

Nefropatía diabética

Simposio “Enfermedad Renal Asociada a Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus” – 12 de marzo de 2021

Ponente: *Dr. Enríquez-Rivas Mario César*

Redactó: *Hernández-Sánchez Ana María*

Como es bien sabido, gracias a la transición epidemiológica que ha vivido nuestro país en décadas recientes, las enfermedades crónicas no transmisibles han desplazado a las enfermedades infecciosas como las principales causas de morbilidad que aquejan a la población. Este fenómeno tiene su origen en una amplia gama de factores (de los cuales cabría destacar nuestros pobres hábitos alimenticios) y representa un gran costo tanto físico como asistencial para los pacientes, en gran parte por las complicaciones de salud que frecuentemente conllevan. Una de ellas, la enfermedad renal crónica (ERC), representa un grave problema de salud pública, no solo en México, sino en todo el mundo. Al ser un trastorno fuertemente relacionado con dos de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor prevalencia en la población —diabetes mellitus e hipertensión— su impacto en el ámbito de la salud pública se refleja principalmente en la alta demanda de recursos que su tratamiento requiere.

Según datos del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), en México durante el año 2017 se reportó una prevalencia de ERC del 12.2%, lo cual equivale a más de 14 millones de mexicanos. Dentro de la población diabética, se estima que alrededor de 6.2 millones de pacientes tienen ERC en sus diferentes estadios, 98% de ellos en etapas tempranas.

¿Cómo ha evolucionado la prevalencia de diabetes mellitus y ERC?

Se estima que entre 25 y 40% de los pacientes diabéticos presenta algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución, desde microalbuminuria hasta ERC franca. Esta evolución depende de diversos factores: genética, control de la glucemia y la presión arterial, dislipidemias, tabaquismo, grado de albuminuria, entre otros. Además, la nefropatía se desarrolla con mayor frecuencia en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), sin embargo, debido a la inmensa prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 90% de los pacientes diabéticos que inician terapia de sustitución renal (p.ej. diálisis) son de tipo 2. Por lo tanto, se estima que estos pacientes consumen alrededor del 70% de los recursos de diálisis en el servicio de salud.

En el estudio de la evolución de la nefropatía diabética (y de la ERC en general), 2 parámetros clínico-laboratoriales son muy importantes: la excreción urinaria de albúmina y la determinación del filtrado glomerular. La albuminuria con propósitos diagnósticos y pronósticos se mide con el cociente albúmina-creatinina (de preferencia utilizando una muestra de la primera orina del día) y se expresa en mg/g.

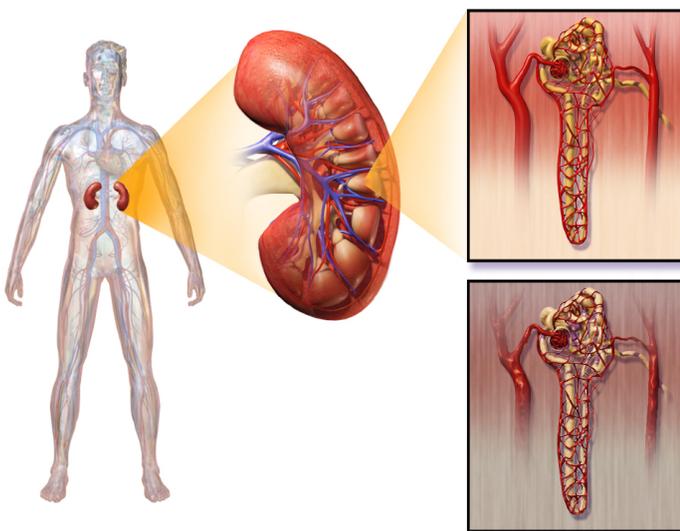


Figura 1. Diabetic Nephropathy. (Autor: Bruce Blaus).

Por su parte, la determinación del filtrado glomerular (expresado en ml/min/1.73 m² de superficie corporal) se puede calcular con distintas fórmulas, siendo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) dos de las más conocidas. La medición de la creatinina aislada no es el parámetro ideal para medir la función renal, especialmente en el diabético, por lo que se prefiere utilizar estas fórmulas en la estimación de la función renal.

Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural

El estímulo principal es la hiperglucemia crónica, la cual condiciona una lesión en el endotelio y facilita la filtración de albúmina y demás productos acarreados en el filtrado glomerular hacia el espacio subepitelial, donde se localizan los podocitos. Como consecuencia de esto, estas células especializadas comienzan a producir podocinas, las cuales condicionan la pérdida de la negatividad de la membrana basal.

Aunado a esto, existe una mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuyo efector más importante, la angiotensina II, ejerce un efecto de vasoconstricción sobre la arteriola eferente del glomérulo. Este efecto condiciona un aumento de la presión hidrostática intraglomerular, lo cual, sumado a las lesiones en el endotelio, la membrana basal y las células podocitarias, resulta en un estado de hiperfiltración que precede a las alteraciones morfológicas del glomérulo.

El aumento de la presión intraglomerular tiene otros efectos deletéreos muy importantes, como el estiramiento de la membrana endotelial, que ocasiona la liberación de factores de crecimiento y citocinas inflamatorias que estimulan procesos de proliferación celular en todas las estructuras del glomérulo: membrana basal, podocitos, mesangio, túbulo renales y vasos sanguíneos renales. Otro efecto del aumento de la presión intraglomerular es el consecuente aumento de la presión de ultrafiltración, seguido de un aumento del filtrado glomerular hacia los túbulo renales.

Este fenómeno inicia una serie de alteraciones en la fisiología tubular: al aumentar la presión líquido que llega a la mácula densa, se produce un reflejo miógeno con producción de diversos factores vasodilatadores que actúan sobre la arteriola aferente, lo cual, aunado a la constricción de la arteriola eferente como resultado del SRAA, agrava el aumento de la presión intraglomerular.

Por su parte, el SRAA ejerce otros efectos negativos sobre la histofisiología renal: favorece el crecimiento y la proliferación celular, induciendo un estado inflamatorio y de fibrosis, así como el aumento de la presión arterial a través de los efectos biológicos de la aldosterona.

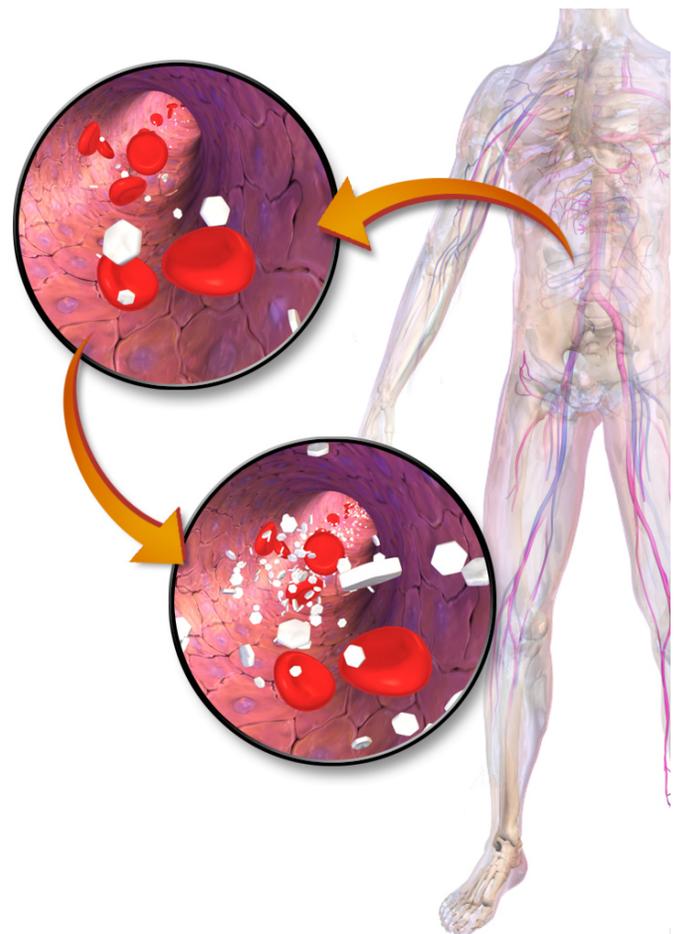


Figura 2. Diabetes y niveles altos de glucosa sanguínea.
(Autor: Bruce Blaus).

