsejándose ajustar el contenido proteico de la dieta para que no exceda a 0,8 g/kg/día, -máximo 10% del contenido calórico diario-. En el caso de los niños mayores de 3 años las necesidades proteicas serán de 1-1,2 g/kg/día.

Tabla 2. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)*

	Orina de 24 horas (mg)	Muestra de orina aislada índice albúmina /creatinina (mg/g o µg/mg)	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	<20
Microalbumina	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

*La excreción urinaria de albúmina puede determinarse de varias maneras, cada una con sus ventajas e inconvenientes. La elección del método depende de la práctica habitual en cada centro.

Tabla 3. Criterios de control glucémico

	Unidades	Normal	Objetivo	Intervenir
Glucemia basal	mg/dl	<110	80-120	<80 o >140
HbA1c	%	< 6	< 7	> 8

Entre las recomendaciones generales se hará especial hincapié en que los pacientes conozcan, desde el diagnóstico de diabetes, los efectos especialmente dañinos del tabaco en la evolución de la diabetes y debe estimularse el abandono del tabaco en los fumadores, con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular y también la incidencia de la nefropatía diabética. En casos de dificultad en el abandono del consumo de tabaco se debe estimular el envío de estos pacientes a centros especializados en la deshabituación. Como norma general se aconseja la realización de ejercicio.

Se prestará especial atención al control de la PA y microalbuminuria, siendo los objetivos conseguir un control de la PA a cifras inferiores a 130/80 mmHg y una reducción de la EUA del 50%. Debemos, no obstante, recordar que con cifras de PA inferiores la evolución puede ser mejor, siempre según la tolerancia del paciente y evitando la sintomatología de hipotensión arterial.

El tratamiento farmacológico de elección inicial será un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), tanto en pacientes hipertensos como en normotensos microalbuminúricos, dado que los IECA reducen precozmente la hiperfiltración glomerular, la presión intraglomerular y la microalbuminuria. La dosis podrá ser progresiva hasta conseguir la dosis máxima efectiva recomendada. Los objetivos del tratamiento son el control de la PA y la reducción de la EUA. En pacientes normotensos, la dosis será la máxima tolerada. En caso de intolerancia o efectos secundarios se recomienda el tratamiento con antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA-II).

Cuando no se consiga un buen control de la PA con IECA pueden añadirse otros antihipertensivos (diuréticos, calcioantagonistas, bloqueadores beta y bloqueadores alfa), a dosis crecientes, en orden a controlar la PA. La asociación calcioantagonistas-IECA se ha mostrado útil en el control de la PA, y especialmente con calcioantagonistas no dihidropiridínicos, como diltiazem o verapamil. Los bloqueadores alfa de liberación retardada también son fármacos de segundo escalón útiles, ya que con esta fórmula galénica no inducen hipotensión con las primeras dosis que era su principal inconveniente. La adición de un diurético tiazídico en dosis bajas o un diurético de asa en caso de insuficiencia renal (furosemida, torasemida) es frecuentemente necesaria, puesto que potencia el efecto de los IECA y ARA-II, y dado que estos pacientes presentan frecuentemente retención de agua y sal, sólo la depleción de volumen que ocasionan permite controlar adecuadamente la hipertensión. La utilización de indapamida puede ser útil como alternativa por su efecto diurético y ausencia de efectos secundarios. El uso de bloqueadores beta no está tan consensuado, por la posibilidad de en-

mascarar las crisis de hipoglucemia o de agravar las manifestaciones de vasculopatía periférica. Se utilizarán bloqueadores beta en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

La EUA se cuantificará 3-4 veces al año en el marco del seguimiento global del paciente. Al tratarse de pacientes con posibilidad de progresión a nefropatía clínica muy elevada (superior al 80% en 10 años) se solicitará la colaboración del nefrólogo para optimizar el tratamiento antihipertensivo y prevenir así la nefropatía en el caso de no alcanzarse los objetivos de PA recomendados.

DM 2

Las medidas higiénico-dietéticas recomendadas serán las mismas que las indicadas para la DM 1. haciendo hincapié en la reducción del sobrepeso.

