

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Suplemento 1
Suplemento

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Capítulo 4

Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



CAPÍTULO 4

Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2

A. NEFROPATÍA DIABÉTICA

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal es una de las complicaciones crónicas más graves de la diabetes mellitus. En etapas avanzadas, esta complicación genera costos directos e indirectos muy altos tanto para el paciente como para los sistemas nacionales de salud. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aunque el número de casos es mayor en personas con diabetes tipo 2, por la diferencia proporcional de este tipo de diabetes. También se ha encontrado que el riesgo de nefropatía diabética se incrementa con el tiempo de evolución, en pacientes con descontrol metabólico crónico, con antecedentes familiares de nefropatía diabética o de hipertensión arterial, antecedentes personales de retinopatía diabética, dislipidemia, infección urinaria recurrente e hipertensión arterial. En años recientes se ha demostra-

do la eficacia del control glucémico sobre la incidencia y progresión de la nefropatía diabética, y la importancia del control de la presión arterial sobre el desarrollo de esta complicación, y en la reducción de la mortalidad cardiovascular. En etapas iniciales la nefropatía diabética se caracteriza por hiperfiltración glomerular y aumento persistente en la excreción urinaria de albúmina (EUA) en pequeñas cantidades (microalbuminuria), en determinaciones consecutivas. Si no se interviene, la excreción de albúmina aumenta en cantidad, para convertirse en proteinuria franca; la velocidad de filtración glomerular se normaliza y comienza a descender, al mismo tiempo que se incrementa la presión arterial. En etapas avanzadas la excreción de proteínas puede normalizarse o disminuir; hay descenso progresivo de la filtración glomerular, retención de azoados, y aparecen los síntomas y signos de insuficiencia renal terminal. El estudio de la historia natural de la nefropatía diabética ha demostrado que en la mayoría de los casos hay un período de varios años en

Cuadro I. Factores patogénicos de la nefropatía diabética y su manejo.

Mecanismo o factor metabólico	Tratamiento
Hiperglucemia Aumento de productos de glicación avanzada (AGE)	Insulina ¹ Aminoguanidina ² Compuestos que rompen uniones cruzadas glucosa/proteínas ³ Inhibidores de aldosa reductasa ²
Polioles Hemodinámicos y hormonales Hipertensión arterial sistémica Aumento de la presión intraglomerular Aumento de hormonas vasoactivas: angiotensina II y endotelinas	Antihipertensivos ¹ Inhibidores de la ECA ¹ , restricción de proteínas ¹ Inhibidores de la ECA ¹ , bloqueadores de receptores de angiotensina II ² , antagonistas de receptores de endotelinas ³
Vías intermedias Factores de crecimiento: TGFβ, IGF Vías de la proteína cinasa C	Anticuerpos ³ Inhibidores de proteína cinasa C

¹ Demostrado clínicamente, ² Demostrado experimentalmente y actualmente en evaluación clínica, ³ En estudio experimental,

Modificado de la referencia 3

los que es posible modificar la evolución del daño renal y reducir la incidencia de nefropatía diabética. Por tal motivo, la detección y el manejo de la nefropatía diabética incipiente a través de la medición de microalbuminuria forma parte de las guías clínicas para el manejo actual en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2.

PATOGENIA

En la patogenia de la nefropatía diabética interactúan factores metabólicos, hemodinámicos, hormonales y vías de comunicación intracelular (*Cuadro I*). El principal factor en el desarrollo de nefropatía diabética es el efecto de la hiperglucemia crónica sobre diferentes vías funcionales, estructurales y de señalización celular. La hiperglucemia se ha relacionado con cuatro trastornos principales: 1) activación de la vía de los polioles; 2) formación de productos de glicación avanzada; 3) aumento del estrés oxidativo; 4) activación de vías de señalización

celular, incluyendo la de la proteína cinasa C. Estas alteraciones producen defectos en la permeabilidad endotelial, favorecen el reclutamiento y adhesión de moléculas, aumentan la síntesis de citocinas, incluyendo TGF- β y PDGF, la formación de depósitos y la síntesis de las células mesangiales.

Los factores hemodinámicos también tienen una participación importante: en la fase inicial de la nefropatía diabética se ha demostrado aumento de la presión intraglomerular, por pérdida de la autorregulación en la presión de la arteriola aferente, hiperfiltración glomerular y variaciones en la presión arterial sistémica, asociadas con microalbuminuria.

Tampoco es posible descartar el componente genético en vista de que no todos los pacientes con diabetes desarrollan nefropatía o retinopatía diabética, a pesar de encontrarse en descontrol glucémico crónico u otros factores de riesgo para desarrollarla. Por otra parte se ha demostrado asociación familiar en la aparición de

Cuadro II. Historia natural de la nefropatía diabética.

Etapas	Cronología	Cambios y lesiones estructurales	Velocidad de filtración glomerular	Excreción de albúmina	Presión arterial	Reversible con control estricto de la glucemia	Reversible con tratamiento antihipertensivo
1 Hipertrofia e hiperfunción renal	Prevalencia variable en el momento del diagnóstico (tipo 1 o tipo 2). Reversible con buen control metabólico	Aumento del tamaño renal y glomerular	Aumenta de 20-50%	Puede aumentar, pero es reversible	Normal	Sí	Normotenso en esta etapa
2 Normoalbuminuria en $\mu\text{g}/\text{min}$	Casi todos los pacientes presentan normoalbuminuria en los primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal después de dos años	Aumenta de 20-50%	Normal por definición o anormal	Normal	Descenso de la hiperfiltración	Puede haber descenso en la fracción de filtración y en la excreción de albúmina
2 $\rightarrow$ 3 Etapa de transición	Variable	Se ignora	Elevada	En límites altos normales	Aumento de 3 mmHg/año	Probablemente, aumento de HbA_{1c}	En estudio
Nefropatía diabética incipiente	Prevalencia variable; 35% después de 6-20 años con diabetes	Mayor engrosamiento de la membrana basal y expansión mesangial, sobre todo de la matriz	Mayor que lo normal; comienza a descender con la aparición de proteinuria	20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$. Aumento de 20%/año, de origen glomerular	Aumento incipiente, 3 mmHg/año si no se trata	Microalbuminuria estabilizada, VFG estable	Disminuye la microalbuminuria; es probable prevenir el descenso en la VFG
Proteinuria, nefropatía diabética franca	35% después de 15-25 años con diabetes	Alteraciones notables	Desciende 10 mL/min/año en caso de proteinuria franca	Proteinuria progresiva de origen glomerular	Elevada, aumento de 5 mmHg/año si no se trata	No reversible	Retardo en la progresión reducida; se recomienda tratamiento. Meta: 135/85 mmHg.
Insuficiencia renal terminal	Después de 25-30 años o más	Cierre glomerular	< 10 mL/min	Desciende por cierre de nefronas	Elevada si no se trata	No	No

nefropatía diabética, de otras formas de microangiopatía como la retinopatía diabética, y de hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares. La identificación de genes de protección o de susceptibilidad ayudarían a identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones, y a establecer un manejo preventivo. Entre los genes que se han descrito se encuentran polimorfismos de los genes del sistema renina-angiotensina, del receptor tipo I de angiotensina, y aumento de la actividad del contra-transporte de sodio y litio en los eritrocitos. También se ha demostrado una asociación entre el síndrome de resistencia a la insulina con microalbuminuria. El riesgo cardiovascular es mayor en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina y con síndrome metabólico, y se ha atribuido a un estado de disfunción endotelial generalizada. Se ha propuesto que la combinación de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia altera directa o indirectamente la hemodinámica renal, estimula la hiperplasia mesangial y produce hipertrofia renal e hipertensión arterial.

HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La historia natural de la nefropatía diabética se ha estudiado principalmente mejor en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aunque el curso clínico en personas con diabetes tipo 2 es semejante. Se han descrito 5 etapas en la historia natural de la nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 (*Cuadro II*).

Etapa 1. Hipertrofia e hiperfunción renal: Se ha descrito en 30-40% de los pacientes al momento del diagnóstico y puede ser reversible con un control adecuado de la glucemia.

Etapa 2-3. Normoalbuminuria y transición. Esta etapa ocurre en término de 3 a 5 años del diagnóstico y puede durar varios años. Se calcula que hasta 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 permanecen así toda su vida. Algunos pacientes pueden presentar microalbuminuria reversible en situaciones de estrés, en descontrol metabólico o al realizar ejercicio extenuante. Se calcula que la transición anual a la etapa 3 es de 2-4% de casos por año.

Etapa 3. Nefropatía diabética incipiente: Aparece aproximadamente 15 años después del diagnóstico, se caracteriza por microalbuminuria constante y creciente y se ha demostrado la eficacia del tratamiento antihipertensivo para prevenir o retardar su aparición, y el paso a la etapa de proteinuria franca.

Etapa 4. Proteinuria y nefropatía diabética franca: Comienza a observarse 5 años después del inicio de la etapa de microalbuminuria y se caracteriza por pro-

teinuria, hipertensión arterial, disminución de la filtración glomerular, aumento de la creatinina sérica y en la excreción de beta-2-microglobulina. Aun en esta etapa se ha demostrado que el tratamiento con algunas clases de antihipertensivos es capaz de retardar el paso a la etapa de insuficiencia renal terminal.

Etapa 5. Insuficiencia renal avanzada: Se calcula que ocurre 5 años después de la etapa previa. En esta etapa se observan las manifestaciones características de la insuficiencia renal, incluyendo síndrome urémico. No se ha demostrado que el control glucémico o el de la presión arterial sean capaces de inducir la reversión de los trastornos funcionales o estructurales en pacientes en etapa 5.

Aunque se han encontrado diferencias en la incidencia y el tiempo transcurrido de una etapa a la siguiente por tipo de diabetes y por grupos étnicos, este modelo se ha corroborado en pacientes con diabetes tipo 2 de diferentes partes del mundo. Se ha demostrado que la incidencia es menor en caucásicos (5-10%), y más elevada (10-20%) en algunos grupos étnicos como los negros, los mexico-americanos y los indios Pima. La progresión de la insuficiencia renal se asocia a un deterioro en el perfil de riesgo cardiovascular: aparece hipertensión arterial y su control a menudo es difícil; la aparición de microalbuminuria se asocia con una dislipidemia aterogénica, caracterizada por aumento de colesterol-LDL y de triglicéridos, y disminución de HDL. El deterioro del perfil de lípidos es mayor en pacientes con síndrome nefrótico, y la concentración de triglicéridos es indirectamente proporcional a la depuración de creatinina. En estos casos el control de la dislipidemia es difícil y a menudo requiere el uso de tratamiento farmacológico combinado. Al iniciarse el procedimiento dialítico, el perfil de lípidos se deteriora aún más. Finalmente, la microalbuminuria se asocia con un estado procoagulante manifestado por aumento de fibrinógeno, de la lipoproteína (a), y de diversos factores procoagulantes como PAI 1 que producen deterioro de la fibrinólisis.

MICROALBUMINURIA

Es muy importante que la evaluación inicial y una vez al año se realice la búsqueda de microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Hay varios métodos para detectar la presencia de microalbuminuria: cuantitativos como radioinmunoanálisis y semicuantitativos, como la medición por tiras reactivas (Micral II, Roche diagnósticos). En muestras matutinas los valores para definir microalbuminuria son: 20-200 µg/min/1.73 m² ó > 30-300/mg/24 horas (*Cuadro III*); también se utiliza la relación albúmina/creatinina, y el criterio diagnóstico se establece cuando la relación es mayor de 30-300 mg/g. Aunque se recomienda que el diagnóstico concluyente de microalbuminuria se realice con mediciones en

Cuadro III. Criterios diagnósticos de proteinuria y albuminuria.

Variable y método de recolección de orina	Valores normales	Microalbuminuria	Macroalbuminuria o proteinuria franca
Proteínas totales			
Orina de 24 horas	< 300 mg/día	No aplica	> 300 mg/día
Una muestra o medición con tira reactiva	< 30 mg/dL	No aplica	> 30 mg/dL
Relación albúmina/creatinina en muestra de orina	< 200 mg/g	No aplica	> 200 mg/dL
Albúmina			
Orina de 24 horas	< 30 mg/día	30-300 mg/día	> 300 mg/día
Una muestra o medición con tira reactiva específica	< 30 mg/dL	> 30 mg/dL	No aplica
Relación albúmina/creatinina en muestra de orina	< 17 mg/g (hombres) < 25 mg/g (mujeres)	17-250 mg/g (hombres) 25-355 mg/g (mujeres)	> 250 mg/g (hombres) > 355 mg/dL (mujeres)

Modificado de la referencia 12

orina de 24 horas, hay una correlación con la primera muestra de orina de la mañana, por lo que se puede utilizar. La excreción urinaria de albúmina (EUA) varía durante el día y día con día, por lo que se deben realizar dos a tres determinaciones seguidas antes de establecer el diagnóstico (Figura 1). También es importante descartar otras causas de proteínas en la orina que pueden producir un resultado falso positivo, incluyendo infecciones de vías urinarias, tuberculosis o candidiasis vesical, descontrol metabólico agudo, fiebre, ejercicio extenuante e insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

En el tratamiento de la nefropatía diabética se debe tomar en cuenta el tipo de diabetes, el grado de control glucémico y su tratamiento, la etapa clínica de la enfermedad renal y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad (Cuadro IV). Los principios generales del manejo incluyen lo siguiente:

A. Control de la glucemia

Control óptimo de la glucemia con hemoglobina glucosilada de 6.0-7.5% y en insuficiencia renal avanzada de 7.8-8.0%.

B. Intervenciones no farmacológicas

Entre las modificaciones en el estilo de vida es importante resaltar la importancia del ejercicio y el plan de nutrición, reduciendo el consumo de proteínas (de preferencia de origen vegetal) a 0.8 g/kg/día, y el consumo de

sodio al equivalente de 4 gramos de sal/día. También es importante lograr la reducción de peso y dejar de fumar, en vista de que incrementan el riesgo cardiovascular.

C. Tratamiento farmacológico

Tratamiento antihipertensivo en el control de la microalbuminuria

Introducción. En condiciones ideales, el control de la presión arterial debe eliminar el descenso en la VFG. Con este fin se han publicado estudios y se han elaborado recomendaciones sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en pacientes con nefropatía diabética incipiente, definida por la presencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina de 30-300 mg/día), a base de IECA (captopril, enalapril), calcioantagonistas, y bloqueadores de los receptores de angiotensina II como irbesartán. En el caso de los IECA, se han encontrado descensos progresivos en las cifras de microalbuminuria aunque no se modificaran las cifras tensionales, por comparación con los grupos control, que al mismo tiempo que presentaron un aumento en la excreción de albúmina, mostraron una disminución progresiva en la VFG, lo que confirma que los IECA reducen la excreción de microalbuminuria en normotensos; por otra parte, los resultados de grandes estudios clínicos en pacientes normotensos con diabetes tipo 1 y en los pequeños estudios publicados hasta la fecha en pacientes con diabetes tipo 2, apoyan el uso de IECA en este tipo de pacientes, con un objetivo distinto al descenso de las cifras tensionales, que en este caso sería la reducción en la excreción de microalbuminuria a cifras menores de 30 mg/día.