El aparato mesangial también sufre alteraciones directas como resultado de la hiperglucemia crónica. A consecuencia del incremento de los procesos de glicosilación no enzimática favorecidos por el estado de hiperglucemia crónica, los productos derivados de estos procesos comienzan a unirse a proteínas (p.ej. hemoglobina) y estructuras tisulares, como el mesangio renal. El depósito de estos productos en el mesangio altera su arquitectura y condiciona procesos de fibrosis y almacenamiento de sustancias amiloides, con la consecuente formación de nódulos de esclerosis en el glomérulo, lesiones que son evidentes en el análisis histopatológico de la biopsia renal.

Por si fuera poco, la hiperglucemia crónica también favorece la expresión de diversos genes que participan en el empeoramiento de la función renal, como es el caso del aumento de la expresión del gen de la proteína quinasa C y el sorbitol. La alteración de la proteína quinasa C resulta en reducción de la contractilidad y aumento de la proliferación y permeabilidad celulares, mientras que el aumento del sorbitol resulta en hiperosmolaridad intracelular, disminución de NADPH, estrés oxidativo y finalmente daño celular.

Diagnóstico y clasificación

Según las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), independientemente del curso clínico, la definición de ERC requiere la presencia durante al menos 3 meses de un filtrado glomerular estimado (FGe) menor a 60 ml/min/1.73 m² o lesión renal (manifestada directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal, o indirectamente, evidenciada a través de albuminuria, alteraciones del sedimento o alteraciones imagenológicas). Basado en la estimación del filtrado glomerular y el grado de albuminuria, las guías KDIGO clasifican la ERC en 5 estadios, donde el estadio 5 es insuficiencia renal terminal. Por su parte, la clasificación de nefropatía diabética difiere un poco de la clasificación general de ERC, pero también contempla 5 estadios:

- **Estadio 1:** hipertrofia renal e hiperfiltración.
- **Estadio 2:** lesión renal sin evidencia clínica.
- **Estadio 3:** nefropatía diabética incipiente.
- **Estadio 4:** nefropatía diabética establecida.
- **Estadio 5:** insuficiencia renal.

Con respecto al estudio anatomopatológico de la nefropatía diabética, el análisis histopatológico puede arrojar 4 tipos principales de lesiones glomerulares:

- **Glomeruloesclerosis nodular (o lesión de Kimmelstiel-Wilson):** no tan frecuente, pero sí patognomónica de nefropatía diabética. Consiste en lesiones segmentarias de esclerosis glomerular.
- **Glomeruloesclerosis difusa:** la lesión más frecuente; consiste en la afectación del glomérulo como un todo.
- **Gota capsular:** depósito homogéneo y localizado de material hialino eosinófilo. Poco frecuente, pero muy sugestiva de nefropatía diabética.
- **Fibrin-cap:** afectación tubulointersticial, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Factores de progresión

Pueden clasificarse en modificables y no modificables. Los factores modificables incluyen: hiperglucemia, hipertensión arterial, proteinuria, dislipidemias, obesidad y tabaquismo. Es imperativo mantener una estrecha vigilancia de todos estos factores, tomando consideraciones especiales con el manejo de la hipertensión y la proteinuria, ya que se ha visto que un mal control de estos dos factores deriva en una progresión más rápida de la enfermedad renal, incluso si se mantienen bajo control el resto de los factores.

Controles estrictos de presión arterial, con una presión arterial media (PAM) menor de 92 mmHg (que equivale aproximadamente a 125/75 mmHg de presión arterial), determinan una mejor evolución de la función renal. Cada 10 mmHg de descenso de la presión arterial sistólica (PAS) se asocia a una reducción de hasta 12% de la incidencia de complicaciones renales. Por su parte, la proteinuria es un marcador pronóstico de gran importancia en la nefropatía diabética, así como para la estratificación del riesgo y la clasificación de la ERC.



La presencia de proteínas en la luz tubular representa por sí sola un factor de riesgo cardiovascular importante que depende del grado de albuminuria. Valores superiores a 30 mg/dl están asociados a un riesgo de muerte cardiovascular del 50%, mientras que valores superiores a 300 mg/dl, implican un riesgo de hasta 400%.

Objetivos terapéuticos

Nos centraremos en tres puntos clave: el control de la glucemia, manejo de la presión arterial y control de la dislipidemia.

