



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Clínica**

**TESIS DOCTORAL**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y LA  
INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA.**

**ESTUDIO ESCARVAL-RENAL**

**REALIZADA POR:**

**D. Manuel Antonio Ruiz Quintero**

**DIRIGIDA POR:**

**Dr. D. Domingo Orozco Beltrán**

***San Juan de Alicante, 2017***



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad  
Miguel Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo:

“Asociación entre la tasa de filtrado glomerular y la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. Estudio escarval-renal” presentado por D. Manuel Antonio Ruiz Quintero bajo la dirección del Dr. D. Domingo Orozco Beltrán.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 19 de Julio de 2017.

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, como Director de Tesis Doctoral

## CERTIFICA:

Que el trabajo “Asociación entre la tasa de filtrado glomerular y la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. Estudio esarval-renal” realizado por D. Manuel Antonio Ruiz Quintero ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a  
19 de Julio de dos mil diecisiete.

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán

Director

Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



**ASOCIACIÓN ENTRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y LA INCIDENCIA DE  
EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2  
EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO ESCARVAL-RENAL**



**DIRECTOR**  
**DR.D. DOMINGO OROZCO BELTRÁN**  
**San Juan Alicante**  
**Junio 2017**







**"La paciencia todo lo alcanza"**

**Teresa de Jesús**



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo sin duda no hubiera llegado a buen término, sin el apoyo incondicional de un montón de personas, a las que estoy profunda y sinceramente agradecido.

En primer lugar a mi Director de tesis, el Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, no cabe duda que sin él, este trabajo no hubiera visto la luz, su fe, perseverancia, su confianza, su empuje han sido determinantes, mi agradecimiento no es sólo por su encomiable trabajo, por su rigor científico, por su ilusión por la investigación, que contagia a los que le conocen, por el orgullo de haber elevado la Atención Primaria a un nivel de excelencia, sino también, por hacerme el honor y el privilegio de contar con su amistad, amistad que me engrandece como ser humano; quiero también agradecer a su gran compañera y esposa Concha, la amabilidad de mantener su sonrisa en todos los momentos que le he "robado" a Domingo, incluso en la intimidad de su hogar.

He de continuar agradeciendo, por su gran labor, a D. José Antonio Quesada Rico, que realizó las aportaciones estadísticas, siempre abierto a nuevos planteamientos e ideas, haciendo sus aclaraciones sencillas, su cercanía y profesionalidad, le definen.

Y si estos, han sido mis compañeros de viaje de los últimos meses, no habiéramos llegado aquí, si no hubiésemos coincidido en tiempo y espacio con otros maravillosos seres humanos, a la postre compañeros, de la Unidad de Referencia de Diabetes del Departamento de Alicante-HGUA, con su Coordinador el Dr. D. Oscar Moreno a la cabeza. Pero permitirme mi cariño y un agradecimiento especial para el Dr. D. Antonio Miguel Picó Alfonso, que allá por el año 1997, despertó en un grupo de médicos de familia, entre los que me encuentro, el amor, la curiosidad y el interés por la diabetes, su presencia y continuidad durante todos estos años potenció y elevó el conocimiento y el cuidado del paciente con diabetes en toda nuestra Comunidad, y a todos nosotros. Mi agradecimiento a todos los compañeros que participaron en el estudio Escarval, su trabajo ha permitido este otro.

Mi agradecimiento a mis pacientes, y a mis compañeros que cada día me motivan para seguir aprendiendo, y de los que continuamente aprendo, y que me demuestran, que en el compartir la vida es donde reside la felicidad.

Ya en el terreno más personal, mi agradecimiento a mis amigos, que desde algún tiempo puede parecer que he abandonado, por mis ausencias, pero que en verdad siempre llevo en el pensamiento y en el sentimiento, gracias por su comprensión.

Mi agradecimiento a los que sin estar ya, siempre siento dentro de mí, y nombro a diario, mi padre Miguel que se me fue demasiado pronto , cuando más compartíamos, pero que cuando tengo dudas, en mi interior, todavía consulto; a mi madre Clotilde que llenaba de amor todo lo que tocaba y además lo endulzaba con sabiduría y prudencia , imposible que hubieran sido mejores, me dejaron lo que soy y como soy, y un cielo de hermana , María del Carmen , que es otra de mis animadoras en esta empresa, y sin duda, uno de mis grandes amores, ojalá en el mundo existieran muchas almas como la suya.

Mi recuerdo para Alberto y Pepita, mis suegros, que compartieron con nosotros, todo lo que tenían, sus vidas, y los valores del amor a la familia por encima de todo, incluso de sí mismos. Mi cariño para Esther, esa hermana pequeña, más que cuñada, a la que la biología, no le dejó seguir más tiempo con nosotros, pero que recordamos a diario.

Y dejo para el final, mis tres grandes motivos de mi existencia, mis hijos Marlén, y Miguel Alberto, son mi orgullo, sin duda nuestra mejor obra, ellos también son responsables de este trabajo, pues también de forma constante me animaron a ello, os quiero, no sabéis cuánto....

Y por supuesto, a Elena, mi compañera, confidente, apoyo, que ha sufrido desde unos metros de distancia, mi aislamiento, mis ausencias, sin decir una palabra de queja, ni de desaliento, sin ella, no este trabajo, nada tendría sentido; agradecimiento es poco, mi gratitud y mi amor por y para siempre, gracias por haber compartido y seguir compartiendo la vida conmigo, cuando en mi despertar te veo a diario , siempre generas en mi un pensamiento positivo, de energía y al marchar de casa, el deseo de volverte a ver pronto, te quiero y ...me siento querido.

Gracias a todos, los nombrados y a todos aquellos a los que he meditado nombrar, y no nombré, pero eso tal vez sea, para otro momento, para las memorias ...pudiera ser.

**INDICE:**

<b>1. Introducción</b>	Pág. 9
1.1 Concepto de Diabetes Mellitus	Pág. 11
1.2 Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Pág. 11
1.3 Diagnóstico de prediabetes	Pág. 12
1.4 Clasificación de la Diabetes Mellitus	Pág. 15
1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1	Pág. 15
1.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2	Pág. 17
1.4.3 Diabetes gestacional	Pág. 17
1.4.4 Otras diabetes	Pág. 19
1.5 Cribado diabetes y prediabetes	Pág. 22
1.6 Epidemiología de la Diabetes tipo 2	Pág. 23
1.7 Complicaciones de la Diabetes Mellitus: Macroangiopatía	Pág. 31
1.8 Complicaciones de la Diabetes Mellitus: Microangiopatía	Pág. 41
1.8.1 Retinopatía Diabética	Pág. 41
1.8.2 Neuropatía diabética	Pág. 52
1.8.3 Arteriopatía periférica. Cuidado del pie diabético	Pág. 63
1.9. Nefropatía diabética	Pág. 69
1.9.1 Definición.	Pág. 69
1.9.2 Manifestaciones clínicas de la Nefropatía diabética	Pág. 70
1.9.2.1 La albuminuria	Pág. 70
1.9.2.1.1 Elección de método de detección de la albuminuria.	Pág. 71
1.9.2.2 La hematuria	Pág. 74
1.9.3. Epidemiología de la Nefropatía diabética.	Pág. 75
1.9.4. Etiopatogenia y fisiopatología de la Nefropatía diabética	Pág. 77
1.9.4.1 La hiperglucemia como factor determinante de la Nefropatía diabética.	Pág. 77
1.9.4.2 Factores de crecimiento y daño renal asociado a la diabetes	Pág. 82
1.9.4.3 Sistema renina angiotensina	Pág. 84
1.9.4.4 Inflamación y Nefropatía diabética	Pág. 86
1.9.4.5 Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$	Pág. 87
1.9.4.6 La susceptibilidad genética	Pág. 87
1.9.4.7 Alteraciones estructurales en los podocitos.	Pág. 89
1.9.5 Historia natural y evolución de la ND	Pág. 91
1.9.6 Clasificación anatomopatológica de la Nefropatía diabética	Pág. 93
1.9.7 Tratamiento de la Nefropatía diabética	Pág. 95
1.10. Tasa Filtrado Glomerular (Evaluación de la Función Renal)	Pág. 102
1.11. Enfermedad Renal crónica	Pág. 112

<b>2. Justificación</b>	Pág. 151
<b>3. Hipótesis y Objetivos</b>	Pág. 155
<b>4. Material y Métodos</b>	Pág. 161
4.1 Diseño del estudio	Pág. 163
4.2 Población de estudio	Pág. 163
4.3 Criterios de selección: Criterios de inclusión y exclusión	Pág. 164
4.4 Determinación del tamaño muestral. Muestreo	Pág. 164
4.5 Recursos materiales y estructurales	Pág. 167
4.6 Variables de estudio	Pág. 168
4.7 Seguimiento	Pág. 174
4.8 Recogida de datos	Pág. 175
4.9 Análisis estadístico	Pág. 177
4.10 Aspectos éticos.	Pág. 179
4.10.1 Confidencialidad de los datos	Pág. 179
4.11 Estrategia de búsqueda bibliográfica	Pág. 181
<b>5. Resultados</b>	Pág. 183
5.1 Asociación entre el Filtrado Glomerular y la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad.	Pág. 185
5.2 Analizar el punto de corte de filtrado glomerular que mejor discrimina el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares.	Pág. 197
<b>6. Discusión</b>	Pág. 203
6.1 Limitaciones y fortalezas del estudio	Pág. 205
6.2 Interpretación de Resultados y comparación con la literatura existente	Pág. 210
<b>7. Conclusiones</b>	Pág. 219
<b>8. Bibliografía</b>	Pág. 223



## 1. INTRODUCCIÓN





## 1.-INTRODUCCIÓN

### 1.1 Concepto de diabetes:

El término diabetes mellitus (DM) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como “grupo de alteraciones metabólicas, de múltiples etiologías, caracterizadas por hiperglicemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, como resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas” (OMS, 1999) <sup>1</sup>.

La etiopatogenia es multifactorial y poligénica como consecuencia de complejas interacciones entre genes y factores ambientales.

La diabetes mellitus, independientemente de la etiología, evoluciona por estadios clínicos a lo largo de su historia natural.

La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con disfunción, lesión y fracaso de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Así pues, la diabetes es una enfermedad compleja y crónica, que requiere atención médica continua. con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control de la glucemia, la educación para el autocuidado del paciente es fundamental para la prevención de las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo <sup>2</sup>.

### 1.2 Diagnóstico de Diabetes Mellitus

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) <sup>3</sup>.

Cualquiera de dichos criterios es diagnóstico de la diabetes, aunque en ausencia de síntomas sugestivos de hiperglicemia, el diagnóstico se debe confirmar mediante la repetición del análisis otro día:

- ◆ Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126\text{mg/dL}$  ( $7,0\text{ mmol/L}$ ). El ayuno se define como ausencia de aporte calórico durante al menos 8 horas.
- ◆ Síntomas de hiperglucemia y glucemia plasmática al azar  $\geq 200\text{ mg/dL}$  ( $11,1\text{mmol/L}$ ).
- ◆ Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ . La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado por el National

Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), estandarizado y certificado por el Diabetes Control and complications Trial (DCCT).

- ◆ Glucemia plasmática a las 2 horas  $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG), realizada con una carga de glucosa de 75g.

La determinación de la HbA1c y la SOG se pueden utilizar tanto para el diagnóstico de la diabetes como para su cribado. Las ventajas de la HbA1c frente a la SOG es que no es preciso estar en ayunas, su realización es más rápida y presenta mayor estabilidad pre-analítica y menor variabilidad, ante situaciones como enfermedades agudas o estrés. Por otra parte, hay que tener en cuenta las limitaciones de la HbA1c ya que puede dar valores erróneos en pacientes con hemoglobinopatías, anemia e insuficiencia renal y tener posibles variaciones dependiendo de la etnia (los valores son más elevados en afroamericanos).

En la población pediátrica se ha debatido su utilización, ya que los estudios epidemiológicos que se llevaron a cabo para establecer las recomendaciones del uso de la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes, se realizaron en población adulta. A pesar de ello, la ADA sigue recomendando su uso en este subgrupo de población tanto para el diagnóstico como para el cribado <sup>4</sup>.

### **1.3 Diagnóstico de prediabetes**

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación directa y continua, entre las concentraciones de glucosa en sangre y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus 2 (DM2) y sus complicaciones micro y macrovasculares <sup>5</sup>.

El término prediabetes (PD) indica la presencia de concentraciones de glucosa en sangre mayores de lo normal, pero que no alcanzan las cifras que corresponderían al diagnóstico de diabetes.

Este término se ha usado bajo diferentes criterios diagnósticos, como una estrategia para identificar a los sujetos que tienen más riesgo de desarrollar DM2 y/o complicaciones vasculares, dado que este riesgo es mayor en sujetos con prediabetes. La evaluación de los pacientes con prediabetes debe centrarse también en identificar otros factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados.

Las intervenciones basadas en modificaciones de los estilos de vida, frente a los cuidados habituales, son coste-efectivas para prevenir el desarrollo de la diabetes.

La OMS, es partidaria del término hiperglucemia intermedia, en vez de PD, pues lo rechaza por considerar el carácter equívoco del mismo, al sólo considerar los valores de glucemia y no otras condiciones de riesgo (historia familiar, síndrome metabólico, antecedentes de diabetes gestacional (DMG), etc. y que no todos los sujetos con hiperglucemia intermedia desarrollarán DM2.

En el año 1997<sup>6</sup>, la ADA propuso por primera vez este término, para aquellos individuos que presentaban una glucemia alterada en ayunas (GBA) o intolerancia a la glucosa (ITG) tras la realización de una SOG con 75 g de glucosa. Posteriormente, al añadir la determinación de la HbA1c como criterio diagnóstico de diabetes se introdujo también la categoría de prediabetes para pacientes con una HbA1c entre 5,7 y 6,4%, así mismo también se modificó el punto de corte de la GBA<sup>7</sup>. Existen múltiples estudios que han demostrado un incremento del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con valores entre 5,5 y 6% (9-25% a los 5 años) y todavía aún mayor entre 6 y 6,5% (25-50% a los 5 años)<sup>8</sup>.

De forma frecuente, esta categoría va asociada a otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, dislipemia e hipertensión.

Se reconocen 3 categorías en función de los puntos de corte, no unánimemente aceptados, para cada prueba, según diversas sociedades. (Tabla1).

#### *Intolerancia a la glucosa (ITG)*

Para su diagnóstico es necesario realizar un SOG. Esta prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en 300 ml de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 minutos.

El criterio diagnóstico, definido por la OMS y por la ADA es unánime: glucemia basal inferior a 100 mg/dL, con una glucemia a las 2 horas, tras un SOG, entre 140 y 199 mg/dL.

El principal mecanismo fisiopatológico responsable es un aumento de la resistencia a nivel periférico (muscular, sobre todo), a la acción de la insulina.

Algunos estudios han encontrado una asociación lineal entre el valor de la glucemia a las 2h de la SOG y la mortalidad cardiovascular, después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) mayores, e independientemente de los valores de la glucemia basal.<sup>5</sup>

<b>Tabla 1: Categorías diagnósticas de prediabetes</b>			
	ADA	OMS	SED & (NICE)
GBA	100-125 mg/dl	110-125 mg/dl	110-125 mg/dl
ITG	Glucemia a las 2h tras SOG de 140-199 mg/dl, con glucemia basal < 100mg/dl	Glucemia a las 2h tras SOG de 140-199 mg/dl, con glucemia basal < 100mg/dl	Glucemia a las 2h tras SOG de 140-199 mg/dl, con glucemia basal < 100mg/dl
Valor de HbA1c	HbA1c 5,7-6,4%	HbA1c 6,0-6,4%	HbA1c 6,0-6,4%

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

SED: Sociedad Española de Diabetes

#### *Glucemia basal alterada (GBA)*

La OMS, en su informe de 1999, la define por unas concentraciones de glucosa sérica en ayunas entre 110 y 125mg/dL y la ADA, desde el 2003, entre 100 y 125mg/dL.