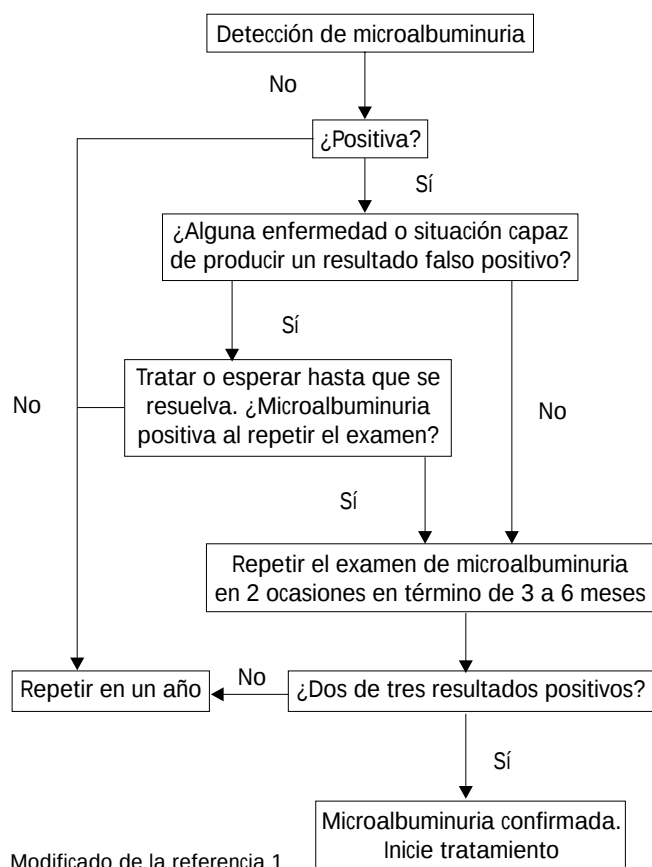


Figura 1. Guía para la detección de microalbuminuria.

La hipertensión arterial es el principal factor que interviene en el desarrollo de nefropatía diabética; de todas las medidas para retardar su evolución, la más eficaz es el control de las cifras tensionales. Se ha demostrado que la aparición de microalbuminuria se correlaciona con el ascenso en las cifras tensionales. Mogensen y cols. fueron los primeros en establecer que el tratamiento antihipertensivo reduce la excreción urinaria de albúmina y el descenso en la velocidad de filtración glomerular de 1.2 a 0.5 mL/min/mes en pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía, como lo han confirmado otros investigadores. En la actualidad está plenamente comprobada la eficacia del tratamiento antihipertensivo para reducir la progresión del daño renal en pacientes con nefropatía diabética. En el estudio UKPDS se demostró que independientemente del antihipertensivo utilizado (atenolol o captopril), el control estricto de la presión arterial se relacionó con disminución del riesgo de progresión de la enfermedad. Desde los esquemas más antiguos se observaron beneficios: la combinación de metoprolol, hidralacina y diuréticos redujo el deterioro en la función renal en pacientes con diabetes tipo 1, encontrando un

descenso en la presión arterial media junto con un retardo en el deterioro de la VFG, hasta 0.29 mL/min/mes, que siguió descendiendo en los 3 años siguientes de estudio, hasta 0.10 mL/min/mes, mientras que la excreción urinaria de albúmina se redujo de 1,038 µg/min a 504 µg/min. Resultados semejantes han ocurrido con el uso de inhibidores de la ECA (IECA): la combinación de captopril y diuréticos produjo un descenso significativo comparado con el grupo control, de 0.48 vs 0.83 mL/min/mes, al cabo de 18 meses. La comparación de inhibidores de la ECA, betabloqueadores y diuréticos mostró resultados semejantes en el estudio UKPDS. Sin embargo, se ha observado que a pesar de tener efectos parecidos sobre las cifras tensionales, los esquemas a base de IECA tienen mayor efecto sobre la excreción de microalbuminuria y en la velocidad de filtración glomerular. Las ventajas de los IECA residen en su capacidad para reducir la presión intraglomerular por un efecto vasodilatador sobre las arteriolas eferentes, además de las ventajas observadas sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de las lipoproteínas. También se ha demostrado que la angiotensina II ejerce otros efectos a nivel renal, independientes de su acción sobre la circulación renal; esto explica que el uso de IECA aumente la selectividad de la barrera glomerular en pacientes con microalbuminuria y albuminuria franca. En condiciones normales, los poros de la membrana glomerular son uniformes, con un diámetro ~55 Å y están cubiertos por glucoproteínas con carga aniónica. Las cargas negativas impiden el paso de proteínas aniónicas como albúmina, a través de la membrana basal glomerular, que por ser más pequeñas (radio calculado de 36 Å) podrían atravesarla. Se ha demostrado la pérdida de cargas negativas en la membrana basal glomerular y en la selectividad de carga en estos pacientes, aunque el tamaño de los poros glomerulares no se modifica, y también se ha observado que la infusión de angiotensina II altera la selectividad de la barrera glomerular, e incrementa el paso de albúmina. Estos conceptos justifican el efecto de los IECA y de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II para reducir la albuminuria al corregir el trastorno en la selectividad de cargas, inducido por la angiotensina II, y explique sus efectos renoprotectores. Podrían plantearse las siguientes conclusiones:

1. El control de las cifras tensionales retarda la evolución de la nefropatía diabética. Las evidencias obtenidas muestran que en el caso de la microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo impide la progresión hacia la etapa de proteinuria franca, lo que justifica la vigilancia y control estricto en pacientes con diabetes tipo 1, y diabetes tipo 2. Se ha demostrado el papel deletéreo de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes, lo que justifica que

Cuadro IV. Recomendaciones para el manejo de la nefropatía diabética por etapas.

Control eficaz de otros factores de riesgo cardiovascular en todas las etapas.

Etapas inicial (excreción normal de albúmina: < 30 mg/24 horas)

- Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA_{1c} < 7%)
- Presión arterial dentro de las metas: < 130/80 mmHg
- Vigilar la excreción urinaria de albúmina

Nefropatía diabética incipiente (microalbuminuria: 30-300 mg/24 h ó 20-200 μ g/min)

- Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA_{1c} < 7%)
- Presión arterial dentro de las metas: < 125/75 mmHg
- Controlar la excreción urinaria de albúmina, independientemente de las cifras tensionales
- Inhibición de angiotensina

Nefropatía diabética franca (excreción de albúmina > 300 mg)

- Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA_{1c} < 7%)
- Presión arterial dentro de las metas: < 125/75 mmHg
- Controlar la excreción urinaria de proteínas
- Inhibición de angiotensina independientemente de las cifras tensionales
- Evitar la desnutrición
- Restricción moderada de proteínas en pacientes seleccionados

Nefropatía con insuficiencia renal

- Control de la glucemia a niveles óptimos; evitar episodios de hipoglucemia
- Presión arterial dentro de las metas: < 125/75 mmHg
- Inhibición de angiotensina
- Vigilar hipercalemia
- Evitar la desnutrición; valorar restricción de proteínas y de fosfatos

Insuficiencia renal terminal

- Tratamiento sustitutivo: diálisis o trasplante
- Vigilar hipercalemia
- Suspender la inhibición de angiotensina (depuración de creatinina < 15 mL/mi) en pacientes seleccionados

Modificado de la referencia 7

las cifras tensionales recomendadas para iniciar el tratamiento farmacológico en el Sexto Informe del Comité Conjunto para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC VI) en diabéticos sean las mismas que se considerarían para indicarlo en pacientes con daño en órganos blanco o con complicaciones cardiovasculares.

