
Estrategias para Reducir la Progresión de la Enfermedad Renal en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

RAFAEL BURGOS CALDERÓN, MD

A través de los años la tasa de incidencia de pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus ha aumentado alarmantemente en nuestra isla. En el 1996 dicha condición fue responsable por el 56.8% de los casos nuevos que fueron admitidos a diálisis, en el 1999 representó del 57% y en el 1998 ascendió a un 59.9%. La DM tipo 2 para el 1996 fue responsable por el 81.9% de los casos nuevos que fueron admitidos a programas de diálisis, en el 1997 representó el 85.1% y en el 1998 ascendió a 88.5%. Las estrategias para prevenir o disminuir la progresión de la insuficiencia renal en la DM tipo 2 son las siguientes: En la Fase I hay que identificar las complicaciones en el paciente y también se deben revisar los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de la Nefropatía Diabética.

Durante los últimos cinco (5) años la incidencia de la enfermedad renal permanente (ERP) en Puerto Rico ha aumentado progresivamente. En el 1993, la incidencia fue de 218 casos por millón de habitantes y en el 1998 aumentó a 266.5 casos por millón de habitantes. En el 1996, la Diabetes Mellitus (DM) fue responsable del 52.1% de los casos de la ERP en nuestra isla, la glomerulonefritis representó el 19.9% y la hipertensión 13.4% del total de casos nuevos reportados. A través de los años, la tasa de incidencia de pacientes con diabetes admitidos a diálisis ha aumentado significativamente. En el 1996, la DM fue responsable del 56.8%, en el 1997 aumentó a 57.% y en 1998 representó el 59.9% de los casos nuevos que fueron admitidos a programas de diálisis. Para el 1996, la DM Tipo 2 fue responsable del 81.9% de los casos nuevos admitidos a diálisis, en el 1997 representó el 85.1% y en el 1998 el 88.5%. Durante el periodo del 1996

La Fase II se caracteriza por la evaluación del nivel de la presión arterial y por la medición de la función renal, la micro o macroalbuminuria, la glucosa plasmática y el nivel de lípidos en plasma. Las intervenciones terapéuticas (Fase III) que se han demostrado reducen la proteinúria y disminuyen la progresión de las enfermedades renales en pacientes con DM tipo 2 son: (1) estricto control de la presión arterial, terapia con inhibidores de la enzima de conversión (IECA), dieta baja en sal y control de la ingesta de proteínas. Se recomienda que los pacientes con DM tipo 2 con alta presión arterial, micro o macroalbuminuria y aumento de la creatinina sérica sean referidos tempranamente al nefrólogo.

Palabras clave: Enfermedad renal, Diabetes, Prevención.

al 1998, la prevalencia de la ERP por sexo demuestra que el sexo masculino representa más del 50% de los casos de ERP en Puerto Rico durante el mismo período de tiempo.

La mayoría de los pacientes con ERP reciben tratamiento de hemodiálisis. El análisis de incidencia de diabetes en pacientes con ERP por grupo de edad demuestra una incidencia mayor en los grupos de edad de 45 a 74 años. En estos grupos etáreos se encuentra el 77.5% de los casos nuevos de diabetes admitidos al programa de diálisis en Puerto Rico.

En el período comprendido entre el 1995 al 1998, la DM fue el diagnóstico más frecuente en los pacientes activos en diálisis, seguido por la glomerulonefritis, la hipertensión y los riñones poliquísticos. En el 1998 3,995 personas recibieron tratamiento de diálisis en nuestra isla.

Ante la magnitud de la epidemia silente de la ERP secundaria a DM tipo 2 es necesario establecer un plan de cuidado médico con el propósito de prevenir o disminuir el progreso de la insuficiencia renal crónica en los pacientes con DM tipo 2. Estas guías médicas que proponemos están dirigidas principalmente a los médicos primarios que son responsables por el manejo inicial de

Del Departamento de Medicina, Sección de Nefrología, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

Dirigir correspondencia: Rafael Burgos-Calderón, MD, Departamento de Medicina, Sección de Nefrología, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico. PO Box 365067, San Juan, Puerto Rico, 00936-5067. Teléfono: (787) 758-2525, ext. 1452.

estos pacientes en nuestra isla. Para propósito de esta publicación dividiremos la presentación o plan de intervención en tres (3) fases. En la Fase I, hay que identificar la presencia de las siguientes complicaciones crónicas en el paciente con DM tipo 2:

- Retinopatía y/o disturbios visuales
- Neuropatía diabética
- Enfermedad macrovascular (infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares y/o insuficiencia periferovascular)
- Enteropatía diabética
- Disfunción sexual
- Pie diabético
- Complicaciones ginecológicas
- También es necesario en esta fase identificar los factores de riesgo siguientes que se han relacionados con el desarrollo de la nefropatía diabética:
 - Hiperglucemia
 - Hipertensión
 - Dislipidemia
 - Raza y sexo: los varones afroamericanos están a mayor riesgo que las mujeres afroamericanas
 - Historial familiar de diabetes
 - Tabaquismo

En la Fase II es vital evaluar los siguientes parámetros:

Valor de la glucemia plasmática. La hiperglucemia está relacionada con el desarrollo de las complicaciones microvasculares (retinopatía, microalbuminuria y neuropatía) en los pacientes diabéticos. Se ha demostrado que a mayor control de la glucemia en el paciente con DM tipo I se reduce el desarrollo de la microalbuminuria (1). También recientemente se ha encontrado que el control intenso de la glucemia en pacientes con DM tipo 2 posiblemente puede reducir la progresión de la nefropatía diabética (2).

Nivel de la presión arterial (PA). El valor de la presión arterial es fundamental en la evaluación y el manejo del paciente con DM tipo 2. El buen control de la hipertensión arterial (HA) reduce la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes (3).

Debido a que la incidencia de la nefropatía diabética en la DM tipo 1 oscila entre 30% y 40% y en la DM tipo 2 varía entre un 20% y 30%, es fundamental conocer la función renal en la evaluación inicial de estos pacientes. En la práctica clínica diaria dos (2) pruebas de laboratorios nos ayudan al respecto, la más disponible es la creatinina sérica. Recomiendo que se utilice el mismo laboratorio para efectuar dicha prueba ya que en nuestra experiencia los valores reportados por diferentes laboratorios pueden diferir significativamente. También hemos observado una oscilación en los valores de creatinina sérica en el

seguimiento a largo plazo de los pacientes con insuficiencia renal crónica de diferentes etiologías. Antes de alarmar al paciente por un posible deterioro de la función renal es recomendable repetir la prueba. Si el valor de la creatinina sérica excede 20-30% de un valor previo de esta prueba, entonces podemos considerar un posible deterioro de la función renal y es una oportunidad de re-evaluar los factores asociados con la progresión de la enfermedad renal. Hay que tomar en consideración que la creatinina sérica puede disminuir con la edad debido a una pérdida fisiológica de la masa muscular en estos pacientes. Drogas como la aspirina, cimetidina, trimetoprina, triamtireno, espirolactona y amilorida inhiben la secreción tubular de creatinina en el tubulo renal causando una elevación artificial del nivel de la creatinina en el suero. Algunos antibióticos como cefoxitina y cefolotina interfieren con la prueba de creatinina en el suero debido a que se comportan como cromógenos no asociados a creatinina en el suero. Es vital reconocer que un leve aumento de la creatinina sérica sobre los valores normales puede representar una insuficiencia renal crónica de leve a moderada, en esos casos se requiere una evaluación más detallada del cuadro clínico del paciente. La otra prueba de laboratorio que se puede ordenar es la depuración de creatinina de 24 horas. La confiabilidad de dicha prueba depende de una colección adecuada del volumen de orina de 24 horas. Es importante instruir al paciente sobre la forma correcta de coleccionar la orina. Si hay una disparidad marcada entre la creatinina sérica y el valor reportado de la depuración o el aclaramiento de la creatinina de 24 horas es posible que el cálculo matemático esté incorrecto o la colección de orina de 24 horas no ha sido tomada correctamente. Existen cálculos matemáticos para verificar si la excreción de creatinina en esa prueba es adecuada por el sexo y el peso ideal del paciente. Otra forma práctica de estimar la velocidad de filtración glomerular (VFG) es utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Hombres} = \text{VFG} = \frac{[(140 - \text{edad en años}) \times (\text{Peso ideal en kilogramos})]}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Mujeres} = \text{VFG} = \text{VFG} \times 0.85$$

La estimación de VFG inicialmente, en ausencia de una depuración de creatinina sérica de 24 horas, nos ayuda a determinar en que estadio de la insuficiencia renal crónica se encuentra el paciente y que plan de tratamiento es el más indicado para su función renal incluyendo si la dosis de medicamentos que le vamos a prescribir tiene que ajustarse a la función renal estimada. La depuración de

creatinina de 24 horas disminuye con la edad, al ritmo de 1cc/min/año después de los cuarenta años. También es bueno recordar que cuando el valor de la depuración de creatinina de 24 horas se acerca a 20cc/min/1.73 M² la proporción de creatinina excretada por secreción tubular aumenta, resultando en una sobre estimación del valor de esta prueba. En nuestra práctica utilizamos la suma de la depuración de creatinina y la de urea de 24 horas dividida entre dos (2) para obtener un valor más adecuado de la velocidad de filtración estimada en el paciente con insuficiencia renal crónica de moderada a severa.