En 2003, la ADA rebajó el umbral a 100-125mg/dL, justificando el cambio, por existir con estos valores un mayor riesgo de conversión a DM2 y porque así se igualarían las prevalencias de ambas categorías (ITG y GBA), evitando la necesidad de SOG.

Recientemente, el grupo de consensos y guías clínicas de la SED ha publicado un consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. En este documento, el grupo de trabajo ha optado por los valores de GBA de 110 mg/dL (criterio de la OMS, 2006) <sup>9</sup>. El mecanismo fisiopatológico responsable es una disminución en la secreción precoz de la insulina y un aumento de la resistencia hepática a la acción de ésta, que se traduce en un incremento en la síntesis hepática de glucosa.

#### *Hemoglobina glicosilada (HbA1c)*

La HbA1c fue incluida por la ADA en 2010, para el diagnóstico de diabetes y prediabetes. La OMS <sup>10</sup>, por el contrario, en su informe de 2011, pone en duda el punto de corte inferior de la ADA, pero el comité de expertos, reconoce que con un nivel entre de 6 y 6.4%, pueden ser convenientes actividades preventivas de la diabetes. En relación al intervalo diagnóstico también hay discrepancias entre las distintas sociedades. La ADA considera como prediabetes un valor de HbA1c entre 5,7 y 6,4%, mientras que el NICE, al igual que el grupo de trabajo de trabajo de la SED, propone un intervalo de 6 a 6,4%.

En relación a la HbA1c como factor de riesgo cardiovascular, diferentes estudios y metaanálisis relacionan las concentraciones de HbA1c con los eventos y las muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares, independientemente de los valores de glucemia en ayunas. Sin embargo, en contraste con el riesgo de retinopatía, que aumenta bruscamente a partir de un valor definido, del 6,5%, el riesgo de diabetes y de complicaciones cardiovasculares ya está presente y es continuo con valores de HbA1c entre 5,7 y 6,4% <sup>11</sup>.

#### **1.4 Clasificación de la Diabetes Mellitus.**

La diabetes se puede clasificar de una forma simplificada en las siguientes categorías generales. Para una clasificación más exhaustiva consultar la posición de la ADA "Diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus" <sup>12</sup>.

1. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) debida a la destrucción de células  $\beta$  autoinmune, por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina.
2. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células  $\beta$ , con frecuencia el fondo del problema es la resistencia a la insulina.
3. Diabetes mellitus gestacional (DMG), hiperglucemia diagnóstica evidenciada durante la gestación, generalmente de aparición en el segundo o tercer trimestre, en una mujer sin diabetes antes de la gestación.
4. Otros tipos específicos de diabetes:
  - Síndromes de la diabetes monogénicas, tales como diabetes neonatal y diabetes MODY.
  - Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística).
  - Diabetes inducidas por fármacos o los productos químicos diabetes (tales como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH / SIDA) o diabetes post-trasplante de órganos.

##### **1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1**

Constituye un 5-10% del total de diabetes. En la clasificación actual se divide en dos subcategorías <sup>3</sup>.

*DM1 A o autoinmune:*

Se origina por una destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  pancreáticas y se detectan marcadores de autoinmunidad pancreática (anticuerpos anti-decarboxilasa

del ácido glutámico (GAD65), anti-tirosinasa IA-2 e IA 2 $\beta$  y antitransportador de zinc 8 (ZnT8). La presencia de uno o más de estos marcadores define la DM1. Se asocia a holotipos human leukocyte antigens (HLA), vinculados a los genes DQA Y DQB de predisposición al desarrollo de diabetes.

La velocidad de destrucción de las células  $\beta$  es bastante variable, es rápida en algunos individuos (sobre todo en lactantes y niños) y lenta en otros (principalmente, adultos). Los niños y adolescentes pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen una hiperglucemia moderada en ayunas que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia grave, cetoacidosis o ambas, con infección u otro cuadro.

Los adultos pueden conservar una función suficiente, de las células beta, como para impedir la cetoacidosis durante muchos años; con el tiempo, estos individuos comienzan a depender de la insulina para sobrevivir y se encuentran en riesgo de cetoacidosis. En este último estadio de la enfermedad la secreción de insulina es escasa o nula, manifestándose por niveles bajos o indetectables de péptido C plasmático.

La diabetes mediada por el sistema inmunológico afecta habitualmente a niños y a adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la octava y novena década de vida.

La destrucción autoinmune de las células  $\beta$  tiene múltiples predisposiciones genéticas y se relaciona con factores ambientales que todavía no están bien definidos. En general, los pacientes no son obesos cuando se presentan con DM1, pero la obesidad no debe llevar a descartar el diagnóstico.

Estos pacientes también son proclives a otros trastornos autoinmunes, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitiligo, enfermedad celíaca, hepatitis autoinmune, miastenia grave y anemia perniciosa

#### *DM1 B o idiopática:*

Estos pacientes tienen insulinopenia permanente y son proclives a la cetoacidosis, pero no muestran signos de autoinmunidad. Los individuos con esta forma de diabetes, sufren cetoacidosis esporádica y muestran diversos grados de deficiencia de insulina entre los episodios. Algo así como una insulinopenia fluctuante<sup>13</sup>.

Esta forma de diabetes es fuertemente heredable, carece de evidencia inmunológica para la autoinmunidad de las células  $\beta$  y no se asocia con el HLA.

### **1.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2**

Correspondería aproximadamente al 90-95% de todos los casos de diabetes. En dicha categoría se incluirían pacientes que presentan resistencia a la insulina y algún grado de deficiencia a la insulina. Inicialmente, no precisan tratamiento con insulina, pero a lo largo de la evolución de la enfermedad, y si la deficiencia de insulina progresa, pueden precisar insulina para ser controlada.

En ocasiones, los pacientes con DM2 pueden experimentar cetoacidosis de forma espontánea, habitualmente, asociada a enfermedades médicas agudas intercurrentes, como las infecciones o situaciones de estrés.

El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la edad, la obesidad (en la mayoría de los casos se asocia a esta) y la inactividad física.

También es más frecuente, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, en individuos con hipertensión y dislipemia y en determinados grupos étnicos (afroamericanos, nativos americanos, hispanoamericanos y asiático-americanos).

La predisposición genética es mayor que en el caso de la DM1.

### **1.4.3 Diabetes Gestacional**

La definición clásica de diabetes gestacional (DMG) es: cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se detecta por primera vez durante la gestación, aunque, en realidad, esta definición es algo imprecisa.

En la actualidad existe un aumento notable de la prevalencia de mujeres gestantes con DM2, probablemente, asociada a la creciente epidemia de obesidad y DM2, así como al retraso en la edad de gestación.

En muchos de los casos, la diabetes no era conocida previamente y el diagnóstico se produce durante la gestación. Habitualmente, si el diagnóstico se produce durante el primer trimestre de gestación, suele tratarse de una DM2, mientras que la DMG es aquella que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Debido al gran número de DM2 no diagnosticadas previamente a la gestación, la ADA recomienda realizar en la visita inicial de control prenatal un cribado de la diabetes en mujeres con factores de riesgo de DM2.

En el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)<sup>14</sup>, se observó que los resultados adversos maternos, fetales y neonatales, aumentaban en relación a los

valores de glucemia maternos, en el período comprendido entre las semanas 24-28 de gestación. Por ello, se reconsideraron los criterios diagnósticos y se propusieron dos estrategias:

- Estrategia en un solo paso

Se realiza una SOG de 75g, entre las semanas 24-28 de gestación, en mujeres no diagnosticadas previamente, con la medición de glucosa en plasma en ayunas, a la hora y a las dos horas, se debe realizar por la mañana después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas y se llega al diagnóstico de DMG cuando se cumple cualquiera de los siguientes valores o superiores de glucosa en plasma:

–Ayuno: 92 mg/dL (5,1 mmol/L).

–1h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L).

–2h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L).

- Estrategia en dos pasos

Paso 1. En mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes se realiza en las semanas 24-28 de gestación una SOG con 50g de glucosa (no precisa ayuno), midiendo la glucosa plasmática 1 hora (h) después.

Si el nivel de glucosa 1 hora después de la sobrecarga, es superior a 140mg/dL (7,8mmol/l), se procederá a una SOG de 100 g.

Paso 2. La SOG con 100g se debe realizar en ayunas.

Se llega al diagnóstico de DMG si al menos dos de los valores de glucosa en plasma (medidos en ayunas, 1h, 2h y 3h después) son iguales o superiores a las siguientes cifras:

Si aplicamos los criterios Carpenter/Coustan <sup>15</sup>.

-Ayunas: 95 mg/dL (5,3 mmol/L)

-1 h: 180 mg/dL (10 mmol/L)

-2 h: 155 mg/dL (8,6 mmol/L)

-3h: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

En España se siguen recomendando los criterios del NDDG (National Diabetes Data Group) <sup>16</sup>

-Ayunas: 105 mg/dL (5,8 mmol/L)

-1 h: 190 mg/dL (10,6 mmol/L)

-2 h: 165 mg/dL (9,2 mmol/L)

-3h: 145 mg/dL (8 mmol/L)



#### 1.4.4 Otras diabetes

##### Diabetes Monogénicas

Se debe a una disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas y la padece una pequeña porción de los pacientes con diabetes (aproximadamente, menos de un 5%).

Estas formas de diabetes monogénica se caracterizan por un debut temprano de la enfermedad, habitualmente, antes de los 25 años de edad.

Entre ellas tenemos:

##### *Diabetes neonatal*

Se diagnostica en los primeros 6 meses de vida y está mediada por inmunidad. Puede ser transitoria o permanente. Esta última es la más frecuente y se debe a un defecto en el gen que codifica la subunidad Kir6.2 del canal  $K_{ATP}$  de la célula  $\beta$ .

Es importante llegar al diagnóstico de forma correcta, ya que estos niños pueden ser tratados y bien controlados con sulfonilureas.

##### *Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)*

Presenta un patrón de herencia autosómica dominante y se caracteriza por una alteración en la secreción de la insulina, mientras que, respecto a la acción de insulina, los defectos son mínimos o nulos.

Es importante diagnosticar este subtipo de diabetes, ya que a veces algunos niños o adultos jóvenes son diagnosticados de forma errónea de DM1 o DM2. Este hecho lleva a tratamientos subóptimos y al retraso en el diagnóstico de otros miembros de la familia.

La sospecha diagnóstica de diabetes MODY<sup>9</sup>, debe ser considerada en los siguientes casos:

- Historia familiar de diabetes sin las características clásicas de la DM2 (ausencia de obesidad, grupo étnico de bajo riesgo e hiperglucemia en ayunas leve (100-150 mg/dL).
- Anticuerpos anti-pancreáticos negativos y ausencia de HLA de riesgo para la DM1.
- Ausencia de signos de resistencia a la insulina.

La afectación de diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de la diabetes MODY (ver Tabla 2).

<b>Tabla 2. Clasificación de los subtipos de diabetes MODY</b>		
Subtipo	Gen afecto	Fenotipo-Disfunción
MODY 1	HNF-4 alfa	Disfunción progresiva y grave de células $\beta$
MODY 2	Glucoquinasa	Hiperglucemia de leve a moderada y estable; existe regulación de la glucemia, pero en un nivel más alto.
MODY 3	HNF-1 alfa	Disfunción de célula $\beta$ progresiva y severa.
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	Disfunción de célula $\beta$ progresiva y severa. Agenesia pancreática si la mutación es en homocigosis.
MODY 5	HNF-1 beta	Disfunción de célula $\beta$ progresiva y severa; alteraciones renales y genitales.
MODY 6	Neuro D 1	Disfunción de célula $\beta$ progresiva y moderadamente severa.
MODY 7	CEL (carboxil-éster-lipasa)	Diabetes variable. Insuficiencia pancreática exocrina.

El subtipo más frecuente de diabetes MODY es la diabetes MODY 2, debida a defectos del gen de la glucoquinasa. Suele diagnosticarse en niños o en adultos jóvenes y la mayoría se controlan bien con dieta y ejercicio.

Las características que sugieren este subtipo de diabetes son las siguientes:

- ◆ Hiperglucemia leve en ayunas, persistente y estable durante un período de meses o años.
- ◆ HbA1c discretamente elevada (raramente superior al 7,5%).
- ◆ En la SOG, el incremento de glucosa plasmática es pequeño.
- ◆ Historia familiar de DM2, habitualmente, sin complicaciones.

En las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica sobre la DM1 del Ministerio de Sanidad <sup>17</sup>, se aconseja descartar una diabetes MODY 2 cuando se identifica una hiperglucemia leve, mantenida en un niño o persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1.

Si la hiperglucemia es más grave y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3. Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

Las mutaciones en el gen de la glucoquinasa (MODY 2) se diagnostican en la población pediátrica y las mutaciones en el gen HFN1A (MODY3) en la población adulta. Las personas con MODY 2 se diagnostican a edades más tempranas que las que presentan otros tipos y, en su mayoría, están bien controladas mediante dieta y ejercicio.

Los sujetos que no son MODY 2 presentan niveles más altos de glucemia en ayunas y sensibilidad a la insulina disminuida.

El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos.

Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X.

#### Diabetes asociada a la fibrosis quística:

Se trata de la comorbilidad más frecuente en pacientes con fibrosis quística, que afecta a un 20%, aproximadamente, de los adolescentes y a un 40-50% de los adultos que la padecen.

El defecto primario en estos pacientes es la deficiencia de insulina relacionada con la destrucción parcial fibrótica de la masa de islotes pancreáticos. En el caso de los niños afectados de esta enfermedad, la ADA recomienda realizar un cribado anual a partir de los 10 años<sup>3</sup>.

### 1.5 Cribado Diabetes y Prediabetes

La DM2 puede ser asintomática durante años, por lo que muchos pacientes ya presentan complicaciones en el momento del diagnóstico. Este hecho, junto al beneficio demostrado del tratamiento en la reducción de las mismas, justifica la detección precoz de la enfermedad.

La ADA <sup>3</sup>, recomienda el cribado de la diabetes en individuos mayores de 45 años, en mujeres con antecedentes de DG o de forma más precoz si existen factores de riesgo asociados para la diabetes.