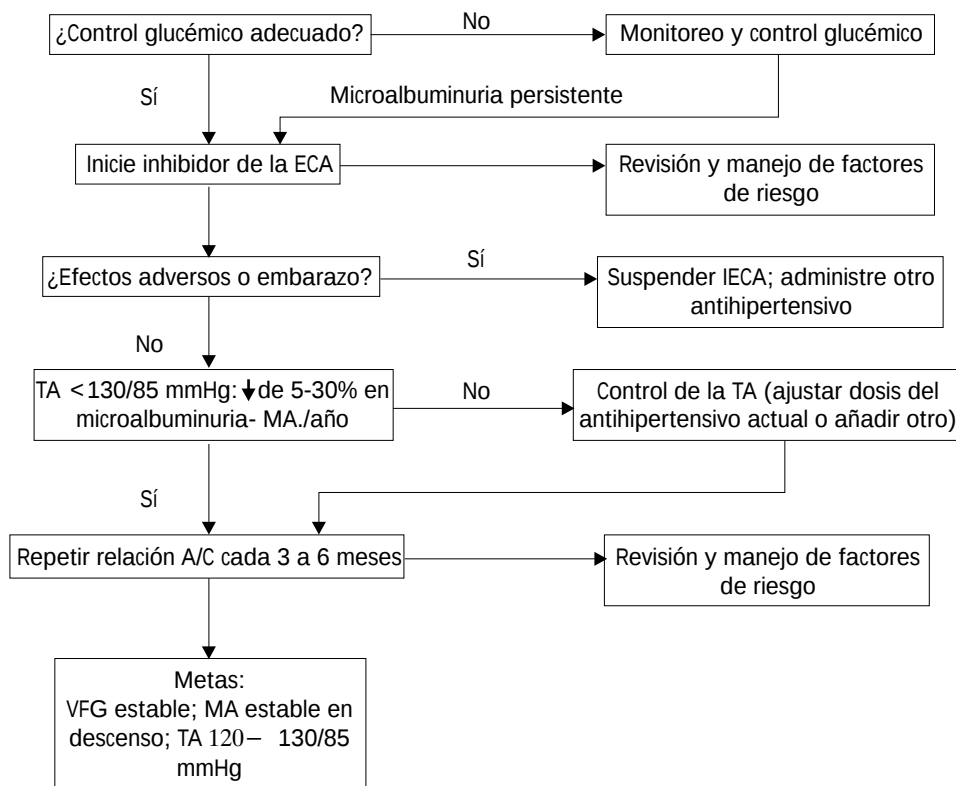
2. El antihipertensivo ideal debe ser metabólicamente neutro, no debe ocultar los síntomas de la hipoglucemia, no debe producir efectos secundarios, y ser capaz de conservar la función renal.
3. El control de la hipertensión arterial debe reducir la mortalidad por nefropatía diabética.

El antihipertensivo ideal para las personas con diabetes debe evitar la progresión de la nefropatía, reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular sin afectar la función sexual ni alterar el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Los fármacos más estudiados en la nefropatía diabética son los IECAS y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Los IECA son excelentes antihipertensivos, mejoran la sensibilidad periférica a la insulina, no alteran el perfil de lípidos, reducen la hipertrofia ventricular y son cardio y nefroprotectores, por lo

que en la actualidad son el grupo más estudiado en pacientes normotensos o hipertensos con microalbuminuria.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en nefropatía diabética. Todos los IECAS han demostrado beneficios, aunque la mayoría de los estudios no se realizaron con objeto de valorar la eficacia de estos fármacos sobre la incidencia de complicaciones renales (Mogensen 2004). Las precauciones para su uso incluyen el riesgo de hipercalemia, sobre todo en pacientes con acidosis tubular renal o hipoaldosteronismo. Los IECAS pueden aumentar el deterioro de la función renal en pacientes normotensos y sin proteinuria, y en caso de estenosis de arteria renal, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica avanzada, en vista de que reducen aún más la velocidad de filtración glomerular.

Calcioantagonistas. Se ha demostrado la eficacia de los calcioantagonistas como antihipertensivos; sin embargo, la evidencia sobre su eficacia en el manejo de la nefropatía diabética es limitada y principalmente se ha desarrollado en diabetes tipo 1. Entre los fármacos que se han investigado en este grupo está la nisoldipina, sin que se hayan demostrado ventajas para reducir el deterioro de la filtración glomerular, comparada con IECA. En el estudio del Grupo de Melbourne para Prevenir la Nefropatía Diabética



Modificado de la referencia 9

Figura 2. Guía de manejo del paciente con microalbuminuria.

(MDNSG) se encontró que el uso de IECA es superior al empleo de nifedipino para prevenir la aparición de proteinuria franca. No obstante, el uso de calcioantagonistas debe considerarse como segunda o tercera opción, como parte del manejo combinado en pacientes que no han alcanzado las metas del tratamiento con dosis máximas de IECA o bloqueadores de receptores de angiotensina II. Finalmente, en el estudio IDNT se demostró que el uso de amlodipina fue inferior para reducir la progresión de nefropatía diabética comparada con irbesartán, a pesar de un efecto antihipertensivo semejante.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Aunque se ha demostrado que los inhibidores de la ECA son más eficaces que otros grupos de antihipertensivos para modificar la presión arterial sistémica y en territorios selectos de daño, incluyendo el glomerular, también producen efectos negativos que reducen el apego de los pacientes, como tos y edema angioneurótico. Recientemente se ha comprobado que el bloqueo de los receptores de angiotensina II tiene una acción inhibitoria más directa que el uso de inhibidores de la ECA. Al no interferir con los procesos metabólicos del sistema renina angiotensina, estas diferencias se han reflejado en la tolerabilidad de este nuevo grupo de fármacos. Su seguridad y eficacia ha motivado que hayan sido evaluados

tempranamente para tratar la hipertensión arterial y la proteinuria en niños, con resultados significativos sobre las cifras tensionales, y sin que la frecuencia de efectos secundarios fuera mayor que con placebo.

En los últimos años se ha acumulado evidencia extensa que demuestra las ventajas de los bloqueadores de receptores de angiotensina II para reducir la excreción urinaria de albúmina en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial y microalbuminuria. Dos de los estudios incluyeron pacientes con proteinuria e insuficiencia renal establecida (RENAAL, IRMA2) el primero se realizó con losartán y el segundo con irbesartán, mientras que en el estudio IDNT, también realizado con irbesartán, se incluyeron pacientes con filtración glomerular normal:

En el estudio RENAL se reclutaron 1,513 pacientes de 31 a 70 años de edad con nefropatía diabética definida por un aumento de la relación albúmina/creatinina, y por una concentración de creatinina sérica entre 1.3 y 3.0 mg/dL, para comparar la eficacia de losartán en dosis de 50 a 100 mg/día contra placebo en pacientes que además recibían tratamiento convencional con otros antihipertensivos, excepto IECA. Al cabo de 3.4 años se encontró que 327 pacientes en los grupos tratados con losartán presentaron duplicación en las cifras de creatinina, insuficiencia renal avanzada o

fallecieron, comparados con 359 pacientes en el grupo placebo ($P = 0.02$).

En el estudio IRMA2 se reclutaron 590 pacientes con hipertensión arterial y microalbuminuria que fueron asignados en forma aleatoria para recibir placebo, irbesartán (150 mg/día) o irbesartán (300 mg/día). Al cabo de dos años los resultados mostraron diferencias significativas: 14.9% de los 201 pacientes en el grupo placebo desarrollaron nefropatía diabética, por comparación con 9.7% de los pacientes en el grupo tratado con 150 mg de irbesartán, ó 5.2% de los pacientes que recibieron 300 mg diarios. También se observaron diferencias significativas en la presión sistólica de los tres grupos, aunque en un análisis reciente de los resultados del estudio IRMA2 se demostró que el efecto renoprotector de irbesartán es independiente de la acción sobre las cifras tensionales.