El valor de la urea nitrogenada en plasma es una medida inexacta respecto a la filtración glomerular y no refleja la función de filtración renal ya que factores extrarenales, como el estado de nutrición o hidratación del paciente, pueden alterar su valor.

Importancia de la microalbuminuria en el manejo del paciente diabético. Se ha demostrado que la microalbuminuria predice el desarrollo de la nefropatía diabética (4) y es un factor independiente de los lípidos y la hipertensión para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 (5).

Medición de la microalbuminuria. En general, se han presentado varios algoritmos para medir la microalbuminuria en los pacientes diabéticos (6,7). No obstante, si el paciente con DM tipo 2 reporta una cruz (+) de albúmina en la tirilla del urinalisis se clasifica como macroalbuminuria. Si el urinalisis es negativo para proteína se debe ordenar un análisis de la primera orina de la mañana donde se mide la razón entre albumina y creatinina (albumina-mg/creatinina-gramo). Si es menor de 30mg/g el valor de esta prueba de laboratorio se debe repetir cada año. Si el valor de la prueba excede 30mg/g amerita una evaluación más detallada. Se recomienda excluir la presencia de factores que puedan alterar el resultado de esta prueba como lo son la hipertensión descontrolada, el fallo cardiaco, la infección urinaria y el ejercicio fuerte. La prueba de microalbuminuria se debe medir u ordenar cuando se diagnostica el paciente con DM tipo 2 y cada año. En términos generales, se ha observado que los médicos no utilizan los algoritmos en la evaluación y el tratamiento de sus pacientes. Recientemente Golan y colaboradores (8) han propuesto que todos los pacientes con DM tipo 2 se pueden tratar con inhibidores de la enzima convertidora, irrespectivamente si se cuantifica o no la cantidad de proteína en orina. Esta estrategia según los autores resulta en menos complicaciones y reduce los costos del tratamiento en estos pacientes (8). En el escenario de los Servicios de Salud en nuestra isla dicha propuesta puede considerarse razonable; no obstante, dicha recomendación necesita más análisis ya que hay que tomar en cuenta el posible aumento en la incidencia

de efectos no deseados de los inhibidores de enzima de conversión y su impacto económico.

Medición de los lípidos. La dispilipidemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético y está también relacionado a la progresión de la enfermedad renal (9,10).

La fase III consiste de las intervenciones terapéuticas. Según recomienda la Fundación Nacional del Riñón Americana (7), aquellas intervenciones que han demostrado reducen la proteinuria y disminuyen la progresión de la enfermedad renal en el paciente diabético son las siguientes:

Control de la presión arterial. La meta es conseguir una presión arterial menor de 130/85 mm Hg, aunque se prefiere un valor de 125/75 mm Hg, si se detecta proteinuria significativa.

Terapia con los inhibidores de la enzima de conversión (IECA). Las IECA son las drogas de primera elección. Si el paciente no tolera esta terapia se recomienda entonces el uso de los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se puede utilizar también antagonistas alfa₂ adrenérgicos de acción central, bloqueadores beta, diuréticos y antagonistas de calcio, ya que se ha demostrado que para conseguir la meta deseada de reducción de la presión arterial se necesita como promedio 3.2 medicamentos antihipertensivos (11). Si se utilizan antagonistas de calcio del grupo de las dihidropiridinas se le debe añadir drogas del grupo IECA a este régimen terapéutico. El uso de los IECA en los pacientes diabéticos, además del posible desarrollo de síntomas adversos como la tos, también pueden aumentar la creatinina sérica en ocasiones en forma preocupante para el médico de cabecera. Bakris y colaboradores señalan que un aumento pequeño pero no continuo de la creatinina sérica en los inicios de la terapia con IECA con el propósito de alcanzar los niveles de presión arterial recomendada no debe ser motivo para discontinuar el tratamiento con estas drogas en el paciente diabético (12).