*Criterios para el cribado de la diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos:*

- ◆ El cribado se debe considerar en adultos con sobrepeso, índice de masa corporal  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  o  $\geq 23 \text{ Kg/m}^2$  en asiáticos y con un factor o más, de riesgos adicionales:
  - Inactividad física.
  - Familiares de primer grado con diabetes.
  - Raza/etnia elevado riesgo (afroamericanos, nativos americanos, asiático-americanos, nativos de las islas del Pacífico).
  - Mujeres con diagnóstico previo de diabetes gestacional o que hayan tenido un hijo con un peso al nacer  $> 4 \text{ kg}$ .
  - Hipertensión ( $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$  o en tratamiento antihipertensivo).
  - Colesterol HDL  $< 35 \text{ mg/dl}$  ( $0,90 \text{ mmol/L}$ ) y/o valores de triglicéridos  $> 250 \text{ mg/dl}$  ( $2,82 \text{ mmol/L}$ ).
  - Mujeres con ovario poliquístico.
  - HbA1c  $\geq 5,7 \%$ , intolerancia a la glucosa o GBA en estudios previos.
  - Otras condiciones clínicas asociadas a la resistencia a la insulina (obesidad, acantosis nigricans).
  - Historia de enfermedad cardiovascular.
- ◆ En todos los pacientes, especialmente, en aquellos con obesidad o sobrepeso, el cribado debe iniciarse a los 45 años.
- ◆ Si los resultados son normales, se debe repetir el cribado en intervalos de 3 años o de forma más frecuente, dependiendo de los resultados iniciales y del riesgo asociado, por ejemplo, cribado anual en caso de prediabetes.

### *Criterios para el cribado de la diabetes y prediabetes en niños y adolescentes:*

En la última década, coincidiendo con el incremento de la obesidad y estilos de vida más sedentarios, la incidencia y prevalencia de la DM2 en adolescentes ha aumentado de forma importante, especialmente, en determinadas etnias (nativos americanos, hispano-americanos y afroamericanos).

La ADA desde el año 2000, a raíz de su publicación DM2 en adolescentes y niños <sup>18</sup>, ha recomendado realizar un cribado de la DM2 y de prediabetes con una determinación de la HbA1c en niños asintomáticos en caso de sobrepeso (IMC > percentil 85 para la edad y sexo, peso para la estatura > percentil 85 o peso > 120% del peso ideal para la estatura), añadido a dos de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de DM2 en familiares de primero o segundo grado.
  - Raza/etnia (nativos americanos, afroamericanos, hispano-americanos, asiático-americanos y nativos de las islas del Pacífico).
  - Signos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas (acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia, ovario poliquístico y peso bajo para la edad gestacional).
  - Historia materna de diabetes o diabetes gestacional durante la gestación del niño.
- Se aconseja una frecuencia de cribado de cada 3 años a partir de los 10 años.

### **1.6 Epidemiología de la Diabetes tipo 2**

La DM2 es una pandemia y se ha convertido en uno de los más graves problemas sanitarios de nuestro tiempo por su morbilidad y su coste, es una de las mayores emergencias mundiales de salud del siglo XXI.

Muchos países todavía no son conscientes del impacto social y económico de la diabetes y de la obesidad. Esta falta de reconocimiento es la mayor barrera para crear las estrategias de prevención efectivas que puedan ayudar a detener el inexorable aumento de la DM2. Conocer su epidemiología es de importancia capital tanto para determinar el estado de salud de la población como para la planificación de los recursos destinados a su atención, diagnóstico precoz y prevención.

Los datos de numerosos estudios coinciden en el continuo crecimiento de sus tasas de incidencia y prevalencia en todo el mundo, con unos costes humanos, sociales y económicos inaceptables. De hecho, la diabetes se ha convertido en una de las

principales causas de enfermedad cardiovascular, ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, insuficiencia renal y muerte en todo el planeta.

La diabetes es un importante reto para la salud pública de todos los países.

Los datos epidemiológicos hacen referencia al global de las cifras de diabetes en el adulto > 18 años, se asume que la mayor parte de esta carga (> 90% de los casos) se deben a DM2.

Según informe de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) a finales del 2015, 415 millones de adultos entre 20-79 años tienen diabetes, esto supone una tasa del 8,8%, de los cuales 193 millones están sin diagnosticar, uno de cada dos (46,5%).

Para 2040 se prevé que esta cifra aumente a 642 millones (1 de cada 10 adultos). Por primera vez se estima que actualmente hay más de medio millón de niños menores de 14 años con DM1.

Otros 318 millones de habitantes tienen tolerancia a la glucosa alterada, lo que les coloca en alto riesgo de desarrollar DM2.

La OMS estima que, en el mundo, la hiperglucemia es el tercer factor de riesgo principal para la mortalidad prematura <sup>19</sup>, después de la presión arterial alta y el consumo de tabaco.

El mayor aumento tendrá lugar en regiones donde las economías están pasando de niveles de renta baja a renta media.

Se estima que la mayoría de las personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años, y que el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos<sup>20</sup>.

En el espectacular incremento de diabetes en las últimas décadas pueden estar influyendo varios factores:

- Envejecimiento de la población. En la mayoría de los países, el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la natalidad están provocando un progresivo envejecimiento de la población. Como uno de los factores más determinantes en la prevalencia de diabetes es la edad, el incremento en el número de individuos en tramos de edad avanzada incrementa globalmente la prevalencia de la diabetes.
- Descenso de mortalidad en personas con diabetes. La implementación progresiva de terapias intensivas para la DM2 y sus factores de riesgo asociados han conseguido un descenso de la mortalidad y aumentado la esperanza de vida

en personas con diabetes y, por tanto, un incremento en el número total de individuos afectados, al menos, en los países desarrollados.

- Aumento en la incidencia de diabetes. Otro posible factor implicado sería el verdadero aumento de la incidencia de la diabetes o el descenso en la edad de comienzo.

En EE.UU., de acuerdo con los datos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <sup>21</sup>, la incidencia de diabetes diagnosticada se ha incrementado progresivamente desde 1980 a 2013. En adultos entre 45-65 años y entre 65 y 79 años, el incremento en la incidencia se produjo fundamentalmente desde principios de los años noventa hasta 2002, con escaso cambio desde 2002 hasta 2013. En el grupo de edad de 18-45 años, el incremento se produjo en la década de los noventa hasta 2005 (CDC) <sup>21</sup>.

Sin embargo, la edad al diagnóstico de la diabetes ha permaneció estable desde 1997 a 2012. Estos registros, evalúan únicamente la fracción de diabetes diagnosticada o conocida, por lo que existe la posibilidad de que el aumento de incidencia esté mediado por un incremento en el cociente diabetes conocida/ignorada.

Sin embargo, existen estudios poblacionales (más escasos) en los que se han comparado las tendencias en la incidencia de diabetes global (conocida + ignorada) en una misma población en distintos períodos de tiempo que apuntan a un verdadero incremento en la incidencia. Así, en el San Antonio Heart Study se estudiaron 2 cohortes, seguidas desde 1979 a 1988 y desde 1987 a 1996, con pruebas de SOG para investigar la tendencia en la incidencia de la DM. Los resultados indicaron que entre 1987 y 1996, la incidencia de la DM se triplicó <sup>22</sup>.

- La DM2 es una enfermedad poligénica. Numerosos estudios sugieren que el incremento de prevalencia e incidencia de diabetes es la consecuencia de la interacción entre la genética y los cambios en las condiciones sociales y los hábitos de salud, que conlleva el desarrollo de la sociedad actual. Pero este dato es sumamente variable según la población estudiada (ver tabla 3)

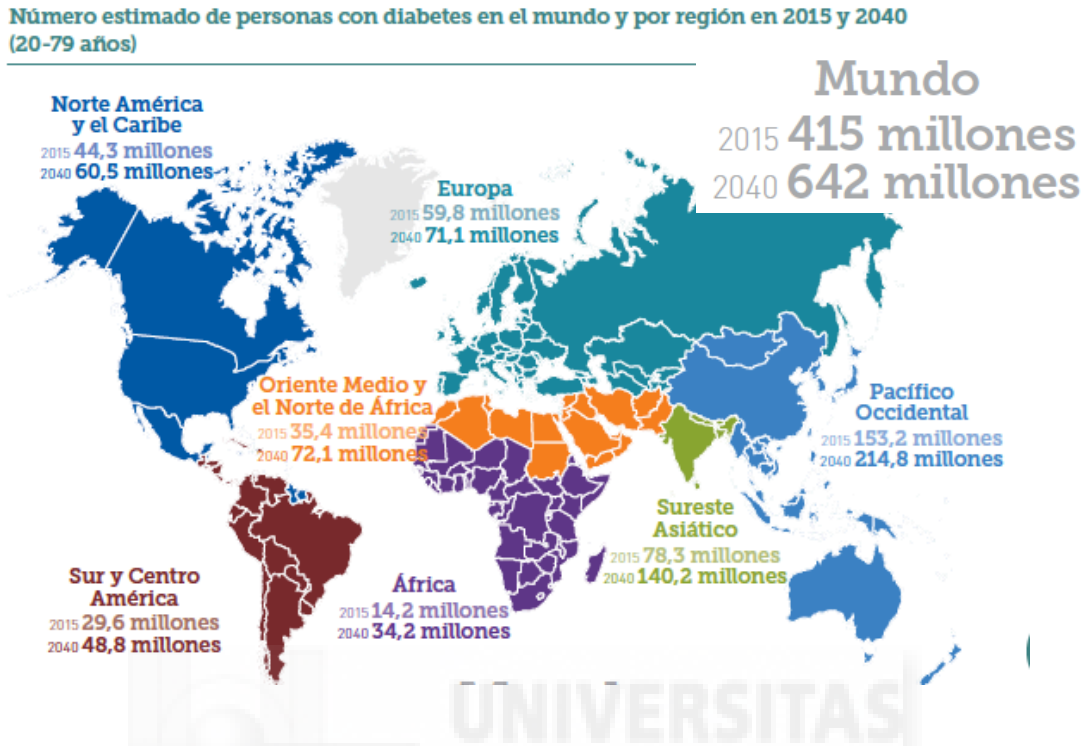
<b>Tabla 3 Estimaciones mundiales para 2015 y 2040, Atlas de la Diabetes de la IDF 2015</b>		
	2015	2040
Población total mundial	7.300 millones	9.000 millones
Población adulta (20-79 años)	4.720 millones	6.160 millones
Población infantil (0-14 años)	1.920 millones	
<b>Diabetes (20-79 años)</b>		
Prevalencia mundial	8,8% (7,2-11,4%)	10,4% (8,5-13,5%)
Número de personas con diabetes	415 millones (340-536 millones)	642 millones (521-829 millones)
Número de muertes por diabetes	5,0 millones	
Gasto sanitario por diabetes (20-79 años) año 2015 en USD	673.000 millones	802.000 millones
<b>Hiperglucemia en el embarazo (20-49 años)</b>		
Proporción de nacidos vivos afectados	16,2%	
Número de nacidos vivos afectados	20,9 millones	
<b>Tolerancia a la glucosa alterada (20-79 años)</b>		
Prevalencia mundial	6,7% (4,5-12,1%)	7,8% (5,2-13,9%)
Número de personas con tolerancia a la glucosa alterada	318 millones (212,2- 571,6 millones)	481 millones (317,1-855,7 millones)
<b>DM1(0-14 años)</b>		
Número de niños con diabetes tipo 1	542.000	
Número de casos nuevos diagnosticados cada año	86.000	

La DM también está relacionada con la mortalidad, así aproximadamente, 5,1 millones de personas de 20 a 79 años murieron a causa de la diabetes en 2013, lo que representa el 8,4% de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial en las personas de este grupo de edad <sup>23</sup>. Cerca de la mitad (48%) de las muertes por diabetes se producen en personas menores de 60 años.



La distribución estimada por continentes según datos de la IDF están en la figura 1

Figura 1



En la Región de Europa del Atlas de la International Diabetes Federation (IDF), una de cada 10 muertes de adultos puede atribuirse a la diabetes (619.000 en 2013). Ahora bien, tanto en Europa como en Norteamérica se está observando una disminución de la mortalidad debida a la diabetes <sup>24</sup>, aunque la presencia de diabetes sigue reduciendo la esperanza de vida en 6-8 años en personas diagnosticadas a los 50 años, llegando a 12 años si no está bien tratada <sup>25</sup>. Existe una relación entre la mortalidad debida a la diabetes y el estatus socioeconómico. La mayor parte de la mortalidad por diabetes es secundaria a la mortalidad cardiovascular.

La DM tiene un gran peso en el gasto sanitario, en 2013, según datos de la IDF, los costes directos dedicados al tratamiento de la diabetes y sus complicaciones supusieron un 11% del total del presupuesto sanitario mundial <sup>23</sup>.

El cálculo de los costes indirectos, igualan o rebasan los directos, pero existe una importante disparidad en el gasto sanitario dedicado a la diabetes por países. Así EE.UU., con unos 239.000 millones de USD estimados, y Europa con 147.000 millones de USD aportan la mayor parte del gasto en diabetes en el mundo. En el otro extremo, el Sudeste Asiático y África dedican menos del 1% de su gasto total sanitario a la enfermedad.

Como promedio, el gasto sanitario estimado debido a la diabetes fue de 5.621 USD por persona con diabetes en los países de ingresos altos, y 356 USD en los países de ingresos medios y bajos.

El estudio di@bet.es<sup>26</sup>, ha aportado datos de la epidemiología de la diabetes y otros factores de riesgo cardiometabólicos en España, es un estudio de base poblacional, en mayores de 18 años, transversal, a lo largo de tres años (2008-2010), mediante una técnica de muestreo por conglomerados, 5.544 personas accedieron a participar.

Una enfermera y un dietista pasaron a los participantes una detallada encuesta sobre hábitos de salud y otros determinantes sociales de la salud, una historia clínica, una evaluación antropométrica y una extracción sanguínea, que incluía una SOG a todos los sujetos no diagnosticados de diabetes. (Ver resultados en tabla 4)

<b>Tabla 4 Prevalencia de diabetes y prediabetes en España en &gt; 18 años<sup>26</sup></b>			
	Prevalencia	IC 95%	Número de personas estimadas
Diabetes total	13,8 %	12,8-14,7	5.320.402
DM diagnosticada	7,9%	7,0-8,6	3.007.184
DM no diagnosticada	6,0%	5,4-6,7	2.313.218
GBA	3,4%	2,9-4,0	1.306.121
ITG	9,2%	8,2-10,2	3.534.210
GBA+ITG	2,2%	1,7-2,7	821.760
Total prediabetes	14,8%		

Tanto la DM conocida como la DM ignorada fueron más frecuentes en hombres que en mujeres: 8,50% (IC95% 7,17-9,83) y 7,09% (IC95% 6,09-8,08) en hombres y 7,09% (IC95% 6,09-8,08) y 4,72% (IC95% 3,95-5,49) en mujeres.

La prevalencia de ITG se incrementó progresivamente con la edad y la de GBA se incrementó hasta los 45-60 años, permaneciendo más o menos estable con edades superiores.

*Asociación de la diabetes con otros factores de riesgo cardiovascular:*

Un 81,8% de los individuos con diabetes tenían una presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo.

El 66,9% de las personas con diabetes tenían cifras de colesterol elevadas ( $\geq 200$ mg/dL) o estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante.

Un 32,2% tenían las concentraciones de PCR ultrasensible muy elevadas ( $\geq 3$ mg/L) y un 82,3% cumplía los criterios del síndrome metabólico (criterios APT III).

Un 19,7% habían tenido en el momento del estudio alguna manifestación de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular o isquemia en miembros inferiores).

Un 17,6% de los encuestados con diabetes eran fumadores activos.

Sólo un 10,1% de los sujetos con DM tenía normopeso ( $IMC < 25$ Kg/m<sup>2</sup>).

El 36% tenía sobrepeso ( $IMC 25-30$ Kg/m<sup>2</sup>), un 36% tenía obesidad grado I ( $IMC 30-35$ Kg/m<sup>2</sup>) y un 17,4% tenía obesidad grado II o III (mórbida) ( $IMC \geq 35$ Kg/m<sup>2</sup>).