En el estudio IDNT se comparó el uso de irbesartán o calcioantagonistas para reducir la incidencia de nefropatía diabética y de complicaciones cardiovasculares (enfermedad coronaria, vascular cerebral o arterial periférica). Se incluyeron 1,715 pacientes con diabetes tipo 2 de 30 a 75 años de edad, y nefropatía diabética definida por una excreción de albúmina = 900 mg/24 horas, y creatinina sérica de 1.0-3.0 mg/dL en mujeres, o de 1.2-3.0 mg/dL en hombres. Se formaron tres grupos para recibir irbesartán en dosis progresiva de 75 a 300 mg/día, amlodipina en una dosis ascendente de 2.5 a 10 mg diarios, o placebo. El estudio tuvo un seguimiento de 2.6 años, y se encontraron diferencias significativas en las cifras tensionales en los tres grupos, aunque la progresión de la nefropatía fue significativamente menor en el grupo tratado con irbesartán que en los pacientes que recibieron placebo (20% menor con irbesartán) ($P = 0.003$) o tratados con amlodipina (23% menor con irbesartán) ($P = < 0.001$).

D. Tratamiento sustitutivo en etapa 5

En etapas avanzadas el tratamiento consiste en la sustitución renal. En el paciente con nefropatía diabética se debe realizar diálisis temprana, cuando la depuración de creatinina se encuentra entre 10-15 mL/min o cuando existan manifestaciones urémicas con depuración entre 15-20 mL/min. La diálisis temprana en pacientes diabéticos se justifica en vista de que la función renal se deteriora rápidamente, la hipertensión arterial se hace de difícil control, y la uremia no tratada se asocia con mayor deterioro visual. En la actualidad la hemodiálisis es la modalidad de sustitución más utilizada en la mayor parte de los países. En los Estados Unidos por ejemplo, 80% de los pacientes con nefropatía diabética se encuentra en hemodiálisis y el 20% en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La supervivencia de los pacientes con nefropatía diabética en hemodiálisis es inferior a la de las personas con

nefropatía por otras causas, aunque suele ser mayor a la de los pacientes tratados con DPCA. En México, aproximadamente 90% de los pacientes con nefropatía diabética avanzada se encuentran en diálisis peritoneal ya sea intermitente o DPCA, con supervivencia mucho menor a la de los pacientes sin diabetes. En Europa y en Estados Unidos el trasplante renal comparado con la diálisis en cualquiera de sus modalidades aumenta la supervivencia en pacientes con diabetes; 22% de los pacientes con diabetes en Estados Unidos han recibido trasplante renal y el éxito es similar al que se observa en pacientes con nefropatía no diabética. La valoración cardiovascular antes del trasplante es muy importante para reducir la morbilidad.

PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Al haber aumentado la esperanza de vida en personas con diabetes se ha incrementado el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica. Es importante implementar y desarrollar programas encaminados a la detección temprana del daño renal. La microalbuminuria no sólo es un factor de riesgo de nefropatía diabética, también es un indicador de daño endotelial y de riesgo cardiovascular en todos los territorios. La medición de microalbuminuria es indispensable en la valoración anual de todas las personas con diabetes. Como ya se señaló, el tratamiento debe iniciarse al confirmar el diagnóstico de microalbuminuria, y los IECA o los bloqueadores de receptores de angiotensina son los fármacos de elección con base en la evidencia actual (Figura 2).

Conclusiones: Ante el aumento en la incidencia y la mortalidad por insuficiencia renal en personas con diabetes es indispensable actuar. Se ha demostrado que es posible reducir la incidencia y la progresión de la nefropatía diabética con las siguientes medidas:

- a) Control glucémico ($HbA_{1c} < 7\%$)
- b) Perfil de lípidos en las metas ($LDL < 100$ mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL)
- c) Tratamiento con IECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina II en pacientes normotensos o hipertensos con microalbuminuria
- d) Control estricto de la presión arterial: tratamiento farmacológico para que todos los pacientes alcancen las metas ($TA < 140/80$ mmHg). Dosis máximas y tratamiento combinado con calcioantagonistas, beta-bloqueadores cardioselectivos y diuréticos de asa en pacientes con edema.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S79-S83.

2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 Diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
3. Cooper M. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
5. 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: 851-860.
6. Mogensen CE, Cooper NE. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabetic Med* 2004; 21: 4-17.
7. Parmar M. Chronic renal disease. *BMJ* 2002; 325: 85-90.
8. Mogensen CE, Christiansen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
9. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
10. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
11. Remuzzi G, Cooper NE. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
12. Remuzzi G, Schieppatti A, Ruggeneti P. Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.
13. Wilson JL, Root HF, Marble A. Diabetic Nephropathy. A clinical syndrome. *N Engl J Med* 1951; 245: 513-517.

B. NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía es una de las complicaciones que aparecen más temprano en la evolución de la diabetes. Su frecuencia se desconoce, pero es alta ya que se calcula que el 50% de los pacientes la llegan a presentar, esto depende de los medios utilizados para diagnosticarla por lo que las frecuencias informadas van desde un 10% hasta un 90%.¹ En una serie informada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" la prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos de tipo 2 fue de 40.8% y se relacionó con mayor duración de la enfermedad, niveles de glucemia y presión arterial más altos y menor sobrepeso.²

Los pacientes con neuropatía tienen mayor riesgo de desarrollar úlceras de los pies, amputaciones, articulación de Charcot, dolor intratable, disfunción sexual e infarto agudo del miocardio indoloro. La neuropatía es la causa del 50-75% de amputaciones no traumáticas.

CLASIFICACIÓN

- a) Neuropatía subclínica que corresponde a la que no ha producido manifestaciones clínicas y solamente es diagnosticable por pruebas electrodiagnósticas.
- b) Neuropatía clínica difusa que puede ser de fibras largas o fibras cortas y que clínicamente se traduce como neuropatía somática sensitivomotora o como neuropatía autonómica.
- c) Neuropatías focales representada por las mononeuropatías, radiculopatía, neuropatías por atrapamiento y la amiotrofia.

Las neuropatías periféricas y autonómicas progresan lento pero continuamente y se relacionan con la duración de la enfermedad y el grado de control metabólico. Las focales y las dolorosas agudas tienden a tener un curso autolimitado.

El síndrome más común es la polineuropatía sensitivomotora simétrica distal que incluso, puede hallarse al momento del diagnóstico, ya que está presente en el estado de intolerancia a la glucosa.³ Se caracteriza por: dolor, ardor, disestesias, parestesias y déficit sensitivo y motor en las porciones distales de las extremidades, predominantemente de las inferiores. A largo plazo se desarrollan cambios tróficos en la piel y otras anomalías.⁴

Es más difícil precisar la frecuencia de la neuropatía autonómica aunque estudios al azar muestran una prevalencia de 20%. Esta clase puede dar lugar a taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, constipación, diarrea, gastroparesia, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, disfunción sudomotora, función neurovascular alterada (piel seca, pérdida de sudoración), diabetes "hiperlábil", falta de reconocimiento de la hipoglucemia y vejiga neurogénica.⁵ La importancia de la neuropatía autonómica, además de las manifestaciones clínicas, es que conlleva un riesgo elevado para muerte por enfermedad cardiovascular; un meta-análisis mostró 27% de mortalidad en diabéticos de tipo 2 con neuropatía autonómica después de 5.8 años.⁶

¿Cómo debe investigarse?