Con el uso de los IECA se puede observar un aumento en los niveles de potasio sérico en los pacientes con insuficiencia renal crónica especialmente en las personas de edad avanzada y/o diabéticos. Se recomienda discontinuar estos medicamentos transitoriamente y repasar con el paciente su plan alimenticio y drogas que también puedan causar hipercalemia. Entonces se comienza el paciente en resinas por vía oral que remueven potasio del cuerpo. Se repite el potasio sérico en una semana y en la mayoría de los casos el potasio retorna a su valor normal. A las cuatro semanas se repite el potasio sérico y si está normal se discontinúa la resina oral y se

comienza el tratamiento de nuevo con los inhibidores de la enzima de conversión. Es importante repasar la dieta con el paciente, identificar los alimentos altos en potasio y también se deben descontinuar aquellas drogas que puedan causar hipercalemia.

Dieta baja en sal. Se recomienda una dieta menor de 2,000 mg de sodio/día equivalente a 2.5-5.0 gm de cloruro de sodio/día. Una dieta alta en sal contrarresta los efectos beneficiosos de los IECA en el control de la hipertensión y la reducción de la proteinuria.

Control de la ingesta de proteínas. Una restricción moderada (0.8g/kg) de peso corporal es recomendada a los pacientes con el propósito de reducir el grado de proteinuria y probablemente reducir la progresión de la enfermedad renal. En nuestra experiencia los pacientes consideran que únicamente la carne magra es la que se tiene que reducir, pero no reconocen que las carnes blancas también contribuyen a la cantidad de proteínas ingeridas. La intervención de una nutricionista es vital en esta fase. En resumen, recomendamos que los pacientes diabéticos deben ser referidos al nefrólogo a las siguientes situaciones: presión arterial descontrolada a pesar del uso de diferentes drogas antihipertensivas y/o aumento de los niveles de creatinina sérica sobre el valor normal y/o un aumento progresivo de la creatinina sobre el 30% del nivel inicial y/o albuminuria o proteinuria progresiva. Es mandatorio una buena comunicación entre el médico primario y el nefrólogo para unir los esfuerzos para evitar o reducir las complicaciones renales en los pacientes diabéticos.

Abstract

The incidence of diabetes mellitus has increased dramatically in Puerto Rico. On 1996, it accounted for 56.8% of all new cases admitted for dialysis. By 1998 the number increased to 59.9%, of which, 88.5% were Type 2 diabetic patients. Strategies for the reduction or prevention of renal insufficiency of Type 2 diabetic patients should include: identification of potential chronic complications, review of risk factors related to diabetic nephropathy, and the evaluation of the arterial blood pressure and renal function. The therapeutic actions which have shown reduction of proteinuria and reduction of the progression to end stage renal disease in patients with type 2 diabetes are: strict control of the arterial pressure, the use of converting enzyme inhibitors, low salt diet and control of the protein intake. It is recommended that type 2 diabetic patients with high arterial pressure, micro or

macroalbuminuria and increased serum creatinine should be referred to the nephrologist as early as possible.

Reconocimiento

La información presentada en esta publicación relacionada con la ERP en Puerto Rico proviene del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (United States Renal Data System, 1998) recopilada por la Sra. Rosangelie Toledo, Epidemióloga del Consejo Renal de Puerto Rico, Inc. Nuestro agradecimiento a Aleyda Otero por la invaluable ayuda en la preparación de este manuscrito.

Referencias

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Development and Progression of Diabetic Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995;47:1703-1720.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Kasiske BL, Kalil RSN, MAJZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes a meta-regression analysis. *Ann Int Med.* 1993; 118: 129-138.
4. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical and early mortality in maturity onset diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
5. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria a major risk factor in non-insulin dependent diabetes: A-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 1988; 5: 126-134.
6. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999, 55: 1-28.
7. Kerle WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (Parade): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-1010.
8. Golan L, Birkmejer JD, Welch HG. The cost effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with ACE inhibitor. *Ann Inter Med* 1999;131:600-667.
9. Levey PS, Betu Ja, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? what do we need to learn? where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.
10. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease. A meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-269.
11. Bakris GL, William M, Dworkin M et al. Preserving renal function in adults with Hypertension and Diabetes: A Consensus Approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-661.
12. Bakris GL, Weir MR. ACE inhibitor-associated elevation in serum creatinine. Is this a cause for concern? *Arch Int Med* 2000;160:685-698.