En la tabla 5 se muestran las variables significativas para desarrollar DM2 en el estudio di@bet.es.

<b>Tabla 5: Razón de probabilidades de presentar diabetes en función de diferentes variables del estudio di@bet.es. Análisis por regresión logística <sup>26</sup></b>	
	<b>OR (IC 95%)</b>
EDAD (años)	1,05 (1,04-1,06)
Sexo femenino	0,34 (0,28-0,45)
Obesidad	1,7 (1,37-2,05)
Obesidad abdominal	2,2 (1,75-2,76)
HTA	2,26 (1,77-2,87)
Col-HDL bajo	1,54 (1,25-1,91)
Triglicéridos aumentados	1,99 (1,6-2,48)

Otro estudio también realizado con SOG en la Comunidad Valenciana, aportó resultados similares <sup>27-28</sup>. (Ver tabla 6)

<b>Tabla 6 Resultados estudios Valencia I <sup>27</sup> y Valencia II <sup>28</sup></b>	
Variable	Prevalencia %
Diabetes	14,1%
Síndrome metabólico	35,6% (criterios ATPIII) 41,5% (criterios IDF)
Obesidad (IMC 30 kg/m <sup>2</sup> )	24,7%
HTA	46,31%
Colesterol >200 mg/l	51,2%
Tabaquismo	28,68%

#### *Estudios prospectivos e incidencia de diabetes en España*

Los datos de incidencia de DM2 disponibles son por el momento escasos y parciales, en el estudio Lejona, tras 10 años de seguimiento, la incidencia fue de 8,2 casos por 1.000 habitantes-año <sup>29</sup>.

En 2008 finalizaron las revaluaciones de los estudios Pizarra y Asturias, realizados en población general, en el estudio Asturias la incidencia de DM2 encontrada fue de 10,8 casos por 1.000 habitantes-año <sup>30</sup>. En el estudio Pizarra (Málaga), 6 años de seguimiento, la incidencia fue de 19 casos por 1.000 habitantes-año, muy superior a la del estudio Asturias <sup>31</sup>.

Un posible motivo de la aparente disparidad en los resultados de estos dos estudios, sería la mayor prevalencia e incidencia de obesidad en la población de Pizarra, además, la ganancia de peso media, durante el seguimiento, en la cohorte global de Pizarra fue de 3Kg, pasando la prevalencia de obesidad del 27,5 al 35%, siendo la ganancia de peso media, en la cohorte de Asturias, fue de 1,76 Kg, con un incremento en la prevalencia de obesidad de 25,4 a 27,9%.

En 2013 se publicaron los datos de incidencia de la diabetes procedente de la cohorte EPIC, donantes de sangre y trabajadores sanos con 12 años de seguimiento <sup>32</sup>. Las tasas ajustadas variaron entre 4,2 y 7,2 casos/1.000 personas-año en hombres y 3,5 y 4,3 casos/1.000 personas-año en mujeres, siendo la obesidad abdominal uno de los

principales factores de riesgo, estas menores tasas de incidencia respecto a los estudios de base poblacional pueden deberse a la forma de selección de la muestra.

Uno de los objetivos de la OMS, para las enfermedades no transmisibles, es detener en el año 2025 la prevalencia de diabetes en adultos, retrotrayéndolos a valores del 2010, pero un análisis reciente basado en 751 estudios de base poblacional que incluía a 4.372.000 adultos de 200 países ha revelado que sólo 9 países en el caso de varones y 25 en el caso de mujeres, todos ellos pertenecientes al mundo occidental, tienen un 50% o más de probabilidades de lograr esta meta <sup>33</sup>.

Es de esperar que el desarrollo en un futuro próximo de las bases de datos derivadas de los registros de los sistemas sanitarios permita a las autoridades sanitarias y a los investigadores disponer de un sistema de vigilancia epidemiológica de la diabetes <sup>34</sup>.

### **1.7 Complicaciones de la Diabetes Mellitus: Macroangiopatía.**

Se entiende por macroangiopatía diabética, la afectación de arterias de mediano y gran calibre, como consecuencia de la diabetes mellitus (DM). Puede manifestarse como síndrome coronario agudo (SCA), infarto de miocardio (IM), angina estable o inestable, u otra revascularización arterial, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica (especialmente de extremidades inferiores relacionada con la claudicación intermitente, úlceras o gangrena).

La diabetes mellitus (DM) provoca un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, que frecuentemente, se asocian a la DM, como la dislipemia o la hipertensión arterial <sup>35</sup>.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad entre los pacientes con diabetes, y es el principal factor que contribuye a los costes directos e indirectos de la diabetes.

Los factores de riesgo cardiovascular que se asocian con más frecuencia a la DM2 son la hipertensión, obesidad y dislipidemia, claros factores de riesgo de ECV, si bien la diabetes en si misma confiere un riesgo independiente.

En comparación con los individuos sin diabetes, las personas con diabetes tienen una mayor prevalencia de la enfermedad coronaria, una mayor extensión de la isquemia coronaria, y son más propensos a tener un infarto de miocardio e isquemia miocárdica

silenciosa. El estudio de Hu et al.<sup>36</sup>, mostró que, en hombres diabéticos comparados con no diabéticos, el hazard ratio (HR) para mortalidad coronaria, fue de 2,1 asociación con DM; 4,0 en IM previo y 6,4 en antecedentes de ambos y, en el caso de las mujeres, los valores fueron de 4,9, 2,5 y 9,4, respectivamente.

Se concluye que, en la mujer, la asociación de DM y la asociación combinada de DM e IM previo, con la mortalidad coronaria, son más potentes que la observada en los hombres, mientras que en estos se muestra una mayor fuerza en la asociación con IM previo.

Muchos estudios han mostrado que, al controlar los factores de riesgo cardiovascular individuales, se previene eficazmente o se retrasa la ECV en personas con diabetes.

Se observan grandes beneficios cuando se abordan globalmente múltiples factores de riesgo<sup>37</sup>.

Este riesgo aumenta con los años de duración de la DM; se ha observado que a partir de los 12 años podría equipararse el riesgo de ECV al de las personas que han tenido una enfermedad coronaria previa<sup>38</sup>.

Se ha podido establecer una relación directa entre el nivel de riesgo de muerte por enfermedad coronaria y la duración de la enfermedad; se estima una HR de 1,86 (IC del 95 %: 1,17-2,93) por cada década de presencia de la enfermedad<sup>39</sup>.

La prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) asintomática o silente, es mayor en los pacientes diabéticos que en la población general, y varía entre un 11 y un 60 % según estudios. Estos motivos avalan los estudios dirigidos a valorar la pertinencia de hacer un cribado de CI en pacientes diabéticos asintomáticos.

Sin embargo, la ADA, en sus recomendaciones para el tratamiento de la DM del año 2017<sup>3</sup>, no aconseja el cribado de forma rutinaria de la CI en pacientes diabéticos asintomáticos, con un grado de evidencia A, ya que no mejora los resultados, si los factores de riesgo cardiovascular, están correctamente tratados<sup>40</sup>.

Por otro lado, el grupo de trabajo de la European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) señala que se necesita evidencia adicional que respalde la búsqueda de CI silente, en todos los pacientes de alto riesgo que tengan DM.

No obstante, la búsqueda de CI, puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos, con evidencia de enfermedad arterial periférica,

o con un índice de calcio coronario elevado, o proteinuria y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso <sup>41</sup>.

Considerar investigaciones para detectar enfermedad coronaria, en presencia de cualquier síntoma cardíaco atípico (p. ej., disnea inexplicable, molestias torácicas); signos o síntomas de enfermedad vascular asociada, incluidos soplos carotídeos; crisis isquémica transitoria; ACV; claudicación o enfermedad arterial periférica; o alteraciones en el electrocardiograma.

Como estudio inicial se puede realizar el ECG con ejercicio, con o sin ecocardiografía.

En adultos con diabetes  $\geq 40$  años, también es razonable la medición de calcio coronario para evaluar el riesgo cardiovascular.

La ecocardiografía de estrés farmacológico o los estudios nucleares por imágenes se deben considerar en individuos con diabetes en quienes las alteraciones del ECG en reposo impiden las ergometrías (p. ej., bloqueo de rama izquierda o alteraciones de la repolarización). Además, los individuos que requieren una ergometría y que no pueden realizar ejercicio deben realizarse una ecocardiografía de estrés farmacológico o un estudio nuclear por imágenes.

En ensayos prospectivos, se ha establecido que el calcio coronario, es un pronosticador independiente de eventos de ECV en pacientes con diabetes, y esta prueba, es superior, en cuanto al cálculo de riesgo, al obtenido por las calculadoras del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), o el Framingham Risk Score en esta población <sup>42</sup>.

También hay ciertos datos de que la isquemia miocárdica asintomática puede revertirse con el tiempo, lo que alimenta aún más la polémica sobre las estrategias de detección intensivas <sup>43</sup>.

Un ensayo aleatorizado y observacional no demostró ninguna utilidad clínica para la detección sistemática de pacientes asintomáticos con DM2 y ECG normales <sup>44</sup>.

La diabetes también es un potente factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, de tal modo que, estudios previos informan que aumenta su probabilidad de 2 a 4 veces. Estratificando por tipo, el riesgo relativo (RR) de ictus isquémico en diabéticos oscila entre 1,8 y 6 <sup>45</sup>, mientras que para el ictus hemorrágico la asociación no es uniforme ni consistente entre los estudios publicados <sup>46</sup>.

Es importante remarcar que además existe una diferencia de género, de manera que los hombres con accidente cerebrovascular, tienen una mayor prevalencia de DM2 que las

mujeres, mientras que la DM2 es un factor de riesgo más determinante para esta patología en las mujeres en comparación con los hombres <sup>46</sup>.

Se observan grandes beneficios cuando se abordan en forma simultánea múltiples factores de riesgo. Hay datos de que, en adultos estadounidenses con diabetes, el riesgo de enfermedad coronaria, a diez años, ha descendido significativamente en la última década <sup>47</sup>, y que ha disminuido la morbilidad y la mortalidad por ECV <sup>37, 48-49</sup>.

En todos los pacientes con diabetes se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular de forma sistemática, al menos, una vez por año.

Estos factores son: hipertensión, dislipidemia, consumo de tabaco, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y presencia de albuminuria.

El tratamiento precoz de la HTA es especialmente importante en los pacientes con DM2, para prevenir la enfermedad cardiovascular, pues estudios previos, han mostrado que un control riguroso y continuo de la presión arterial (PA), puede ser tan beneficioso o más que el propio control glucémico estricto.

Por otro lado, existe consenso respecto de que el tratamiento antihipertensivo, reduce significativamente las tasas de ictus, con independencia de las cifras de PA sistólica de partida <sup>50</sup>.

Si se confirman niveles de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg, o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, se debe iniciar tratamiento farmacológico, junto con modificaciones del estilo de vida, fundamentalmente reduciendo la ingesta de sodio y alcohol y aumentando la actividad física <sup>51</sup>.

El tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos, reduce la mortalidad enfermedad coronaria y por ictus.

En prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, salvo contraindicación formal, todo paciente diabético debe recibir tratamiento con estatinas. (Grado de recomendación A) <sup>50</sup>.

El abandono del tabaco disminuye el riesgo de ECV y se asocia con una mejoría de los parámetros metabólicos y con un descenso de la presión arterial y de la albuminuria en el plazo de un año <sup>50</sup>.

Tanto el ascenso de la excreción urinaria de albumina y el descenso del filtrado glomerular, multiplica el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular y



de mortalidad global. Se recomienda un IECA o ARAll para el tratamiento de un paciente con albuminuria 300mg/día. (Grado de recomendación A) <sup>50</sup>.

La realización de más de 150 minutos semanales de ejercicio físico produce una mayor reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada y del riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

El ácido acetil salicílico (AAS), no está recomendado para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas. Se debe administrar AAS en prevención secundaria.

En la DM2, existen datos que, en pacientes con diagnóstico reciente, el tratamiento más intensivo de la glucemia puede disminuir las tasas de ECV a largo plazo.

Durante el UKPDS se observó una disminución del 16% en los eventos cardiovasculares (IM fatal o no fatal combinados, y muerte súbita) en la rama de control intensivo de la glucemia, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,052$ ) y no quedó sugerida ninguna ventaja sobre otros resultados de ECV (p. ej., ACV). Sin embargo, después de diez años de control observacional, los participantes originalmente aleatorizados a un control intensivo de la glucemia experimentaron disminuciones significativas, a largo plazo en el IM, (15% con una sulfonilurea o insulina como farmacoterapia inicial, 33% con metformina como farmacoterapia inicial) y en la mortalidad por cualquier causa, (13% y 27%, respectivamente) <sup>52</sup>.

El ACCORD, el ADVANCE y el VADT no sugirieron una disminución significativa en las evoluciones de ECV con un control intensivo de la glucemia en participantes controlados durante 3,5-5,6 años que tenían DM2 más avanzada que los participantes del UKPDS. Estos tres ensayos, se llevaron a cabo, en participantes relativamente mayores, con duración conocida más prolongada de la diabetes (media de la duración: 8-11 años) y ECV o bien múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, el seguimiento a diez años de la cohorte del VADT <sup>53</sup>, mostró una disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares de 52,7 eventos por 1000 años persona en grupo de control vs. 44,1 en el grupo de intervención, sin beneficio en la mortalidad cardiovascular o general.

La intervención intensiva sobre los hábitos de vida, centrada en la reducción de peso mediante un menor consumo de calorías y mayor actividad física, como se realizó en el ensayo Action for Health in Diabetes (Look AHEAD)<sup>54</sup>, se puede considerar para mejorar el control de la glucosa, la aptitud física y algunos factores de riesgo de ECV.

Los pacientes con alto riesgo de ECV deben recibir estatinas y un IECA o un ARA II si son hipertensos, a menos que existan contraindicaciones para una clase de fármacos en particular, valorar individualmente en uso de ácido acetilsalicílico.

Si bien existe una clara ventaja, para el tratamiento con un IECA o un ARA II, en pacientes con nefropatía o hipertensión, la utilidad para pacientes con ECV sin estas patologías, no está tan clara, especialmente cuando se controla el colesterol LDL de forma simultánea<sup>55-56</sup>.

En los pacientes con IM previo se debe continuar administrando  $\beta$ -bloqueadores, al menos, los dos años posteriores al evento<sup>57</sup>.

Desde datos del Framingham study<sup>58</sup>, se conoce que hasta el 50% de los pacientes con DM2 pueden desarrollar insuficiencia cardiaca (IC).

Los datos sobre los efectos de los agentes reductores de la glucosa, sobre las evoluciones de insuficiencia cardiaca, han mostrado que las tiazolidinedionas, tienen una relación fuerte y uniforme con la insuficiencia cardiaca<sup>59</sup>; y no deben administrarse en pacientes con IC con un grado de recomendación A<sup>60</sup>.

Estudios recientes también han examinado la relación entre inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP-4) e insuficiencia cardiaca, y muestran resultados dispares. El estudio Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) mostró que los pacientes tratados con saxagliptina, tenían más probabilidades de ser hospitalizados por insuficiencia cardiaca que aquellos que recibieron placebo (3,5% vs. 2,8%, respectivamente)<sup>61</sup>.