1. Glucemia: idealmente, el paciente con diabetes mellitus debe mantener un porcentaje de hemoglobina glicada (Hb1Ac) menor a 6.5%; sin embargo, esta meta debe individualizarse tomando en cuenta otros factores de riesgo como edad avanzada, cardiopatía isquémica o presencia de otras comorbilidades, situaciones en las cuales no es necesario un control tan estricto de la Hb1Ac y pueden aceptarse valores inferiores a 7%. El control de la glucemia puede realizarse con medidas dietéticas, ejercicio y diversos agentes farmacológicos, entre los que destacan insulina y antidiabéticos orales como metformina, glitazonas, inhibidores de DPP4 e inhibidores del receptor sodio-glucosa 2 (iSGLT-2). Este último grupo de fármacos ha mostrado diversos efectos beneficiosos para el paciente con enfermedad renal. Al inhibir la reabsorción proximal de glucosa, propicia un aumento de la glucosuria, su efecto principal, lo cual resulta naturalmente en una disminución de la glucemia, así como un balance calórico negativo con baja de peso y disminución de la grasa corporal. Como resultado de la excreción urinaria de glucosa (y la natriuresis que esto implica), se producen otros efectos beneficiosos: disminución de la presión arterial, disminución del volumen plasmático (con la consecuente disminución del estiramiento cardíaco y reducción del potencial arritmogénico que este conlleva), así como el a-

umento de la retroalimentación tubuloglomerular con vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la presión intraglomerular.

1. Manejo de la presión arterial: su objetivo es ralentizar la progresión de la nefropatía diabética y la proteinuria a través de la reducción de la presión intraglomerular. Considerando el papel tan importante del SRAA en la fisiopatología de la nefropatía diabética, dos de los mejores fármacos para conseguir este objetivo son los bloqueadores de este sistema: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Como se mencionó anteriormente, se busca llegar a cifras tensionales menores a 125/75 mmHg, sin embargo, en pacientes diabéticos sin microalbuminuria las guías internacionales aceptan valores inferiores a 130/80 mmHg.

2. Control de la dislipidemia: habitualmente se maneja con estatinas, agentes que interfieren en la síntesis de colesterol. Cualquier dosis es beneficiosa y aunado a sus efectos en el control de la dislipidemia, reduce en cierta medida la proteinuria y el riesgo cardiovascular. Los objetivos de control son valores de cLDL <100 mg/dl, triglicéridos <150-200 mg/dl y cHDL >40-50 mg/dl. Una consideración importante que se debe tener con el uso de estos fármacos es el riesgo de rabdomiólisis, por lo que se recomienda medir CPK y creatinina, así como la monitorización de las pruebas de función hepática a criterio del médico tratante.



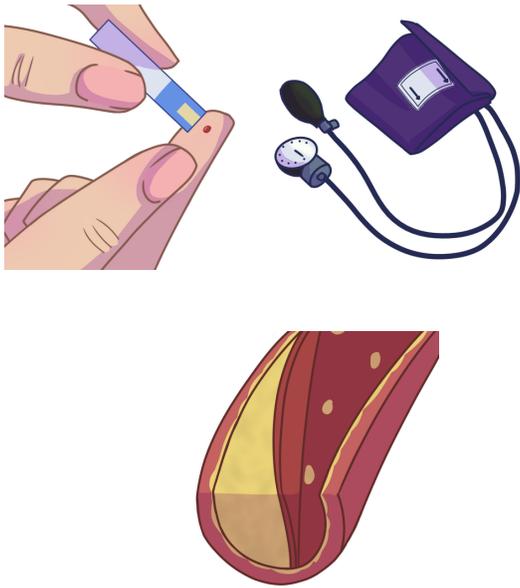


Figura 3. Puntos clave del tratamiento de nefropatías diabéticas.
(Autor: Lizeth Vazquez Morado).

Conclusiones

Gracias al estudio continuo de la nefropatía diabética se han identificado acciones que permiten al médico ralentizar la progresión del daño renal y mejorar la calidad de vida del paciente, como la vigilancia estrecha de la función renal y la detección precoz de fallo renal en pacientes diabéticos. Sin embargo, considerando la alta prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y su papel en el desarrollo de insuficiencia renal, es imperativo, tanto para el médico de primer contacto como para el especialista, establecer programas estructurados centrados en un enfoque preventivo, de manera que incidan sobre los principales factores de riesgo que conducen al padecimiento de estas enfermedades y así disminuir significativamente el riesgo de padecer enfermedad renal crónica.