Es muy importante mantener un adecuado control metabólico, y las medidas serán las mismas que en la DM 1. En los pacientes de edad avanzada en el momento del diagnóstico de la DM se buscará el mejor control metabólico posible, con especial atención en evitar hipoglucemias.

Ante la aparición de hipertensión arterial en estos enfermos debe considerarse que según la clasificación de la OMS y del JNC-VI, a los pacientes diabéticos con hipertensión arterial se les clasifica como pertenecientes al grupo de riesgo C, y que, por tanto, precisan tratamiento antihipertensivo desde el mismo momento de la confirmación de valores de PA clínica superiores o iguales a 130/85 mmHg. Los resultados de los estudios HOPE y en especial del MICRO-HOPE han demostrado que el tratamiento con ramipril redujo la morbimortalidad cardiovascular, la aparición de nuevos casos de diabetes, y en los pacientes que ya tenían microalbuminuria la progresión a proteinuria.

El objetivo en cuanto a la PA será mantener la misma por debajo de 130/80 mmHg, debiéndose intentar una reducción de al menos el 50% en la EUA. El tratamiento de primera elección será un IECA o un ARA II. El estudio IRMA II ha demostrado la utilidad de irbesartan con dosis de 300 mg en la prevención de la progresión de la nefropatía en pacientes hipertensos con DM 2 y microalbuminuria. Será imprescindible controlar el potasio y la creatinina plasmáticos, iniciando la vigilancia 7 a 15 días después de iniciado el tratamiento. La asociación de IECA y ARA-II con diuréticos distales (espironolactona y amiloride) es especialmente peligrosa por la posible aparición de hiperpotasemia grave, debiendo mantener un cuidadoso control del potasio plasmático en los casos que se considere necesaria esta asociación.

Se define como hipertensión sistólica aislada la presencia de cifras de PA sistólica superiores a 140 mmHg, con

TA diastólica inferior a 90 mmHg. En el caso de pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada el control de la PA debe ser como para el resto de los pacientes con DM 2 (inferior a 130/80). Dadas las dificultades de control de PA existente en muchos de estos enfermos en el control de la PA sistólica, el objetivo inicial del tratamiento será reducir al menos la PA sistólica a presiones inferiores a 160 mmHg en los que presenten una PA > 180 mmHg, y disminuir la PA sistólica en 20 mmHg cuando la cifra de PA sistólica esté entre 160-179. En estos pacientes es especialmente necesario el uso de diuréticos para conseguir un aceptable control de la PA.

Deberán utilizarse diuréticos y otros antihipertensivos en función de las características del paciente. Se mantienen las mismas recomendaciones generales de los pacientes con DM 1.

La EUA se determinará como mínimo dos veces al año.

FASE DE PROTEINURIA

DM 1

Se considerará que existe proteinuria cuando la EUA sea superior a 300 mg/día en orina de 24 horas, el índice albúmina/creatinina > 300 mg/g ó 200 microgramo/min, detectados en dos ocasiones con un intervalo de 3 meses.

Esta fase es conocida con el nombre de nefropatía establecida y se asocia con una progresión irreversible de la enfermedad hasta la fase de insuficiencia renal terminal. Requiere especial atención para intentar controlar todos los factores que pueden contribuir a acelerar la evolución de dicha nefropatía.

Los enfermos en fase de proteinuria deberán ser revisados con una periodicidad mínima de tres veces al año.

El contenido proteico de la dieta deberá reducirse al menos a 0,8 g/kg/día. En el caso de los niños mayores de 3 años las necesidades proteicas serán de 1-1,2 g/kg/día.

Los objetivos en cuanto a control metabólico y régimen de vida serán los mismos que los referidos en la fase de microalbuminuria. El control de PA en estos pacientes debería perseguir el objetivo de 125/75 mmHg, y hacia ese objetivo se orientará la adición de tratamientos antihipertensivos.

En este estadio de nefropatía establecida es fundamental conseguir un control coordinado entre endocrinólogo, médico de familia y nefrólogo, con el fin de facilitar al máximo el seguimiento del paciente. La existencia de unidades funcionales endocrino-nefrológicas podría facilitar dicho control.

DM 2

El criterio de cuantificación será el mismo que para la DM 1.