Otros dos recientes ensayos multicéntricos, de asignación aleatoria, doble ciego, para mostrar seguridad cardiovascular: Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) y Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS), no mostraron asociación entre iDPP-4 e IC. El EXAMINE comunicó que la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue del 3,1%

para pacientes aleatoriamente asignados a alogliptina y del 2,9% para aquellos aleatoriamente asignados a placebo, HR: 1,07 (IC del 95%:0,79-1,46). La alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en los análisis a posteriori, HR: 1,00 (IC del 95%: 0,82-1,21) <sup>62</sup>.

El estudio TECOS mostró una diferencia no significativa en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de sitagliptina (3,1%; 1,07 por 100 años-persona) en comparación con el grupo de placebo (3,1%; 1,09 por 100 años persona) <sup>63</sup>.

Varios ensayos de evolución cardiovascular recientemente publicados han proporcionado datos adicionales sobre evoluciones cardiovasculares en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular o en alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

El Empagliflozina Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) fue un ensayo de asignación aleatoria, doble ciego, que evaluó el efecto de la empagliflozina, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), frente al placebo, en pacientes con DM2, los participantes del estudio tenían una media de edad de 63 años, el 57% había sufrido diabetes durante más de diez años y el 99% presentaba enfermedad cardiovascular comprobada.

El EMPA-REGOUTCOME <sup>64</sup>, mostró que, durante una mediana de seguimiento de 3,1 años, el tratamiento disminuía el criterio de valoración compuesto de IM, ACV y muerte cardiovascular un 14% (tasa absoluta: 10,5% vs.12,1% en el grupo de placebo), y la muerte cardiovascular un 38% (tasa absoluta: 3,7% vs. 5,9%).

En 2017 la FDA agregó una nueva indicación para la empagliflozina, con el fin de reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular. En junio 2017, se han conocido los resultados de los estudios CANVAS Y CANVAS-R, (el programa CANVAS, que integró los datos de los dos estudios, incluyó a 10.142 individuos con DM2 y alto riesgo cardiovascular, de ellos 30% en prevención primaria).

Fueron aleatorizados a recibir canaglifozina o placebo y fueron seguidos una media de 188,2 semanas; con canaglifozina también ha demostrado beneficio con una disminución de los MACE (IAM, ACV, y muerte cardiovascular). La tasa del objetivo primario compuesto fue inferior en el grupo de la canaglifozina que en el grupo placebo, así 26,9 frente a 31,5 individuos del grupo placebo por 1000 pacientes y año; HR de 0,86 (IC 95% 0,75 – 0,97; p < 0,001 para la no inferioridad y p < 0,02 para superioridad).

Sin embargo, cada objetivo individual (IAM, AVC, y MCV) aunque sugirió el efecto, no alcanzó la significación estadística por separado.

El riesgo de hospitalización por IC fue reducido significativamente HR 0,67 (IC 95% 0,52-0,87). Los resultados renales muestran un posible beneficio de la canaglifozina en la progresión de la albuminuria HR 0,73 (IC 95% 0,67- 0,79) y de un objetivo compuesto en un 40% de mejora sostenida de la TFGe, la necesidad de trasplante renal y de muerte por causa renal HR 0,60 (IC 95% 0,47- 0,77) <sup>65</sup>.

El dato final, en cuanto al riesgo de amputaciones, fue de 6,3 en el grupo de la canaglifozina frente a 3,4 del grupo placebo por 1000 pacientes y año, el HR 1,97 (IC 95% 1,41-2,75). Las amputaciones fueron primariamente a nivel de los dedos o metatarsos. También se constató un aumento de fracturas óseas en la rama de canaglifozina.

El Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results: A Long Term Evaluation (LEADER) fue un ensayo de asignación aleatoria, doble ciego, que evaluó el efecto de la liraglutida, un agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), frente al placebo, y en condiciones de atención habituales, sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 en alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida. Los participantes del estudio tenían una media de edad de 64 años y una media de duración de la diabetes de casi 13 años. Más del 80% de los participantes del estudio tenían enfermedad cardiovascular comprobada que incluía un IM, un ACV o una crisis isquémica transitoria o un procedimiento de revascularización previos, o  $\geq$  50% de estenosis coronaria, carotídea o de arterias de las extremidades inferiores.

El LEADER mostró que el criterio primario de valoración compuesto (IM, ACV o muerte cardiovascular) ocurría en un 13% menos en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo después de una mediana de seguimiento de 3,8 años <sup>66</sup>.

Otro arGLP-1, el semaglutide, de uso semanal, en el Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) <sup>67</sup>, también ha presentado una reducción de los MACE en un 26%, con excelentes resultados en el caso de la prevención de ictus no fatal HR 0.61 (IC: 0.38-0.99). Ver tabla 7, resumen antidiabéticos y riesgo CV.

<b>Tabla 7 Ensayos de seguridad CV: Resultados tasas de eventos CV</b>								
	<b>Inhibidores SGLT2</b>		<b>Análogos receptor GLP-1</b>			<b>Inhibidores DPP-4</b>		
<b>Estudio</b>	<b>EMPA-REG</b>	<b>CANVAS</b>	<b>ELIXA</b>	<b>LEADER</b>	<b>SUSTAIN 6</b>	<b>SAVOR-TIMI</b>	<b>EXAMINE</b>	<b>TECOS</b>
<b>Fármaco</b>	Empagliflozina	Canagliflozina	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina
<b>MACE*</b>	<b>0.86</b> 0.74-0.99	<b>0.86</b> 0.75-0.97	<b>1.02</b> 0.89-1.17	<b>0.87</b> 0.78-0.97	<b>0.74</b> 0.58-0.95	<b>1.0</b> 0.89-1.08	<b>0.96</b> upper 1.16	<b>0.98</b> 0.89-1.08
<b>Muerte CV</b>	<b>0.62</b> 0.49-0.77	<b>0.87</b> 0.72-1.06	<b>0.98</b> 0.78-1.22	<b>0.78</b> 0.66-0.93	<b>0.98</b> 0.65-1.48	<b>1.03</b> 0.87-1.22	<b>0.79</b> 0.60-1.04	<b>1.03</b> 0.89-1.19
<b>IAM no fatal</b>	<b>0.87</b> 0.70-1.09	<b>0.85</b> 0.69-1.05	<b>1.03</b> 0.87-1.22	<b>0.88</b> 0.75-1.03	<b>0.74</b> 0.51-1.08	<b>1.95</b> 0.80-1.22	<b>1.08</b> 0.88-1.33	<b>0.95</b> 0.81-1.11
<b>AVC no fatal</b>	<b>1.24</b> 0.92-1.67	<b>0.90</b> 0.71-1.15	<b>1.12</b> 0.79-1.58	<b>0.89</b> 0.72-1.11	<b>0.61</b> 0.38-0.99	<b>1.11</b> 0.88-1.39	<b>0.91</b> 0.55-1.50	<b>0.97</b> 0.89-1.08
<b>Hospitalización por ICC</b>	<b>0.65</b> 0.50-0.85	<b>0.67</b> 0.52-0.87	<b>0.96</b> 0.75-1.23	<b>0.87</b> 0.73-1.05	<b>1.11</b> 0.77-1.61	<b>1.27</b> 1.07-1.51	<b>1.07</b> 0.78-1.15	<b>1.00</b> 0.83-1.20
<b>Muerte por cualquier causa</b>	<b>0.68</b> 0.57-0.82	<b>0.87</b> 0.74-1.01	<b>0.94</b> 0.78-1.13	<b>0.85</b> 0.74-0.97	<b>1.05</b> 0.74-1.50	<b>1.11</b> 0.96-1.27	<b>0.88</b> 0.71-1.09	<b>1.01</b> 0.90-1.14

\*EMPA-REG, CANVAS, LEADER, SUSTAIN 6, SAVOR, EXAMINE ( **MACE**: Tiempo hasta ocurrir muerte CV o IAM no fatal o acv no fatal) TECOS, ELIXA ( **4-puntos MACE**: Tiempo hasta ocurrir muerte CV o IAM no fatal o acv no fatal o hospitalización por angina inestable).

*Actuación sobre los factores de riesgo cardiovasculares:*

#### Hipertensión arterial (HTA).

El tratamiento precoz de la HTA es especialmente importante en los pacientes con DM2 para prevenir la enfermedad cardiovascular, pues estudios previos han mostrado que un control riguroso y continuo de la presión arterial (PA) puede ser tan beneficioso o más que el propio control glucémico estricto.

El estudio ACCORD-BP comparó si un objetivo de PA sistólica < 120 mmHg frente al de PA sistólica < 140 mmHg reducía los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Aunque no encontró beneficios con el tratamiento más agresivo de la PA en las variables primarias (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa cardiovascular), sí halló beneficio en el grupo de tratamiento intensivo en la reducción de la tasa anual de ictus<sup>68</sup>.

Si se confirman niveles de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, se debe iniciar tratamiento farmacológico junto con modificaciones del estilo de vida fundamentalmente reducir la ingesta de sodio y alcohol y aumentar la actividad física<sup>51</sup>.

El tratamiento farmacológico de elección al inicio, en pacientes diabéticos e hipertensos será un IECA o, en caso de intolerancia o efectos secundarios, un ARA II. (Grado de recomendación A)<sup>50</sup>.

No se recomienda de forma rutinaria el bloqueo dual IECA y ARA II para la prevención de eventos cardiovasculares, (Grado de recomendación A)<sup>69</sup>.

### Dislipemia

El tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos reduce la mortalidad por ECV e ictus. En prevención secundaria con ECV establecida, salvo contraindicación formal, todo paciente diabético debe recibir tratamiento con estatinas. (Grado de recomendación A)<sup>70-71</sup>.

El estudio CARDS también demostró beneficio en pacientes DM2 en prevención primaria<sup>72</sup>.

### Tabaco

Según evidencias previas, el abandono del tabaco disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular y se asocia con una mejoría de los parámetros metabólicos y con un descenso de la presión arterial y de la albuminuria en el plazo de un año<sup>73</sup>.

### Albuminuria

Tanto el ascenso de la excreción urinaria de albumina y el descenso del filtrado glomerular, multiplica el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular y de mortalidad global. Se recomienda un IECA o ARA II para el tratamiento de un paciente con albuminuria 300 mg/día. (Grado de recomendación A)<sup>74</sup>.

### Ejercicio

La realización de más de 150 minutos semanales de ejercicio físico produce una mayor reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada y del riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular<sup>3</sup>.

## 1.8 Complicaciones de la Diabetes Mellitus: Microangiopatía

### 1.8.1 Retinopatía diabética:

#### *Introducción*

La retinopatía diabética (RD) es una de las causas más importantes de pérdida visual en todo el mundo, y es la causa principal de problemas de visión en pacientes entre los 25 y los 74 años de edad <sup>3</sup>.

Es debida, a una alteración progresiva de los vasos de la retina, como consecuencia de la hiperglucemia crónica. En los pacientes con DM, la visión puede verse amenazada por edema macular diabético (EM) y RD proliferativa RD (RDP).

La incidencia de ceguera, por ejemplo, es 25 veces mayor en los pacientes con diabetes que en la población general.

En los países desarrollados estas dos condiciones son las principales causas de ceguera en adultos en edad de trabajar y responsable de un empeoramiento de la calidad de vida <sup>75</sup>.

La pérdida visual de RD puede ser secundaria a EM, hemorragia de nuevos vasos, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular, otra complicación oftalmológica de la diabetes son las cataratas, más frecuentes entre personas con diabetes.

#### *Epidemiología:*

El Estudio Epidemiológico de Wisconsin de la retinopatía diabética <sup>76</sup>, incluyó más de 10.000 pacientes diabéticos a partir de la década de 1980, nos aportó que:

- La prevalencia de retinopatía aumentó progresivamente en pacientes con DM1 y DM2 con una duración creciente de la enfermedad.
- RD comenzó a ocurrir en pacientes con DM1 a partir de tres a cinco años después del diagnóstico, y casi todos los pacientes se vieron afectados en 15 a 20 años.
- La incidencia de RD en pacientes con DM2 fue de 50 a 80 % a los 20 años. Algunos tenían retinopatía en el momento del diagnóstico; sugiriendo que su retinopatía comenzó cuatro a siete años antes del diagnóstico clínico de la diabetes. Lo cual nos lleva a procurar el diagnóstico temprano de la DM.

La retinopatía proliferativa puede ocurrir en hasta el 50 % de los pacientes con DM1 y aproximadamente en el 10 % de los pacientes DM2 <sup>76</sup> tras 15 años de DM.

La presencia y severidad de RD está relacionada con factores de riesgo y, en consecuencia, una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular <sup>77</sup>.

En los estudios existe, una variabilidad considerable, en la prevalencia de RD. Factores como las características de la población, las técnicas de detección empleadas (examen oftalmológico directo o examen fotografía digital), dificultan las comparaciones entre los estudios.

Dependiendo del país, la tasa de prevalencia de enfermedades oftalmológicas varía entre el 40,3% en el estudio realizado por Kempen et al <sup>78</sup>, 34,6% en el metaanálisis por Yau et al <sup>79</sup>, 33,2%; en el estudio de Wong et al <sup>80</sup>; 27,9% en el trabajo de Ruta et al. <sup>81</sup>

En España la prevalencia RD también difiere según los autores. los resultados varían de 20.9% <sup>82</sup>, a 26.1% <sup>83</sup>.

En estudios que emplean retinógrafo la prevalencia de RD también difiere: 19% en el reino unido <sup>84</sup> (pacientes con DM recientemente diagnosticada), el 29% los EE. UU <sup>85</sup>, 34,6% en Suecia, y en el estudio realizado por Ruta et al <sup>81</sup> encontramos prevalencia entre el 10,1% y el 48,1%.

A pesar de un aumento general de la prevalencia de DM2 en España <sup>26</sup> y en el extranjero <sup>87</sup>, asistimos a una disminución en la prevalencia de RD <sup>88</sup>, particularmente en las lesiones que amenazan la visión, la retinopatía proliferativa (RDP), esta reducción podría ser el resultado de un mayor y mejor cuidado de los pacientes con diabetes y una detección temprana de la DM2 y RD <sup>89</sup>.

La gran mayoría de los pacientes que desarrollan RD no tienen síntomas hasta las etapas muy tardías.

Debido a que la tasa de progresión puede ser rápida y la terapia puede ser beneficiosa, tanto para la mejoría de los síntomas, como para la reducción de la tasa de progresión de la enfermedad, es importante examinar periódicamente a los pacientes con diabetes, para evitar el desarrollo de la enfermedad de la retina.

Todas las personas con diabetes presentan riesgo de desarrollar una RD, aparte de la duración de la diabetes, se consideran factores favorecedores de la progresión, el mal control glucémico<sup>90</sup>, un pobre control tensional <sup>91</sup>, la presencia de dislipemia <sup>92</sup>, así como la presencia de valores altos de albuminuria <sup>93</sup>.



Para prevenir su aparición o bien enlentecer el avance de la misma, es fundamental optimizar el control glucémico y mantener un buen control de la presión arterial y de los lípidos.

### Clasificación

En la tabla 8, se muestra la clasificación clínica internacional de la RD <sup>94</sup>.