Sin duda, el diagnóstico descansa en la elaboración de una historia clínica completa y un buen examen físico como ya fue delineado en el primer capítulo de este consenso. Hay sistemas de score clínico que han sido validados para su investigación, ya que correlacionan con los resultados de la percepción de la presión utilizando un monofilamento de 1 g y con el umbral de percepción de vibración utilizando un diapasón de 128 Hz.^{7,8} Las pruebas neurodiagnósticas como velocidad de conducción nerviosa y electromiografía no son absolutamen-

te necesarias y se solicitan en casos especiales o para diagnóstico diferencial.^{9,10}

Las tres pruebas básicas para investigar neuropatía autonómica son la variación R-R (arritmia sinusal que se mide cuando el sujeto respira 5-6 veces por minuto durante 4-6 minutos), la maniobra de Valsalva (frecuencia cardíaca más lenta postmaniobra de Valsalva (frecuencia cardíaca más rápida durante maniobra de Valsalva) y la presión arterial con cambio de posición (disminución de la presión arterial sistólica > 30 mmHg o cualquier disminución de la presión arterial diastólica al ponerse de pie).^{5,11} El diagnóstico se anota en el siguiente cuadro:

	Variación R-R	Valsalva
Anormal	< 20	< 1.5
Limítrofe	20-30	
Normal	> 30	> 1.5

¿Cuál es la relación entre el control glucémico y el desarrollo de la neuropatía?

El estudio de Pirart demostró que a peor control glucémico es más frecuente el desarrollo de complicaciones.¹² Estudios posteriores confirmaron este hecho.^{2,13} A la fecha se han llevado a cabo estudios prospectivos que han valorado el efecto que tiene el buen control con la disminución del riesgo de complicaciones.

Sin duda el pionero fue el DCCT que incluyó solamente a pacientes con diabetes de tipo 1 y en el que se demostró una reducción en el desarrollo de complicaciones microvasculares en un grupo de pacientes que recibió tratamiento intensificado comparado con otro grupo que recibió tratamiento convencional y particularmente, se demostró una reducción de 60% en el riesgo de desarrollar neuropatía clínica.¹⁴

Posteriormente el estudio del Reino Unido (UKPDS) incluyó a dos grupos de pacientes; uno de ellos recibió tratamiento intensificado y el otro tratamiento convencional. En el primer grupo se encontró una reducción de 25% en complicaciones microvasculares, incluida la neuropatía, y además fue evidente que con cualquier reducción en el nivel de HbA1c se lograba una reducción en dichas complicaciones.¹⁵⁻¹⁷

El estudio Kumamoto demostró también que el control estricto redujo el riesgo de complicaciones microvasculares y especialmente, se encontró una reducción de 64% en neuropatía.¹⁸ Un seguimiento a 8 años mostró mejoría en la velocidad de conducción nerviosa (nervio mediano) en comparación con el grupo control que presentó disminución de dicha velocidad y del umbral de percepción de vibración. El umbral para

prevenir el desarrollo y la progresión de complicaciones fue una HbA1c < 6.5%, glucosa de ayuno < 110 mg/dL y glucosa postprandial < 180 mg/dL. Aquí se demostró que la hiperglucemia postprandial tiene un valor fuertemente predictivo sobre el desarrollo de retinopatía y nefropatía.¹⁹

Finalmente en una rama del estudio Steno con pacientes diabéticos, se utilizó un tratamiento intensificado y multifactorial (tratamiento farmacológico intensificado de la hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipidemia, microalbuminuria), terapia conductual y administración de aspirina. Pudo demostrarse una reducción de 63% en el riesgo de neuropatía autonómica además de reducciones importantes en otras complicaciones.²⁰

Las evidencias disponibles confirman que el buen control de la hiperglucemia (valorado a través de HbA1c < 7%) y posiblemente otros factores de riesgo, retrasan la aparición y la progresión de la neuropatía diabética. Sin embargo, se sugiere que todavía hacen falta más estudios, específicamente sobre el efecto de la hiperglucemia postprandial, en diabetes de tipo 2.^{21,22}

RECOMENDACIONES

Aunque se han estudiado muchos elementos intentando eliminar o disminuir la aparición y progresión de la neuropatía diabética, ninguno de ellos ha demostrado un efecto benéfico. Por lo tanto, con las evidencias actuales se sugiere:

Diagnóstico

- Historia clínica y examen físico completo.
- Las pruebas más útiles para investigar neuropatía periférica son la percepción de presión con monofilamento Semmes-Weinstein de 1 g y la prueba de percepción de vibración con diapason de 128 Mh. La velocidad de conducción nerviosa y la electromiografía sólo se harán en casos especiales.
- Las pruebas más útiles para investigar neuropatía autonómica son la variación R-R, maniobra de Valsalva y presión arterial con el ortostatismo.

Prevención

- Obtener el mejor grado de control de la glucemia y otros factores de riesgo, intentando alcanzar las metas propuestas en el primer capítulo de este Consenso.
- Ejercicio programado.
- Eliminar posibles factores tóxicos neuronales como el tabaco y el alcohol.
- Enviar al especialista en caso de dolor intratable, incapacidad por limitación funcional, úlceras neuropáticas, artculación de Charcot, amiotrofia, mononeuropatías aisladas o síntomas de neuropatía autonómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas PK. Diabetic peripheral neuropathies: their cost to society and the value of knowledge of risk factors for development of interventions. *Eur Neurol* 1999; 415: 35-43.
2. Paisley RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolics, and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. II. *Diab Care* 1984; 7: 428-433.
3. Sumner CJ et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108-111.
4. Jeffcoate W. The Charcot foot. *Diabet Med* 2000; 17: 253-258.
5. Vinick AL. Diabetic autonomic neuropathy. *Diab Care* 2003; 26: 1553-1579.
6. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383.
7. Meijer JW. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: The Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med* 2002; 19: 962-965.
8. Rhaman M. How should peripheral neuropathy be assessed in people with Diabetes Mellitus in primary care? *Diabet Med* 2003; 20: 368-374.
9. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México y Sociedad de Nutriología. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 325-363.
10. Rodríguez JG. Neuropatía diabética. En: *Enfermedades endocrinas en niños y adultos*. Calzada R, Escalante A editores. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. México 2001: 453-461.
11. Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Spectrum* 1989; 3: 45-48.
12. Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab* 1977; 3: 245-256.
13. Oyibo SO. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870-873.
14. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-986.
15. United Kingdom Prospective Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
16. United Kingdom Prospective Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
17. United Kingdom Prospective Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
18. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, Araki E, Shichiri M. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10 year follow-up of the Kumamoto study. *Diab Res Clin Pract* 2000; 48: 201-210.
19. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diab Care* 2000; 23(Suppl): B21-9.
20. Gaude P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial interventions and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
21. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskman MR. What does postprandial hyperglycemia mean? *Diabet Med* 2004; 21: 208-213.
22. Abaira C, Duckworth W. The need for glycemic trials in type 2 diabetes. *Clinical Diabetes* 2003; 21: 107-111.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. *Diab Care* 2004 (Suppl 1): s13-s35.

C. RETINOPATÍA DIABÉTICA**INTRODUCCIÓN**

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera en población adulta. Después de 20 años de evolución, el 100% de los diabéticos tipo 1 y 60% de los tipo 2 la presentan. En el Estudio Epidemiológico de Wisconsin, la ceguera legal (AV 20/200), tuvo una prevalencia de 3.6% en los diabéticos tipo 1, de 1.6% en los tipo 2 y en México de 5.5% en el único estudio poblacional de retinopatía en diabéticos tipo 2. Otras alteraciones oculares secundarias a la diabetes como glaucoma y catarata colaboraron a esta prevalencia, sin embargo la retinopatía por sí sola la explicó en el 85% de los diabéticos tipo 1 y en 30% de los tipo 2.