Los objetivos del control metabólico de la glucemia y otros factores de riesgo cardiovascular, régimen de vida y de la HTA serán los mismos que los referidos para la DM 2 en la fase de microalbuminuria.

El estudio IDNT con irbesartán y el estudio RENAAL con losartán han demostrado que ambos antagonistas del

receptor AT₁ de la angiotensina II son eficaces y retrasan la progresión de la nefropatía diabética. Por ello, tanto irbesartán en dosis de 300 mg/día como losartán a dosis de 100 mg/día serán considerados como fármacos de primera elección en el paciente DM 2 y proteinuria establecida.

Se descartarán otras causas de proteinuria distintas a la nefropatía diabética y se intentará optimizar el control de la HTA con el objetivo de alcanzar niveles de PA de 125-130/75-80 mmHg. Se ejercerá una cuidadosa vigilancia para evitar la hiperpotasemia. El seguimiento del paciente se realizará en íntima colaboración entre el médico de familia o médico general, el endocrinólogo y el nefrólogo, estableciendo con ellos la periodicidad de las revisiones clínicas.

Los pacientes que presenten características no habituales en la evolución natural de la nefropatía diabética (ausencia de retinopatía diabética, diabetes con alteración metabólica ligera fácilmente controlados con dieta o en los que se conoce una corta evolución de su diabetes) y especialmente ante deterioro rápido de la función renal serán objeto de una consideración especial, debiendo remitir estos pacientes lo antes posible al nefrólogo, dada la relativamente elevada incidencia de otro tipo de nefropatías en ellos.

Es importante mantener un perfil lipídico adecuado con el fin de reducir en lo posible el riesgo cardiovascular. Reducir dicho riesgo en los pacientes diabéticos resulta de especial importancia si tenemos en cuenta que supone la principal fuente de sus complicaciones y causa de muerte. Se debe intentar mantener, si es posible, el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl, el colesterol HDL superior a 45 mg/dl en los hombres, y 55 mg/dl en las mujeres, y los triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. Para conseguir estos objetivos se debe recurrir a una enseñanza dietética, por otra parte imprescindible para un correcto control del paciente diabético, así como el tratamiento hipolipidemiante farmacológico cuando sea preciso.

Asimismo, el estudio HOT ha demostrado que la adición de aspirina al tratamiento reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en el paciente diabético tipo 2. Se considerará dicho tratamiento (en dosis de 75-125 mg/día) en estos pacientes, tanto en prevención primaria como secundaria del IAM. Dicho tratamiento estará contraindicado en pacientes con alergia a la aspirina, tendencia al sangrado, antecedente de sangrado digestivo reciente, que reciban tratamiento anticoagulante o con enfermedad hepática activa. Otros fármacos con actividad antiagregante plaquetario tienen posiblemente el mismo efecto.

En caso de no conseguir los objetivos de control metabólico y de PA planteados se remitirá el paciente a la asistencia especializada.

FASE DE INSUFICIENCIA RENAL

Se entenderá como tal la situación del paciente con creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres (aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula de Corkroft y Gault, inferior a 60-70

TABLA 4. Medidas de protección renal y cardiovascular en la nefropatía diabética**Objetivos***Control estricto de la presión arterial (<130/80 mmHg)*

La mayoría de los pacientes necesitarán 2 o más fármacos antihipertensivos

Con proteinuria >1 g/24 h puede ser más útil un nivel <125/75 mmHg (el descenso debe ser paulatino, sobre todo en ancianos, y debe descartarse hipotensión ortostática)

*Reducir la proteinuria (<1 g/24 horas)**Control de la glucemia ($HbA_{1c} \leq 7\%$)*

Con insuficiencia renal severa, insulina. Con filtrado glomerular >30-70 ml/min (creatinina > 2-5mg/dl) pueden usarse gliquidona (otras sulfonilureas pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinonas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa

*Cese del hábito tabáquico**Control de la dislipidemia (colesterol LDL <100 mg/dl, colesterol HDL > 45mg/dl en varones y > 55 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dl)**Antiagregación plaquetaria*

Dosis bajas de AAS como prevención cardiovascular primaria y secundaria

Terapéutica*Medidas no farmacológicas*

Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (<6 g/día)

Control del exceso de peso

Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal moderada y avanzada

Ejercicio físico (al menos pasear 45-60 minutos 4-5 días por semana)

*Fármacos antihipertensivos**Primer escalón*

IECA (de preferencia en diabetes tipo 1) o ARAII (de preferencia en diabetes tipo 2). Uso alternativo si intolerancia.