<b>Tabla 8: Clasificación Clínica Internacional de la retinopatía diabética<sup>94</sup></b>		
<b>Gravedad</b>		<b>Examen del fondo de ojo</b>
<b>Sin RD aparente</b>		Sin alteraciones
<b>Retinopatía no proliferativa (RDNP)</b>	Leve	Sólo microaneurismas
	Moderada	Microaneurismas asociados a <20 hemorragias intrarretinianas en cada cuadrante (C), exudados duros, exudados algodonosos, arrosariamiento venoso en 1 solo C
	Grave	Microaneurismas asociados a: - Hemorragias intrarretinianas severas >20 en cada 1 de los C - Arrosariamientos venosos en $\geq 2$ C - AMIR en $\geq 1$ C
<b>Retinopatía proliferativa (RDP)</b>		- Neovasos retinianos y/o - Hemorragia prerretiniana o hemovitreo
<b>Edema Macular</b>		Independiente del estadio de RD, más frecuente si peor estadio
<p><i>AMIR: anomalías microvasculares intrarretinianas; RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.</i></p>		

Estas estratificaciones, han sido útiles para analizar la eficacia del tratamiento en la literatura y definir los indicadores generales para las estrategias de tratamiento. Sin embargo, cada paciente con RD tiene una combinación única de hallazgos, síntomas y

tasa de progresión, lo que necesariamente requiere un enfoque individualizado para el tratamiento en el esfuerzo de preservar la visión.

Los estadios de la RDNP, tienen sentido principalmente, por el riesgo de progresión a la RDP, esto determina los intervalos de seguimiento y en las estrategias de tratamiento.

Mientras que los riesgos de progresión, en un año, a RDP para la RDNP leve y moderada son 5 y 15 % respectivamente, la categoría grave lo tiene entre el 52 y 75 %<sup>95</sup>.

La pérdida visual en la RDP puede ocurrir de forma aguda, si el sangrado de los vasos anormales en el vítreo bloquea el trayecto de la luz hacia la retina; sin embargo, la sangre es a menudo reabsorbida y la visión reaparece espontáneamente. La pérdida de visión más permanente puede ocurrir a través del desprendimiento de retina, isquemia de la mácula, o combinaciones de estos factores.

El EM, puede ocurrir en cualquier etapa de RD. Se define como el engrosamiento de la retina y el edema que implica a la mácula, y puede ser visualizada por el examen de fondo de ojo especializado con visión estereoscópica, angiografía con fluoresceína y más directamente mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

El EM clínicamente significativo, se define como espesamiento de la retina dentro de 500 micrones de la fovea, exudados duros dentro de 500 micrones de la fovea si se asocia con espesamiento retiniano adyacente, o una o más áreas de espesamiento retiniano, a menos de 1500 micras de diámetro de la fovea.

#### *Cribado:*

El diagnóstico precoz del RD es la mejor estrategia para evitar o retrasar la pérdida de visión, pero en la actualidad es una realidad deficiente.

La retinografía no midriática (RNM) ha demostrado ser coste efectiva, y permite extender el diagnóstico precoz a una mayor población. Por este motivo, se recomienda la RNM como método de elección y, en su defecto, la evaluación oftalmológica completa con dilatación.

Ésta también puede indicarse como primera prueba de evaluación y, si es normal, realizar las sucesivas exploraciones con RNM.

En la tabla 9, se muestra la cadencia de realización del mismo.

<b>Tabla 9: Periodicidad de las pruebas de cribado de la retinopatía diabética</b>		
<b>Recomendación</b>	<b>Tipo de diabetes</b>	<b>Acción</b>
Examen inicial	DM1	- A los 5 años del diagnóstico - En niños, en la pubertad o a los 5 años del diagnóstico, lo que ocurra antes
	DM2	- En el momento del diagnóstico
	Embarazo en una mujer diabética o que planea quedarse embarazada	- Antes del embarazo - Antes de terminar el primer trimestre, cada trimestre y durante el año posterior al parto según el grado de retinopatía preexistente
Periodicidad del cribado	DM tipo 1 y 2 sin signos de RD, buen control metabólico y corta duración de la diabetes	- Cada 2 años - Si 2 exploraciones consecutivas normales, cada 3 años <sup>(96)</sup>
	DM tipo 1 y 2 sin signos de RD, mal control metabólico o > 10 años de evolución	- Anual
	DM tipo 1 y 2 con RDNP leve	- Anual
DM1: Diabetes tipo 1; DM2: Diabetes tipo 2		

### *Patogenia* <sup>97</sup>.

La hiperglucemia crónica se piensa que es la causa primaria de RD. La evidencia en apoyo de esta hipótesis ha venido del ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT), en DM1, que encontró que la terapia intensiva de la insulina, alcanzando una HbA1c de 7.9 %, cuando se partía de un valor de 9.9%, redujo la incidencia de nuevos casos de RD un 76 % en comparación con la terapia convencional.

El Reino Unido Prospective Diabetes Study (UKPDS) encontró resultados similares en pacientes con DM2; cada reducción de puntos de 1 % en HbA1c se asoció con una reducción del 37 % en el desarrollo de la retinopatía <sup>98</sup>

La hiperglucemia crónica es el requisito fundamental para RD, esto se produce por tres mecanismos causales principales:

- El deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo de la retina.
- La acumulación de sorbitol dentro de las células de la retina.
- La acumulación de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) en el líquido extracelular.

La hiperglucemia crónica puede aumentar el flujo sanguíneo de la retina <sup>99</sup>. Este flujo debe ser constante, sin embargo, su mecanismo autorregulador se ve afectado en presencia de hiperglucemia, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo de la retina, que provoca un aumento del estrés de cizallamiento en los vasos sanguíneos de la retina, pudiendo ser un estímulo para la producción de sustancias vasoactivas, una pérdida vascular y un aumento de la acumulación de líquido en las capas externas de la retina, incluso llegando a un edema macular.

La glucosa que entra en las células se metaboliza en parte a sorbitol a través de la enzima aldosa reductasa; el sorbitol debe ser luego metabolizado a la fructosa, pero este proceso es relativamente lento, esto conduce a un aumento de la osmolaridad intracelular.

La acumulación de sorbitol también puede ser importante en la formación de cataratas inducida por la hiperglucemia <sup>100</sup>. El consumo de NADPH durante la producción de sorbitol puede conducir a estrés oxidativo <sup>101</sup>, y la acumulación de sorbitol puede alterar, la actividad Na/K-ATPasa, el metabolismo de fosfatidilinositol, el aumento de la producción de prostaglandina, y las alteraciones en la actividad de las isoformas de la proteína quinasa C, que es importante en la patogénesis de la retinopatía, ya que puede mediar la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), así como regular la permeabilidad vascular, y puede causar más acumulación de sorbitol <sup>102</sup>.

En la hiperglucemia crónica, parte del exceso de glucosa se combina con los aminoácidos libres, este proceso no enzimático forma inicialmente productos tempranos de glicosilación reversibles y posteriormente irreversibles a través de una transposición de

Amadori, (ver capítulo de nefropatía), formándose los desechos de glicación avanzada (AGEs), estos en pacientes diabéticos, se acumulan y pueden cruzarse con colágeno, iniciando así complicaciones microvasculares. La acumulación de AGEs también ha sido implicada en la formación de cataratas.

Además, la interacción entre AGEs y su receptor (RAGE) genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y, posteriormente, inflamación vascular. ROS están elevados en el fluido vítreo de pacientes con RDP, existiendo una correlación entre el aumento de los niveles de ROS y PRD más avanzada<sup>103</sup>.

También hay evidencia de que la inhibición del sistema renina-angiotensina con olmesartan, un bloqueador de receptor de angiotensina II in vitro puede inhibir reacciones inflamatorias AGE-evocadas, en las células endoteliales, mediante la supresión de la generación de ROS<sup>104</sup>.

La enfermedad retiniana más avanzada, incluye los cambios vasculares proliferativos y la neovascularización, esta puede estar mediada por otros mecanismos como la acción del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>105</sup>. Los factores de crecimiento estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos adyacentes en un intento fallido para revascularizar el tejido enfermo.

El posible papel de IGF-1 es apoyado por las observaciones clínicas, de que la retinopatía con frecuencia, empeora en el primer año después del inicio de la terapia intensiva de insulina<sup>106</sup>, que puede aumentar la concentración sérica de IGF-1.

El VEGF es producido por muchos tipos de células de la retina en respuesta a la hipoxia. El VEGF promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y puede aumentar la permeabilidad vascular. En retinas de pacientes diabéticos, la intensidad de la inmunotinción para VEGF es proporcional a la gravedad de la retinopatía, y las concentraciones de VEGF en humor vítreo se incrementan<sup>107</sup>.

La eritropoyetina también se ha identificado como un factor productor de la angiogénesis de la retina en RD<sup>108</sup>. La eritropoyetina se correlacionó más fuertemente con la retinopatía que el VEGF. La EPO elevada, también se han identificado en pacientes con edema macular diabético que no tenía isquemia retiniana o retinopatía proliferativa<sup>109</sup>. Otros factores de crecimiento pueden contribuir a la progresión de la enfermedad

de la retina, incluyendo el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos <sup>110</sup>.

La anhidrasa carbónica está elevada en el vítreo de individuos con RDP en comparación con diabéticos sin retinopatía y no diabéticos <sup>111</sup>, parece desempeñar un papel importante en la permeabilidad vascular retiniana en la RDP, las inyecciones de anhidrasa carbónica intravítrea aumentaron la permeabilidad vascular retiniana con igual potencia que el VEGF, a través de una activación mediada por la bradicinina, una sustancia vasoactiva. Además, la inyección tanto de anhidrasa carbónica, como de VEGF, produjo aumentos aditivos en la permeabilidad vascular.

El desarrollo de RD clínico es complejo y es el resultado de muchos factores interrelacionados, que causan dos cambios básicos dentro de los vasos de la retina, a saber: la permeabilidad anormal y la oclusión vascular con isquemia y posterior neovascularización.

La asociación entre el desarrollo de la RD y la nefropatía, independiente del grado de hiperglucemia y la duración de la diabetes, sugiere que los factores patogénicos comunes pueden ser la base del desarrollo de ambas complicaciones. Un estudio evaluó la correlación entre la albuminuria y retinopatía en 815 pacientes con DM2 (144 hispanos y 671 blancos) <sup>112</sup>; la presencia de albuminuria, definida como excreción urinaria de albúmina > 200 mcg/min, fue un predictor significativo para la retinopatía (detectada mediante fotografías estereoscópicas de fondo de la retina) entre los pacientes hispanos (OR 11.1) pero no en los blancos.

#### *Manifestaciones clínicas*

Los pacientes pueden presentar algunos síntomas, dependiendo del tipo de problema ocular, por ejemplo, una cortina que cae con sangrado vítreo, flotadores durante la resolución de sangrados vítreos y disminución de la agudeza visual que no puede corregirse con la refracción en el contexto de edema macular.

En un análisis cronológico del desarrollo de RD se sabe que los pericitos de la retina y las células endoteliales microvasculares se pierden en una etapa muy temprana de la diabetes <sup>113</sup>.

El espesamiento de la membrana basal retiniana es otro cambio temprano en RD, un hallazgo similar al observado en los glomérulos.

La muerte de pericitos retinales y células microvasculares y el deterioro de la función de la membrana basal se asocian con la formación de microaneurismas y a una permeabilidad vascular excesiva. Los microaneurismas y la fuga de material lipídico y proteínico (exudados "duros") son los primeros signos clínicos de RD.

Posteriormente la obliteración microvascular progresiva y la lesión isquémica, con la subsiguiente liberación de factores vasoproliferativos (VEGF, eritropoyetina, etc.) inducen el desarrollo de nuevos vasos (neovascularización) en un intento abortado de revascularizar el tejido enfermo.

Este proceso está asociado con los siguientes cambios clínicos:

- Como resultado de la oclusión vascular y la ruptura, pequeñas hemorragias de llama y exudados blandos, distales a la oclusión.
- Bucles tortuosos en las venas retinianas.
- El resultado más grave de la isquemia es la vasoproliferación, con formación de nuevos vasos (RDP).

Los nuevos vasos se clasifican por cuatro variables: la presencia, la ubicación, la gravedad y la actividad hemorrágica asociada.

En la RDP, los vasos crecen inicialmente a lo largo del plano de la retina, bajo la capa posterior hialoide o más externa del cuerpo vítreo, pero a medida que el vítreo se separa gradualmente y se separa de la retina, los nuevos vasos crecen fuera del plano de la retina y en la cavidad vítrea.

Los nuevos vasos son extremadamente frágiles y su ruptura provoca hemorragias en el vítreo. Alternativamente, pueden crear un sobre crecimiento fibrovascular de la retina que puede causar la distorsión de la retina y desprendimiento de retina.

La proliferación de nuevos vasos también puede ocurrir en la superficie del iris (rubeosis) y en la cámara anterior. Este último cambio puede bloquear la vía de salida del humor acuoso en el ojo, lo que conduce al glaucoma agudo.

El EM, puede desarrollarse en todas las etapas de la retinopatía, pero por lo general se produce con un inicio gradual de visión borrosa tanto cercana, como lejana en pacientes que tienen otras alteraciones, como microaneurismas perimaculares.

Los exudados amarillos típicamente vistos en asociación con EM en RD representan un residuo de una trasudación más copiosa que ha sido principalmente reabsorbida,

dejando atrás los componentes lipídicos menos solubles, este exudado tiene una apariencia similar a un arco.

En EM avanzado, se produce una edematización generalizada o difusa y la mácula se vuelve generalmente espesa, e incluso quística sin la presencia de exudados amarillos visibles, dado que no quedan vasos normales para reabsorber el líquido exudado.

La presencia de RD parece ser un marcador de exceso de morbilidad y el riesgo de mortalidad cardiorenal, como se ilustra por un estudio prospectivo de 2013 pacientes con DM2, libres de enfermedad cardiovascular conocida al inicio del estudio <sup>114</sup>.

Los pacientes con RDNP o PRD, tenían un mayor riesgo de eventos de ECV, incluyendo infarto de miocardio, ictus, revascularización, y la muerte de ECV, en comparación con los que no tienen retinopatía <sup>115</sup>, aunque la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular puede explicar la asociación, el riesgo de ECV se mantuvo dos veces mayor en los individuos con PRD, pero no en aquellos con NPRD, después del ajuste por hipertensión y nefropatía.

La terapia intensiva de insulina es a menudo asociada con el empeoramiento de la retinopatía durante el primer año <sup>116</sup>. El deterioro se asocia con un aumento del número de exudados blandos, debido a infartos de la retina en las capas superficiales <sup>106</sup>. La corrección de la hiperglucemia disminuye el volumen plasmático, lo que puede poner a los vasos marginales en riesgo. Como se señaló anteriormente, el aumento de IGF-1 en niveles similares a la insulina, también pueden contribuir a la exacerbación de la retinopatía <sup>117</sup>.

El efecto del embarazo sobre la historia natural de la RD ha sido abordado en varios estudios; la progresión se ha observado en el 16 a 85 % de las pacientes, siendo esta progresión acelerada <sup>118</sup>.

En un informe del DCCT, la probabilidad de empeoramiento de la retinopatía fue significativamente mayor durante el embarazo y en el primer año después del parto, en las 180 mujeres que quedaron embarazadas durante el curso del estudio, en comparación con 500 mujeres que no quedaron embarazadas. El riesgo era mayor en las mujeres que recibían tratamiento convencional antes del embarazo que en aquellas que recibían tratamiento intensivo (odds ratio 2,5 versus 1,6).

Un número sustancial de mujeres embarazadas tuvo una progresión de más de tres pasos en la retinopatía, incluyendo un pequeño número que requirió fotocoagulación



con láser durante el embarazo. A pesar de estos riesgos a corto plazo, sin embargo, el riesgo a largo plazo de progresión (6,5 años de seguimiento), no fue diferente entre las mujeres gestantes frente a las que no quedaron embarazadas.