Los estudios de control metabólico y complicaciones, han demostrado el beneficio del buen control de la diabetes so-

bre la incidencia y prevalencia de retinopatía, sin embargo la alta frecuencia de diabetes en el país (10.9%), la escasa aplicación de las estrategias de buen control, de prevención primaria y secundaria de la microangiopatía en general, la convierten en un gran problema de salud pública.

Cuadro I. Prevalencia de retinopatía.

Diabetes diagnosticada antes de los 30 años.

	Evolución ≤ 5 años	Evolución ≥ 15 años
Retinopatía (%)	17	97
	Evolución ≤ 10 años	Evolución ≥ 35 años
Retinopatía proliferativa (%)	12	67

Arch Ophthalmol 1984; 102: 520 y Arch Ophthalmol 1984; 102: 527.

Cuadro II. Prevalencia de retinopatía.
Diabetes diagnosticada después de los 30 años.

	Evolución ≤ 5 años	Evolución ≥ 15 años
Retinopatía (%)	28	78
	Evolución ≤ 5 años	Evolución ≥ 15 años
Retinopatía proliferativa (%)	20	15

Arch Ophthalmol 1984; 102: 520 y Arch Ophthalmol 1984; 102: 527.

Es necesario que los médicos de atención primaria del país conozcan y apliquen las estrategias de: detección precoz, intensificación del control metabólico, referencia oportuna al especialista y sobre todo las estrategias generales para retardar o frenar la microangiopatía retiniana.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de RD depende de múltiples factores, los dos principales son edad de diagnóstico y tiempo de evolución de la diabetes mellitus (*Cuadros I y II*).

En México, las prevalencias encontradas han sido las siguientes: 17.3% para retinopatía simple, 25.7% para retinopatía preproliferativa y 5.6% para la proliferativa; con una incidencia de 22.5% para cualquier tipo de retinopatía en un seguimiento a 4 años de población de bajo nivel socioeconómico de la ciudad de México, lo que representan cifras mayores a las de otros países y razas.

La prevalencia en adultos que requieren insulina es de 80% y de 20% en los que no la utilizan, lo cual refleja la severidad subyacente del déficit de insulina; las tasas respectivas para la retinopatía proliferativa son de 40 y 5%. El riesgo de edema de mácula con déficit visual es de 10 a 15% después de 15 años de evolución de la diabetes y es independiente de la edad de diagnóstico y del empleo de insulina.

Sin tratamiento, un paciente que desarrolla retinopatía proliferativa, tiene una probabilidad de quedar ciego de 50% en 5 años, con la aplicación adecuada de las medidas preventivas el riesgo se reduce a 5%.

FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

La hiperactividad de la vía de los polioles, de diacilglicerol y proteincinasa C, la hiperproducción de productos avanzados de la glicación, la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, de la sintetasa de óxido nítrico inducible y la hiperproducción de especies reactivas de oxígeno condicionantes de la expresión de moléculas inductoras de disfunción celular y apoptosis, son los mecanismos por los cuales la hiperglucemia induce el daño estructural y

funcional a la membrana basal endotelial, las células endoteliales, los pericitos y en general a la microcirculación retiniana y la retina.

Las alteraciones bioquímicas mencionadas inducen sobre-expresión del factor de crecimiento vasculoen-dotelial (VEGF) y su receptor tipo 2 en retina lo que produce aumento de permeabilidad capilar, con fuga de lípidos y plasma. Al reabsorberse el plasma, quedan los lípidos constituyendo los exudados duros; la fuga de plasma produce edema macular y retiniano, con la consecuente disminución de agudeza visual a pesar de ausencia de otros signos; la pérdida de los pericitos condiciona disminución de la autorregulación circulatoria, con hipertensión hidrostática capilar y mayor edema retiniano; la pérdida de células endoteliales y pericitos promueve oclusión de capilares generando zonas de isquemia y/o microinfartos (los que originan exudados blandos); el debilitamiento de las paredes capilares asociadas a la hipertensión hidrostática, condicionan la formación de microaneurismas y hemorragias retinianas redondas. Las zonas isquémicas estimulan hiperproducción del VEGF, que induce neoformación de capilares, estructuralmente anormales y propensos a sangrar, dando lugar a hemovítreo, fibrosis, síndrome de tracción vítreo-retiniana, desprendimiento de retina y ceguera. Se ha demostrado que incrementos de presión arterial discretos producen aumentos del VEGF y su receptor tipo 2 en retina en hipertensión arterial experimental, lo cual apoya el control estricto de la presión arterial en los pacientes diabéticos.

Los cambios más precoces son los microaneurismas, el edema macular o retiniano, los exudados duros y blandos, y los tardíos los vasos de neoformación, el hemovítreo y la tracción y desprendimientos retinianos.

Las etapas de la RD son: a) **retinopatía simple leve** (también llamada no proliferativa) con predominio de cambios secundarios a hiperpermeabilidad e hipertensión hidrostática capilares, que producen: edema macular y retiniano, exudados duros, venas dilatadas y tortuosas; b) **retinopatía simple moderada** y c) **grave** con predominio de cambios secundarios a oclusión de capilares caracterizados por: arteriolas blancas y estrechas, exudados blandos abundantes y sobrepuestos a los cambios anteriores; y finalmente d) **retinopatía proliferativa**, con predominio de cambios secundarios a dicha neovascularización: vasos en tirabuzón, sin dirección anatómica normal, hemovítreo, tracción vítreo-retiniana y desprendimientos retinianos. Los microaneurismas aumentan en cada etapa progresivamente. La agudeza visual disminuye al avanzar las etapas hasta ceguera legal o amaurosis. Las causas de la pérdida visual progresiva son el edema macular, la isquemia retiniana, la tracción y desprendimiento retiniano y el daño al nervio óptico por glaucoma neovascular (al obstruirse el ángulo de la cámara anterior por neovascularización del iris).

FACTORES QUE MODIFICAN LA HISTORIA NATURAL DE LA RETINOPATÍA

El factor que mejor correlaciona con la prevalencia y gravedad de la retinopatía diabética es la **evolución de la enfermedad**. Aunque la RD puede estar presente al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 en un 15 a 20% de los pacientes (por la evolución subclínica previa), su prevalencia, se incrementa con la evolución de la enfermedad. En la diabetes tipo 1 no se le encuentra al diagnóstico, pero su prevalencia posterior se comporta similarmente. La única intervención posible en esta fase es prevención de la diabetes tipo 2, mediante cambios en el estilo de vida (ejercicio y reducción del sobrepeso), administración de metformina, acarbosa o glitazonas en los pacientes con sobrepeso e intolerancia a la glucosa o glucemia de ayuno anormal.

El segundo factor es la **calidad del control metabólico**. El estudio de control y complicaciones (DCCT) en diabetes tipo 1, incluyó grupos de prevención primaria y secundaria comparando incidencia y progresión entre pacientes tratados intensivamente contra otros tratados convencionalmente. En el brazo de prevención primaria, el tratamiento intensivo hizo notorio su efecto benéfico a partir del tercer año de seguimiento y el impacto al final del estudio (7 años en promedio), fue de 76% de reducción del riesgo. En el brazo de prevención secundaria, se observó deterioro de la retinopatía (aumento de exudados algodonosos y hemorragias) durante el primer año en el 10% de los pacientes del grupo intensivo, sin embargo posteriormente, disminuyó la progresión, concluyendo el estudio con 54% de reducción del riesgo. En el Estudio de Prevención de Complicaciones del Reino Unido para diabetes tipo 2 (UKPDS), se encontró el mismo efecto benéfico, disminuyendo el riesgo relativo de complicaciones microvasculares un 35% por cada 1% de reducción de hemoglobina glicada.