Controlar creatinina y potasio séricos 1-2 semanas después de su instauración

Segundo escalón

Diuréticos tiazídicos (12,5-25 mg/24 h)

En insuficiencia renal moderada-avanzada diurético de asa

Tercer escalón

Antagonistas del calcio o bloqueadores beta o bloqueadores alfa

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se considerarán de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARA II (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas. Debe tenerse la precaución de evitar su uso en combinación con bloqueadores beta).

Los bloqueadores beta estarán especialmente indicados en cardiopatía isquémica

Cuarto escalón

Antagonistas del calcio o bloqueadores alfa o bloqueadores beta si no se han usado antes

Otras alternativas: agentes de acción central (moxidina)

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ml/minuto) ($Cl Cr = [140 - edad] \times peso [Kg] / creatinina \text{ sérica } [mg\%] \times 72$ [hombres] ó $\times 85$ [mujeres]). En los niños se calculará según la fórmula de Schwartz en relación con la talla, obteniendo el $Cl Cr$ en ml/min/1,73 m² = 0,55 x talla (cm)/Cr s (mg/dl). Para adolescentes varones se sustituye la constante de 0,55 por 0,7.

Durante esta fase los objetivos irán encaminados a retardar la progresión de la insuficiencia renal crónica, prevenir el resto de las complicaciones de la DM y preparar al paciente para el tratamiento sustitutivo renal.

Para intentar conseguir la menor progresión posible tanto de la nefropatía como de las complicaciones de macro y microangiopatía habitualmente acompañantes han de aplicarse las mismas recomendaciones que para los enfermos en la fase precedente. Un adecuado control metabólico y de la PA, así como el tratamiento con un IECA o un ARA-II han demostrado su utilidad sobre la evolución de la nefropatía y sus complicaciones.

Es frecuente en esta fase de la enfermedad una mayor dificultad en el control metabólico de los pacientes por la

presencia de gastroparesia y otras complicaciones digestivas. El control de la PA en los límites aconsejados puede presentar dificultades por la presencia en algunos pacientes de hipotensión ortostática, frecuentemente agravada por el tratamiento. Se debe prestar especial atención a la aparición de hiperpotasemia, especialmente si existe hipoaldosteronismo secundario o tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos, así como la posibilidad de insuficiencia renal por nefropatía isquémica, agravadas ambas por el tratamiento con IECA y ARA-II.

Esta contraindicada la utilización de contrastes yodados en estos enfermos excepto en el caso de estricta necesidad, en los que no sea posible la utilización de otros medios eficaces de exploración. Deben manejarse con sumo cuidado los medios diagnósticos o fármacos potencialmente nefrotóxicos AINE contrastes yodados, aminoglucósidos, etc. La posibilidad de practicar estudios angiográficos mediante angiorresonancia magnética deberá ser considerada ante la sospecha clínica pertinente, especialmente en el diag-

Tabla 5. Evaluación de la presión arterial mediante medida ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

Dada la importancia de la PA en el desarrollo y evolución de la nefropatía diabética, tanto en la DM 1 como en la DM 2 y la introducción en la clínica de técnicas de medida de PA ambulatoria, se considera necesaria la medida de la PA mediante monitorización ambulatoria de 24 horas (MAPA) en:

DM 1:

Basados en la experiencia pronóstica de la PA ambulatoria acumulada se recomienda:

Normoalbuminúricos: primera monitorización a los 5 años del comienzo, repitiendo cada dos años hasta los 11 desde el comienzo. Caso de ser normales* no se aconseja seguir con la vigilancia mediante MAPA a no ser que cumpla alguno de los criterios posteriores.