La diabetes en el estudio temprano del embarazo (DIEP) encontró que la probabilidad de progresión está relacionada en parte a la gravedad de la afectación de la retina antes del embarazo <sup>119</sup>.

El riesgo de progresión de RD durante el embarazo, aumentó con valores más altos de HbA1c y en aquellos con mayor reducción de HbA1c con el tratamiento.

El flujo sanguíneo de la retina también puede ser importante, este disminuye en el embarazo, más en diabéticos <sup>120</sup>, este flujo sanguíneo disminuido puede exacerbar la isquemia retiniana y la hipoxia, causando así la progresión de la retinopatía.

Los cambios en las hormonas, los factores de crecimiento y la hemodinámica sistémica (como una disminución de la presión arterial sistémica) durante el embarazo también juegan un papel contributivo.

Estos datos justifican que durante la gestación y en el año siguiente al parto, se extremen las exploraciones con retinografía.

Sin embargo, a futuro, el riesgo a largo plazo de la progresión de la retinopatía no se ve alterada por el embarazo. Además, las mujeres que desarrollan diabetes gestacional deben tener la seguridad de que no tienen mayor riesgo de desarrollar RD.

#### *Tratamiento de la RD*

La optimización de la HbA1c, (un objetivo glucémico razonable para la mayoría de los pacientes es una HbA1c  $\leq 7\%$ , sin embargo, este objetivo no es apropiado para todos los pacientes, especialmente los adultos mayores y aquellos con condiciones comórbidas o esperanza de vida limitada), evitar en lo posible la variabilidad glucémica y la hipoglucemia; optimizar la hipertensión arterial, objetivo razonable  $\leq 140/90$  mmHg, pero a día de hoy a diferencia con la nefropatía,; no hay datos suficientes para recomendar un agente antihipertensivo específico. En cuanto a la dislipemia, la mayoría de los pacientes con DM2 requerirán tratamiento con estatinas para controlar la hiperlipidemia; sin embargo, no se sugiere específicamente terapia de reducción de lípidos para el tratamiento o la prevención de la retinopatía. El beneficio de la terapia hipolipemiente para la prevención de la retinopatía diabética <sup>121-122</sup>, no ha sido bien establecido.

### Edema macular

Si no existe afectación central, el tratamiento de elección es el láser focal. Si existe afectación a nivel central, las inyecciones intraoculares repetidas de inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) asociadas o no a láser son efectivas, produciendo una estabilización de la agudeza visual o incluso una mejoría de la misma. Los implantes intraoculares de corticoides (dexametasona o fluocinolona) producen una rápida resolución del edema macular no mantenida en el tiempo, pero están asociados al aumento de la presión intraocular y a la aparición de catarata, por lo que están indicados en pacientes pseudofáquicos o refractarios al tratamiento con inhibidores del VEGF <sup>123</sup>.

### RD no proliferativa severa o RD proliferativa

La panfotocoagulación retiniana reduce el riesgo de pérdida severa de agudeza visual. Su objetivo es estabilizar la RD. Está indicada en aquellos pacientes con RDP o con RDNP severa con mayor riesgo de progresar (mal control metabólico e incumplimiento de revisiones, presencia de RDP en el otro ojo, progresión de la RD). Puede valorarse el tratamiento con anti-VEGF en caso de RDNP severa o RDP, principalmente si hay asociado edema macular. Los anti-VEGF han demostrado enlentecer la progresión o hacer regresar la RD <sup>124</sup>.

### Vitrectomía

Estaría indicada si hemorragia vítrea severa, RDP avanzada activa, refractaria a láser, desprendimiento de retina traccional, que afecta o amenaza la macula y/o edema macular traccional o membrana epirretiniana <sup>94</sup>.

## **1.8.2 Neuropatía diabética**

Las neuropatías diabéticas (ND) son las complicaciones crónicas más frecuentes de la diabetes.

Definida como la presencia de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, después de la exclusión de otras causas <sup>125</sup>.

La neuropatía clínica confirmada se define como presencia de síntomas neuropáticos, confirmados por pruebas cuantitativas (electrofisiológicas, sensoriales o de función autonómica). La ausencia de síntomas no excluye una neuropatía diabética, ya que

muchos pacientes carecen de clínica y sólo tendrán hallazgos patológicos en la exploración <sup>125</sup>.

Es importante reconocer en forma temprana y tratar apropiadamente la neuropatía en el paciente con diabetes. Además, los pacientes con diabetes pueden presentar neuropatías no diabéticas tratables.

Puede afirmarse respecto a la ND que:

1. La ND es un diagnóstico de exclusión.
2. Existen varias opciones terapéuticas para la ND sintomática.
3. Hasta el 50% de las neuropatías diabéticas periféricas (NDP) pueden ser asintomáticas. Si no se la reconoce y no se implementa un cuidado preventivo de los pies, los pacientes se encuentran en riesgo de sufrir lesiones porque sus pies son insensibles al daño.
4. El reconocimiento y el tratamiento de la neuropatía autonómica puede mejorar los síntomas, reducir las secuelas y mejorar la calidad de vida.

Aunque no se dispone aún de un tratamiento específico para el daño del nervio que subyace en esta patología, el control de la glucemia puede prevenir con eficacia la NDP y la neuropatía autonómica cardíaca (NAC) en la DM1 <sup>126-127</sup>, y puede retrasar la progresión en forma moderada en la DM2 <sup>128</sup>, pero no revierte la pérdida neuronal.

Las estrategias terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) para aliviar la NDP dolorosa y los síntomas de neuropatía autonómica, pueden calmar el dolor <sup>129</sup> y mejorar la calidad de vida del paciente.

Los pacientes con glucemia basal alterada o con intolerancia a la glucosa también pueden desarrollar neuropatías que son similares a las neuropatías diabéticas <sup>130-131-132</sup>. También se han relacionado con la presencia de síndrome metabólico <sup>133</sup>.

La prevención de las neuropatías diabéticas, se basa en modificaciones de estilo de vida, y de la glucosa. La evidencia disponible se refiere sólo a polineuropatía distal simétrica (PNDS) y la neuropatía autónoma cardíaca (NAC), y la mayoría de los grandes estudios que han evaluado el efecto de control de la glucosa en el riesgo de complicaciones han incluido a PNDS y NAC como análisis post hoc.

Se recomienda optimizar el control de la glucosa lo más temprano posible, para prevenir o retrasar el desarrollo de la PNDS y NAC en personas con DM1 <sup>134</sup>, (Evidencia grado A),

ya que se reduce drásticamente la incidencia de PNDS (78% con respecto a la reducción del riesgo)<sup>135</sup>.

Optimizar el control de la glucosa para evitar o retardar la progresión de la PNDS en personas con DM2. (Evidencia grado B), se reduce el riesgo relativo modestamente, pero de manera significativa, en un 5% -9% tras 5 años de seguimiento<sup>128</sup>.

Sin embargo, en otros grandes estudios no se observa mejoría, como en el ADDITION-Denmark study<sup>136</sup>.

En un estudio de DM2 japoneses, tratados con insulina, si se observó mejoría<sup>137</sup>, estas diferencias solo reafirman que son diferentes respecto a la neuropatía los DM1 y DM2, estos últimos, a pesar de un buen control glucémico pueden desarrollar PNDS<sup>138</sup>, tal vez por la presencia de múltiples comorbilidades, polifarmacia, hipoglucemia y el aumento de peso, que podría haber atenuado los efectos de control de la glucosa en estos ensayos.

En cuanto a la prevención de NAC esta es sólida para la DM1; con el control intensivo de la glucosa el riesgo se redujo un 45% en el DCCT y un 31% en su estudio de seguimiento el EDIC<sup>127</sup>.

En contraste, el control glucémico en la DM2 no ha bajado consistentemente el riesgo de NAC<sup>126</sup>.

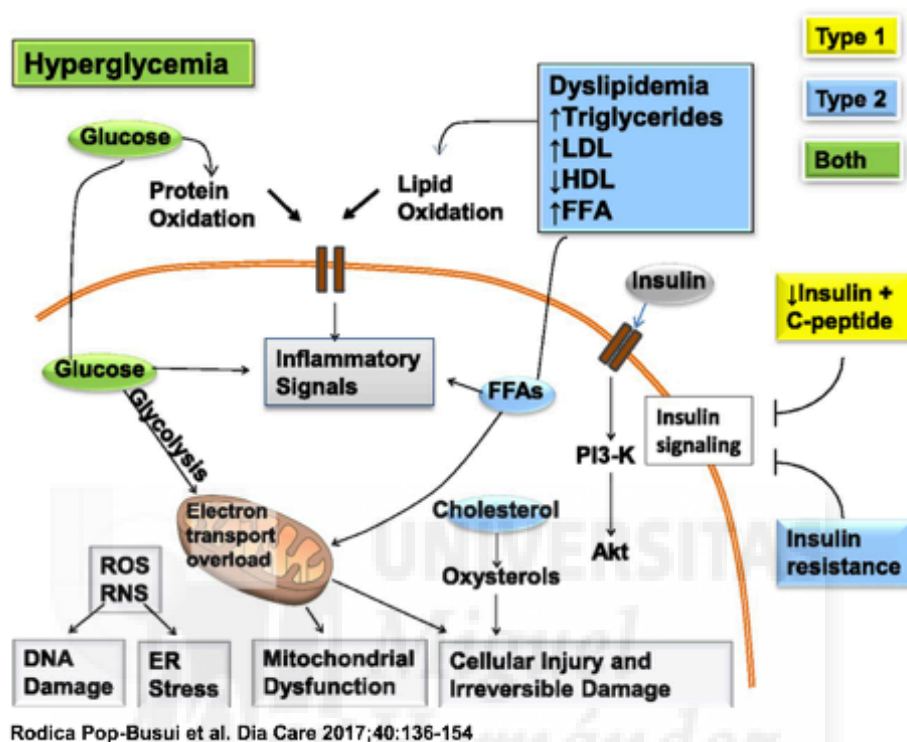
Sin embargo, una intervención multifactorial, incluyendo un componente de estilo de vida, el buen control glucémico y de los FRCV redujo el riesgo de CAN en un 60% en las personas con DM2 en el estudio STENO 2<sup>139</sup>. Considerar un enfoque multifactorial de en el tratamiento del DM para prevenir la NAC en DM2. (Evidencia grado D).

Aparte del citado estudio STENO 2, modelos de una intervención intensiva son el DPP (aunque no incluía pacientes con DM establecida), que mejoró la NAC en el brazo de intervención<sup>140</sup>, el estudio de Balducci en Italia con ejercicio<sup>141</sup>, y el de la Universidad Utah, que informó recientemente de la regeneración de fibras nerviosas en los pacientes con DM2 que participan en un programa de ejercicio en comparación con la pérdida de fibras nerviosas en los que sólo seguían un cuidado estándar<sup>142</sup>.

No hay consenso en cuanto a regímenes dietéticos, y aunque la DPP utiliza una dieta baja en calorías, dieta baja en grasa, otros han defendido una dieta mediterránea que es moderadamente más baja en hidratos de carbono (45%) y más alta en grasas (35% - 40%), con menos de 10% de grasa saturada.

LA PNDS es la más frecuente de las neuropatías, un 75% de la neuropatía diabética <sup>143</sup>. En su etiopatogenia predomina el estrés oxidativo e inflamatorio por hiperglucemia mantenida, que causa daño en los nervios <sup>144</sup>.

**Figura 2** Mecanismos de Neuropatía diabética .



Los mecanismos de la neuropatía diabética. (Ver figura 2). En amarillo los vinculados a la DM1, en azul a DM2, y en verde lo que afecta a ambas. Las consecuencias son el daño en el DNA, el estrés retículo endoplásmico, la disfunción mitocondrial, la lesión celular y daño irreversible.

Las estimaciones de la incidencia y prevalencia de PNDS varían en gran medida <sup>145</sup>, pero la evidencia de varias cohortes de observación grandes <sup>146</sup> y el DCCT / EDIC <sup>147</sup> sugiere que PNDS se produce en al menos el 20% de las personas con DM1, tras 20 años de evolución de la enfermedad.

PNDS puede estar presente en al menos 10% - 15% de los pacientes recién diagnosticados con DM2 <sup>98</sup>, con tasas de aumento a 50% después de 10 años de duración de la enfermedad <sup>126-127</sup>.

PNDS se ha asociado con la glucemia <sup>148</sup>, la altura <sup>149</sup> (tal vez como consecuencia de la longitud del nervio), el fumar <sup>150</sup>, la presión arterial, el peso y las medidas de lípidos <sup>151</sup>.

PNDS es la causa más importante de la ulceración del pie, y también es un requisito previo en el desarrollo de neuroartropatia de Charcot <sup>152</sup>, siendo estos procesos complicaciones tardías de PNDS <sup>152</sup>. Estas complicaciones tardías también son predictoras de mortalidad.

PNDS también es un importante contribuyente a las caídas y las fracturas <sup>153</sup>, la pérdida de los sentidos, la propiocepción, la discriminación de la temperatura, y el dolor, conduce a la inestabilidad, heridas leves recurrentes, y un aumento del riesgo de caídas.

### *Clasificación*

En la tabla 10 siguiente, se aporta la clasificación de las neuropatías diabéticas.

### *Diagnóstico*

#### Neuropatía diabética periférica

Todos los pacientes con DM1 de duración  $\geq 5$  años y todos los pacientes con DM2 se deben someter anualmente a pruebas de detección de neuropatía, utilizando la anamnesis y análisis clínicos simples.

Los síntomas varían de acuerdo con la clase de fibras sensoriales afectadas. Los síntomas tempranos más frecuentes son inducidos por el compromiso de fibras pequeñas e incluyen dolor y disestesias (sensaciones desagradables de ardor y hormigueo y corrientes).

El dolor neuropático puede ser el primer síntoma de que solicitará a los pacientes a buscar atención médica y está presente hasta en el 25% de los individuos con PNDS <sup>154</sup>, puede estar asociado a hiperalgesia, alodinia, provocado por los calcetines y zapatos o ropa de la cama.

El compromiso de fibras grandes puede causar entumecimiento y pérdida de la sensación protectora (PSP). Los pacientes con frecuencia afirman que sus pies se sienten como si estuvieran envueltos en lana o que están caminando en calcetines gruesos.

La PSP indica presencia de polineuropatía sensoriomotora distal, y es un factor de riesgo para ulceración de pie diabético.