El tercer factor relacionado con la progresión de la retinopatía diabética es la **hipertensión arterial**. El estudio UKPDS, demostró reducciones de 34% en la progresión de la retinopatía y de 47% del riesgo de deterioro de la agudeza visual de tres líneas por cada reducción de 10/5 mmHg de presión arterial. Aunque el Estudio de Control Apropiado de Presión Arterial en Diabetes ("ABCD"), no encontró diferencias en la progresión, entre un grupo tratado "intensivamente" y otro "convencionalmente", las diferencias promedio de presiones fueron apenas de 6, 8 y 7.3 mmHg para las presiones sistólica, diastólica y media respectivamente. Las presiones promedio finales fueron de 138/86 con presión arterial media de 103.3 en el grupo tratado convencionalmente y las correspondientes en el grupo intensivo fueron 132/78 y 96 mmHg, cifras superio-

res a las recomendadas actualmente para pacientes con diabetes por el reporte del JNC VII de EUA y el Grupo de Consenso Europeo para Tratamiento de la Hipertensión Arterial (menores a 130/80 y 120/80 respectivamente).

En pacientes sin hipertensión se ha correlacionado la presión arterial con el riesgo de retinopatía en diabéticos tipo 1, iniciando el riesgo desde niveles de 115/75 mmHg.

Es muy probable que la RD como la nefropatía diabética (otra microangiopatía), se beneficie con metas de presiones arteriales más estrictas que las obtenidas en la mayoría de los estudios reportados.

En el estudio EUCLID, se encontró un efecto benéfico selectivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes normotensos, lo cual requiere confirmación.

El cuarto factor es la **fotocoagulación con rayo láser**. El Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética, que incluyó pacientes con retinopatía simple leve a grave y retinopatía proliferativa temprana, demostró que la panfotocoagulación con láser retarda la progresión en las etapas de retinopatía simple grave y proliferativa temprana (disminuyendo la pérdida visual en más del 50%), el estudio recomienda diferir el tratamiento en las etapas de retinopatía simple leve y moderada. Demostró también la utilidad de la fotocoagulación láser focal en los casos de edema macular.

La fotocoagulación con láser no previene al 100% la progresión de la retinopatía, por lo que es indispensable el control de los otros factores que modifican su historia natural. La panfotocoagulación láser, que produce entre 1,000 y 2,000 lesiones por calor en la parte media de retina periférica (de unas 500 μ m de diámetro), condiciona una disminución del campo visual muy discreta y aunque no coagula directamente neovasos, acelera su regresión mediante la reducción de estímulos angiogénicos originados en la retina isquémica. La fotocoagulación láser focal de diámetro pequeño (50 a 100 μ m), previene la pérdida de visión en los pacientes con edema macular.

El quinto factor que modifica la historia natural es la **vitrectomía**. La neovascularización se asocia a bandas fibrosas de retina a vítreo y a hemovítreo, cuya reabsorción lenta e incompleta condiciona fibrosis intensa. Ambos procesos producen finalmente tracción vítreo-retiniana y desprendimiento retiniano. La vitrectomía interrumpe el proceso cuando se realiza antes del desprendimiento y se asocia a tratamiento con láser.

El empleo de **aspirina** no protegió contra la progresión de la RD en los estudios realizados, pero tampoco la deterioró y debe utilizarse cuando esté indicada para cardioprotección.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

El diagnóstico de retinopatía diabética se establece con los hallazgos de exploración oftalmológica. El médico general, familiar, internista y endocrinólogo debe realizar una exploración adecuada de fondo de ojo por oftalmoscopia bajo dilatación de pupila (excepto en casos de glaucoma o cámara anterior poco profunda), buscando los signos que permiten diagnosticarla y clasificarla en forma bastante aproximada. Los pacientes que tengan datos de retinopatía deben ser referidos para valoración por un oftalmólogo calificado o retinólogo. La fotografía de 7 campos de la retina es el estándar para diagnóstico y evolución de la retinopatía. La retinofluorangiografía permite hacer un diagnóstico preciso de la isquemia y el aumento de permeabilidad. Estos estudios requieren personal calificado. El concepto más importante es que la retinopatía cursa asintomática durante años y que cuando produce disminución visual está en etapa avanzada y no es posible ya recuperar la agudeza normal, por lo cual es fundamental el tratamiento intensivo de los factores modificadores de su historia natural en forma **oportuna**.

Es obligado realizar examen oftalmológico a todos los diabéticos tipo 2 desde el diagnóstico, ya que entre 15 y 20% de los pacientes tienen la complicación desde entonces. En cambio en la diabetes tipo 1, con fase subclínica breve, la retinopatía aparece después del quinto año del diagnóstico, cuando se recomienda el primer examen oftalmológico. La retinopatía es poco frecuente en prepúberes, en cambio se acelera su evolución en embarazo, lactancia y después de cirugía de catarata.

Aunque la frecuencia de las evaluaciones subsecuentes ha sido controvertida, se acepta que sea **cada año** tanto en diabéticos tipo 1 y 2. Sin embargo, en los casos con evolución mayor de 15 a 20 años de diabetes, hemoglobinas glicadas mayores de 8%, antecedente de cirugía de catarata, hipertensión arterial con control subóptimo, embarazo en una diabética y glaucoma, las evaluaciones deben ser más frecuentes de acuerdo al criterio del médico. En contraparte, pacientes con evoluciones menores a 5 años, con fondo de ojo normal o retinopatía simple leve y sin los factores de riesgo antes mencionados, pueden a juicio del médico ser evaluados cada 2 años.

RECOMENDACIONES GENERALES

- 1) Todos los diabéticos tipo 2 deben tener un examen oftalmológico desde el diagnóstico.
- 2) Todos los diabéticos tipo 1 deben tener un examen oftalmológico desde el 5º año de evolución.

- 3) Después del primer examen oftalmológico, debe repetirse cada año, excepto en los que son normales, en quienes se realizará cada 2 años.
- 4) Debe buscarse el mejor control metabólico posible, teniendo como meta hemoglobina glicada de 6%.
- 5) El control de la hipertensión arterial debe ser estricto, buscando metas de 130/80 o menores y los fármacos de primera elección son los recomendados para la hipertensión arterial en diabetes: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- 6) La buena empatía con el paciente es indispensable para aplicar las recomendaciones generales y esto requiere que el médico tenga el deseo vehemente de prevenir las complicaciones en sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is Less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
- Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
- González-Villalpando ME, González-Villalpando C, Arredondo B, Stern M. Diabetic Retinopathy in Mexico. Prevalence and Clinical Characteristics. *Arch Med Res* 1994; 25: 355-360.
- González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Rivera D, Stern MP. Incidencia y Progresión de la Retinopatía Diabética en Población de Nivel Socioeconómico Bajo de la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 141-150.
- Frank RN. Medical Progress: Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 48-58.
- Vijan S, Hofer T, Hayward R. Cost-Utility Analysis of Screening Intervals for Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2000; 283: 889-896.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708-713.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-years incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risks factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-1815.
- Le Floch JP, Christin S, Bertherat J, Perlemuter L, Hazard J. Blood pressure and microvascular complications in type 1 (insulin dependent) diabetic patients without hypertension. *Diabetes Metab* 1990; 16: 26-29.
- Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K, Feener EP, Aiello LP. Cyclic Stretch and Hypertension Induce Retinal Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2. Potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes* 2001; 50: 444-454.