Microalbuminúricos persistentes: pacientes en que tras introducir tratamiento para reducir la EUA no se consiga llevar al rango de normoalbuminuria

Proteinúricos: HTA refractaria definida por PA clínica > 140/90 mmHg durante tratamiento antihipertensivo con al menos 3 fármacos, bien combinados, con dosis máximas y uno de ellos diurético

DM 2. La experiencia pronóstica de la PA ambulatoria acumulada en este grupo es escasa, por lo que se recomienda seguir las mismas indicaciones que en pacientes con hipertensión arterial esencial:

Diagnóstico de HTA de bata blanca, siendo los valores de normalidad para la PA ambulatoria de 130/80 mmHg durante el período de actividad

Estudio de refractariedad al tratamiento farmacológico definida por PA clínica > 140/90 mmHg durante el tratamiento antihipertensivo con al menos 3 fármacos, bien combinados, con dosis máximas y uno de ellos diurético

(*) Serán criterios de normalidad PA de actividad inferiores a 130/80 mmHg y que presenten patrón *dipper* (cociente día/noche para PAS y PAD >1,10)

nóstico de la nefropatía isquémica, con el fin de evitar en lo posible la utilización de agentes yodados.

Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados.

DM 1

Se recomienda continuar el control por el endocrinólogo y nefrólogo, según las pautas previas ya citadas, siendo aconsejable el seguimiento conjunto por ambos especialistas para un adecuado control metabólico y renal del paciente.

DM 2

Las recomendaciones básicas son las mismas que para los pacientes con DM 1: las de la fase precedente. Es especialmente importante el seguimiento cuidadoso de estos pacientes, sobre todo en el momento de instauración del tratamiento con IECA o ARA II, debido a la posible presencia en ellos de nefropatía isquémica.

Respecto al tratamiento de la hiperglucemia con hipoglucemiantes orales hay que considerar que está contraindicado el uso de biguanidas por la posibilidad de inducir acidosis láctica y las sulfonilureas, salvo la gliquidona, por el riesgo de hipoglucemias graves. Esta sulfonilurea, las tiazolidinonas (rosiglitazona, pioglitazona), la repagli-

nida y la nateglinida pueden usarse en insuficiencia renal moderada, dado que son metabolizados por el hígado. También puede utilizarse la acarbosa ya que tiene una mínima absorción intestinal.

El paciente con ND e insuficiencia renal se considera tributario de control preferentemente hospitalario. Es recomendable que tanto el control nefrológico como endocrinológico se efectúen en esta fase de forma lo más coordinada posible.

FASE DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

Se define como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y/o trasplante.

Dada las alteraciones metabólicas y nutricionales del paciente en esta fase, deben potenciarse los cuidados generales, haciendo especial hincapié en el manejo de su diabetes y en la readaptación del paciente a la nueva situación clínica. Por ello deberá seguir los controles habituales con su endocrinólogo, y es importante una adecuada reeducación diabetológica.

En cuanto al tipo de diálisis debe ser valorado por el nefrólogo, individualizando cada caso en atención a las indicaciones y contraindicaciones de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, según el estado de cada paciente (situación

Tabla 6. Tratamiento antihipertensivo recomendado en situaciones específicas en función de evidencia en estudios controlados

Patología	Agente
Angina	Bloqueador beta, antagonista calcio
Diabetes tipo 1 con o sin proteinuria	IECA
Diabetes tipo 2 con microalbuminuria	IECA o ARA II, no utilizar calcioantagonista dihidropiridínico solo
Diabetes tipo 2 sin proteinuria	IECA o >ARA II, no utilizar calcioantagonista dihidropiridínico solo
Diabetes tipo 2 con proteinuria	ARA II, no utilizar calcioantagonista dihidropiridínico solo
Insuficiencia cardíaca	IECA, ARA II, bloqueador beta, diurético distal
Embarazo	Labetalol, metildopa, calcioantagonista
Infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria (CAD)	Bloqueador beta, IECA
Prostatismo	Bloqueador alfa (no administrar solo)
Insuficiencia renal (causa no diabética)	IECA (ARA II si IECA no tolerado)

IECA: inhibidor enzima convertidora AT; ARA II: antagonista receptor AT1 AT. Modificada de Garg J, messerly AW, Bakris GL. *Circulation* 2002;105:2458-61.

Tabla 7. Criterios de derivación a la asistencia especializada

Aumento o persistencia de la microalbuminuria en DM 1 o DM 2, a pesar del tratamiento adecuado instaurado
Aparición de insuficiencia renal: Cr sérica igual o mayor a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres
Presencia de macroalbuminuria (proteinuria) en DM 1 ó DM 2
HTA no controlada mayor a 130/80 mmHg, a pesar de tratamiento

cardiovascular, retinopatía, etc.), y su entorno familiar. En cualquier caso, la preparación del paciente para el tratamiento sustitutivo debe ser precoz, por las complicaciones que aparecen en este período, especialmente si ha de practicarse un acceso vascular para la hemodiálisis. Debe iniciarse la preparación del paciente para diálisis cuando presente cifras de creatinina sérica ≥ 4 mg/dl o el aclaramiento de creatinina sea inferior a 25 ml/min. El tratamiento con diálisis periódica se indicará de forma precoz para evitar en lo posible complicaciones cardiovasculares, por lo general con filtrado glomerular inferior a 10-15 ml/min, salvo indicaciones personales que aconsejen un inicio más precoz.

Es esencial en estos pacientes el mantenimiento de un adecuado control metabólico y un estricto control de la PA incluso en diálisis, pues disminuyen de forma importante las complicaciones vasculares en especial cerebro-vasculares y cardiovasculares.

El trasplante renal supone para los pacientes diabéticos con indicación de recibirlo el tratamiento de elección, ya que aportar una mayor calidad de vida. La supervivencia de los pacientes diabéticos sometidos a un trasplante renal ha mejorado de forma importante en los últimos años, hasta aproximarse (aunque sigue siendo menor) a la de los pacientes no diabéticos

El paciente diabético no debe ser excluido de un programa de diálisis o de trasplante por su condición de diabético, teniendo las mismas contraindicaciones que el paciente no diabético. Debe ser valorado por los equipos médicos competentes, que prestarán especial atención a sus posibles complicaciones vasculares.

Los pacientes con DM 1 pueden ser tributarios de un doble trasplante pancreático y renal, siguiendo para ello las recomendaciones del Grupo de Trabajo SEN-ONT.

El trasplante pancreático debe ser considerado como una alternativa terapéutica aceptable en pacientes con IRC preterminal o IRCT establecida, en los que sea viable el trasplante renal. El trasplante pancreático no compromete la supervivencia del paciente y puede mejorar la supervivencia del injerto renal restaurando la normoglucemia. Los criterios para el TP deben ser los mismos que para el TR. El TP puede ser practicado posteriormente al TR, aunque es preferible de forma simultánea, por la mejoría en la supervivencia del injerto renal.

En ausencia de TR, el TP sólo debe ser considerado en circunstancias especiales: historia de complicaciones metabólicas agudas graves y frecuentes; problemas clínicos y emocionales incapacitantes; fracaso del tratamiento insulínico para evitar complicaciones agudas graves.

En cuanto al trasplante de islotes pancreáticos, si bien algunos equipos tienen experiencia, el número de los practicados es limitado y los resultados aún no son suficientemente satisfactorios, por lo que continua siendo un procedimiento experimental, que requiere inmunosupresión sistémica, por lo que solamente debe practicarse en el contexto de ensayos clínicos controlados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):s1-s147.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, for the RENAAL Study Group. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
- Documento de Consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Sociedades españolas de Diabetes, Endocrinología-Nutrición, Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología. *Nefrología* 1997;17(6):467-74.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Fiochetto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a Protective effect in the West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;103:359-61.
- Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruther SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S. 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.
- Heart Outcomes Prevention Evaluations (HOPE) Study Investigators: effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Lewis EJ, Hunsicker IG, Bain RP, Rhode RD and Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Lewis E J, Hunsicker LG, Clarke W, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Anderson S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type-2. *N Engl J Med* 2001;345(12): 870-8.
- Ravid M, Bros D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8).
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;(118):577-81.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-1.
- Scheid DC, McCarthy LH, Lawler FH, Hamm RM, Reilly KEH. Screening for microalbuminuria to prevent nephropathy in patients with diabetes. *J Familly Pract* 2001;50(8):661-8.
- The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317:713-20.
- UK Prospective Diabetes Study 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;325:837-53.