<b>Tabl 10 Clasificación de las neuropatías diabéticas</b>
<i>A.-Neuropatía difusa</i>
DSPN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En primer lugar la neuropatía de fibras pequeñas</li> <li>• En primer lugar neuropatía fibras grandes</li> <li>• Mixta neuropatía pequeña y gran contenido de fibra (más común)</li> </ul>
Autonómica
Cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la VFC</li> <li>• Taquicardia en reposo</li> <li>• Hipotensión ortostática</li> <li>• Muerte súbita (arritmia maligna)</li> </ul>
Gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroparesia diabética (gastropatía)</li> <li>• Enteropatía diabética (diarrea)</li> <li>• Hipomotilidad colónica (estreñimiento)</li> </ul>
Urogenital
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistopatía diabética (vejiga neurogénica)</li> <li>• Disfunción erectil</li> <li>• La disfunción sexual femenina</li> </ul>
La disfunción sudomotor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distal hipohidrosis / anhidrosis,</li> <li>• Sudoración gustativa</li> </ul>
Hipoglucemia asintomática
Función pupilar anormal
<b>B. La mononeuropatía (mononeuritis multiplex) (formas atípicas)</b>
Nervio aislado craneal o periférico (por ejemplo, CN III, cubital, la mediana, femoral, peroneal)
Mononeuritis múltiple (si confluyente puede parecerse a la polineuropatía)
<b>C. Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)</b>
Radiculoplexus neuropatía (polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motor proximal)
Radiculopatía torácica
Neuropatías diabéticas comunes en la diabetes
Parálisis por presión
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
La neuropatía Radiculoplexus
Neuropatías dolorosas de fibras pequeñas aguda (inducida por el tratamiento)

Para evaluar la función de las fibras pequeñas y grandes y la sensación de protección se pueden utilizar los siguientes métodos diagnósticos:

1. Función de fibras pequeñas: sensibilidad al pincho romo y a la temperatura.
2. Función de fibras grandes: percepción de vibración con diapasón de 128, mejor calibrado, monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 (la presión equivale a 10 gramos) y exploración de reflejos aquíleos.
3. Sensación de protección: monofilamento de 10 gramos.

Estos estudios no sólo detectan la presencia de disfunción, sino que también pronostican el riesgo de complicaciones futuras.

Rara vez se necesitan las pruebas electrofisiológicas o la derivación a un neurólogo, excepto cuando las características clínicas son atípicas o el diagnóstico no está claro.

En todos los pacientes con diabetes y PND se deben considerar otras causas de neuropatía distintas de la diabetes, como toxinas (alcohol), medicaciones neurotóxicas (quimioterapia), deficiencia de vitamina B12, hipotiroidismo, nefropatía, neoplasias malignas (mieloma múltiple, carcinoma broncogénico), infecciones (VIH), neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatías heredadas y vasculitis <sup>155</sup>.

#### Neuropatía diabética autonómica

Los síntomas y signos de neuropatía autonómica se deben a la afectación de neuronas de simpático, parasimpático o ambos. Las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética autonómica son hipoglucemia asintomática, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurogénica y disfunción sudomotora con aumento o disminución de la sudoración.

#### Neuropatía autónoma cardíaca

La prevalencia de NAC es baja en los DM1 recién diagnosticados, aumenta con el tiempo de evolución de la DM, en el estudio DCCT/EDIC después de 20 años de enfermedad estaba en el 30% de la cohorte <sup>127</sup>.

En la DM2, la prevalencia de NAC también aumenta con la duración de la diabetes y puede estar presente en hasta el 60% de los pacientes DM2 después de 15 años <sup>156</sup>.

La NAC como un predictor independiente de la mortalidad fue confirmada en más de 8.000 participantes con DM2 en el ensayo ACCORD <sup>138</sup>. Con un HR de 2,14 para mortalidad cardiovascular después de ajustar por todos los factores de riesgo



cardiovascular tradicionales y muchos otros factores de riesgo, incluyendo el uso de varias clases de medicación.

Hay una clara asociación entre la NAC y la variabilidad de glucosa, especialmente en el intervalo hipoglucémico <sup>157</sup>.

La NAC se asocia con mortalidad independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular <sup>158</sup>. En sus primeros estadios, puede ser completamente asintomática y sólo se la detecta por una menor variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda. La enfermedad avanzada puede asociarse con taquicardia en reposo de >100 latidos por minuto, e hipotensión ortostática (un descenso de la presión arterial sistólica o diastólica de > 20 mmHg o > 10 mmHg, respectivamente, al ponerse de pie, sin un aumento apropiado de la frecuencia cardiaca).

En general el tratamiento de la NAC se centra en paliar los síntomas.

#### Neuropatías gastrointestinales

Las neuropatías gastrointestinales pueden afectar cualquier parte del tubo digestivo. Sus manifestaciones son dismotilidad esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal. Se debe sospechar que un individuo presenta gastroparesia si su control glucémico es errático o si presenta síntomas gastrointestinales superiores sin otra causa identificada. <sup>159</sup>

Se deben excluir causas orgánicas de obstrucción de la salida gástrica o de úlcera péptica con esofagogastroduodenoscopia, antes de considerar un diagnóstico de gastroparesia o de indicar pruebas especializadas para este cuadro. El patrón de referencia para el diagnóstico de gastroparesia es la medición del vaciado gástrico, con un centellograma de sólidos digeribles, a intervalos de 15 minutos, durante 4 horas después de la ingestión de alimentos. La prueba en aliento con ácido octanoico marcado con C13 está es una alternativa viable.

#### Alteraciones genitourinarias

La neuropatía diabética autonómica también puede causar alteraciones genitourinarias, incluidas disfunción sexual y vesical. En varones, la neuropatía diabética autonómica puede causar disfunción eréctil <sup>129</sup>, eyaculación retrógrada o ambas. La disfunción sexual femenina, se presenta con disminución del deseo sexual, dolor durante el coito, disminución de la excitación sexual y escasa lubricación <sup>160</sup>.

Los síntomas de la vía urinaria inferior se manifiestan con incontinencia urinaria y disfunción vesical (nicturia, micción frecuente, urgencia urinaria y chorro urinario débil). Se debe evaluar la función de la vejiga en los pacientes con diabetes e infecciones recurrentes de las vías urinarias, pielonefritis, incontinencia o vejiga palpable.

### *Tratamiento*

#### Control de la glucemia

Se ha mostrado que, si se implementa temprano en el curso de la diabetes, un control glucémico que se aproxime a valores normales retrasa o previene el desarrollo de NPD y NAC en pacientes con DM1 <sup>161</sup>. Si bien los datos sobre el beneficio de un control glucémico que se aproxime a valores normales no son tan sólidos para la DM2, algunos estudios han demostrado un retraso moderado de la progresión sin que se revierta la pérdida neuronal <sup>161</sup>.

Las estrategias específicas para reducir la glucosa pueden tener distintos efectos. En un análisis a posteriori, los participantes, particularmente los varones del ensayo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D), tratados con sensibilizadores de la insulina, mostraron menor incidencia de polineuropatía simétrica distal a lo largo de cuatro años que los individuos tratados con insulina/sulfonilurea <sup>138</sup>.

#### Tratamiento dolor neuropático

El dolor neuropático puede ser intenso y afectar la calidad de vida, limitar la movilidad y contribuir a la depresión y la disfunción social <sup>162</sup>. No existen datos sólidos que respalden el control de la glucemia o las intervenciones sobre los hábitos de vida como tratamientos para el dolor neuropático en la diabetes o la prediabetes, por lo que sólo restan las intervenciones farmacéuticas.

La pregabalina y la duloxetina han recibido la aprobación de la FDA, Health Canada y la Agencia Europea de Medicamentos para tratar el dolor neuropático en la diabetes. El opioide tapentadol cuenta con la indicación terapéutica, pero los datos sobre su uso son más débiles <sup>163</sup>.

Considerando la gama de opciones terapéuticas parcialmente eficaces, se recomienda una estrategia farmacológica personalizada y escalonada, prestando cuidadosa atención a la mejoría de los síntomas, la adherencia a la medicación y los efectos secundarios de los fármacos para conseguir la reducción del dolor y mejorar la calidad de vida <sup>164-165</sup>.

La pregabalina, un ligando de la subunidad  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales de calcio, es el fármaco más estudiado para la NPD. La mayoría de los estudios que examinaron la pregabalina comunicaron efectos favorables sobre la proporción de participantes con una mejoría del dolor de al menos el 30-50% <sup>166</sup>.

Sin embargo, no todos los ensayos con pregabalina han sido positivos, en especial cuando se trata a pacientes con NDP refractaria avanzada <sup>167</sup>. Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes mayores <sup>168</sup> y se pueden atenuar con una reducción de las dosis iniciales y un ajuste más gradual.

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina y serotonina. Las dosis de 60 y 120 mg/día mostraron eficacia para tratar el dolor asociado con NPD en ensayos multicéntricos de asignación aleatoria, aunque algunos de éstos tuvieron altas tasas de abandono <sup>166</sup>.

La duloxetina también pareció mejorar la calidad de vida en DM2 con neuropatía <sup>169</sup>.

En estudios a más largo plazo, se comunicó un pequeño aumento de la HbA1c en personas con diabetes tratadas con duloxetina en comparación con el placebo <sup>169</sup>.

Los eventos adversos pueden ser más graves en personas mayores, pero se pueden atenuar con dosis más bajas y ajustes más lentos de la duloxetina.

El tapentadol es un analgésico opioide de acción central que ejerce sus efectos analgésicos tanto mediante el agonismo del receptor del  $\mu$ -opioide como de la inhibición de recaptación de noradrenalina. El tapentadol de liberación extendida, fue aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático asociado con diabetes a partir de datos de dos ensayos clínicos multicéntricos en los cuales los participantes a quienes se ajustó a una dosis óptima de tapentadol fueron asignados aleatoriamente a continuar con esa dosis o cambiar a placebo <sup>170-171</sup>.

Una revisión sistemática y un metaanálisis reciente, del Special Interest Group on Neuropathic Pain de la International Association for the Study of Pain, observó, que los datos que avalan la eficacia del tapentadol, para reducir el dolor neuropático, no son concluyentes <sup>172</sup>. Por lo tanto, considerando el alto riesgo de adicción y los problemas de seguridad, de tapentadol de liberación retardada, no se recomienda como tratamiento de primera o de segunda línea, para conseguir una disminución relativamente modesta del dolor.

Los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina, la venlafaxina, la carbamazepina, el tramadol y la capsaicina tópica, si bien no han sido aprobados para el tratamiento de la NPD dolorosa, pueden ser eficaces y se los puede considerar para el tratamiento de este cuadro <sup>172</sup>.

#### Hipotensión ortostática

Tratar la hipotensión ortostática es difícil. El objetivo terapéutico es minimizar los síntomas posturales, y no el restablecer la normotensión. La mayoría de los pacientes requieren medidas no farmacológicas (p. ej., un consumo adecuado de sal, evitar medicaciones que agravan la hipotensión o usar prendas que compriman las piernas y el abdomen) y farmacológicas.

Se debe alentar la actividad física y el ejercicio, para evitar la pérdida de condición física, que según se sabe, exacerba la intolerancia ortostática; la reposición de volumen con líquidos y sales resulta crítica.

La midodrina y la droxidopa están aprobadas para el tratamiento de la hipotensión ortostática.

#### Gastroparesia

El tratamiento de la gastroparesia diabética puede ser muy difícil.

Los cambios en la dieta pueden ser útiles, como ingerir varias comidas pequeñas y disminuir el consumo de grasas y fibras.

Eliminar los fármacos con efectos adversos sobre la motilidad intestinal, como los opioides, los anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos, los arGLP1 y, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, también puede mejorar la motilidad intestinal <sup>173</sup>.

En casos de gastroparesia grave, se necesitan intervenciones farmacológicas <sup>173</sup>.

Los datos que avalan los beneficios de la metoclopramida para el tratamiento de la gastroparesia son débiles, y considerando el riesgo de efectos adversos graves (signos extrapiramidales, como reacciones distónicas agudas, parkinsonismo inducido por fármacos, acatisia y discinesia tardía), la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos ya no recomiendan su administración para el tratamiento de la gastroparesia más allá de los cinco días. Se debe reservar para casos graves que no responden a otros tratamientos.

### Disfunción eréctil

Para tratar la disfunción eréctil se pueden administrar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostaglandinas intracorpóreas o intrauretrales, dispositivos al vacío o prótesis peneanas.

Al igual que con los tratamientos para la NPD, estos procedimientos no cambian la patología de base ni la historia natural del proceso patológico, pero pueden mejorar la calidad de vida del paciente.

### **1.8.3 Arteriopatía periférica. Cuidado del pie diabético**

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare define el pie diabético como una “entidad clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que, con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, se produce lesión y/o ulceración del pie”.

The International Consensus on the Diabetic Foot define a éste como “la infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores”.

La clasificación del International Working Group on Diabetic Foot categoriza el riesgo de desarrollo de pie diabético como:

- a) Riesgo bajo: pulsos distales y sensibilidad conservado.
- b) Riesgo moderado: neuropatía y/o alteración de pulsos.
- c) Riesgo alto: neuropatía y/o alteración de pulsos asociado a deformidad o cambios cutáneos, o bien el antecedente de una úlcera previa.

La valoración del riesgo de desarrollo de pie diabético debería realizarse al diagnóstico en los pacientes con DM2 y tras 5 años de evolución en los DM1.

El sistema de clasificación de riesgo 2015 y la frecuencia de seguimiento según Working Group on Diabetic Foot<sup>174</sup> sería: (Ver tabla 11).

<b>Tabla 11. Frecuencia de seguimiento</b>		
Categoría riesgo	Características	Frecuencia de seguimiento
0	Pulsos distales y sensibilidad conservados	Una vez al año
1	Neuropatía periférica	Cada 6 meses
2	Neuropatía periférica con enfermedad arterial y/o deformidades del pie	Cada 3-6 meses
3	Neuropatía periférica e historia de úlceras previas y/o amputación	Cada 1-3 meses

Más de la mitad de los diabéticos con úlceras se infectan <sup>175</sup>, y aproximadamente el 20% de las personas diabéticas con moderadas o graves infecciones de los pies acaban en amputación <sup>176-177</sup>

La enfermedad arterial periférica, aumenta el riesgo de forma independiente, de no cicatrización de úlceras, infecciones y amputaciones <sup>178</sup>.

El pie diabético es la principal causa de hospitalización (25%) de los pacientes con DM <sup>179</sup>. Aparece como complicación crónica en aproximadamente el 15% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Su incidencia anual es del 2-3%, llegando al 7% en aquellos pacientes con neuropatía <sup>180</sup>.

Desafortunadamente, incluso después de la resolución de una úlcera en el pie, la recurrencia es común. Al revisar 19 estudios sobre las tasas de recurrencia de úlcera, aproximadamente el 40% de los pacientes tienen recurrencia dentro de un año, después de la cicatrización de la úlcera, casi el 60% en 3 años y el 65% en 5 años.

Los diabéticos con una úlcera en el pie requerirán una amputación en el 14-20% de las ocasiones, siendo la úlcera del pie la precursora de más del 85% de las amputaciones de las extremidades inferiores en estos pacientes.

Después de la amputación de una extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera y/o la amputación contralateral a los 2-5 años es del 50%.

El riesgo de muerte a los 5 años para un paciente con una úlcera de pie diabético es 2,5 veces más alto, que el riesgo para un paciente con diabetes que no tiene una úlcera en el pie <sup>176</sup>.

Anteriormente se creía que la neuropatía, enfermedad vascular y la infección fueron las principales causas de la ulceración <sup>181</sup>; ahora se reconoce que la infección se produce como consecuencia de la ulceración, y no es una causa de la misma.

Las causas determinantes de la ulceración son la neuropatía diabética y la enfermedad

vascular periférica.

La etiopatogenia de la ulceración, se refleja en la figura 3.

La isquemia periférica es un componente causal en la génesis de la ulceración en el 35% de los casos <sup>182</sup>

La identificación y el tratamiento temprano de los pacientes con diabetes, y de los pies en riesgo de úlceras, puede retrasar o prevenir las evoluciones adversas y las amputaciones <sup>183</sup>.

El riesgo de úlceras o amputaciones aumenta en personas con los siguientes factores de riesgo:

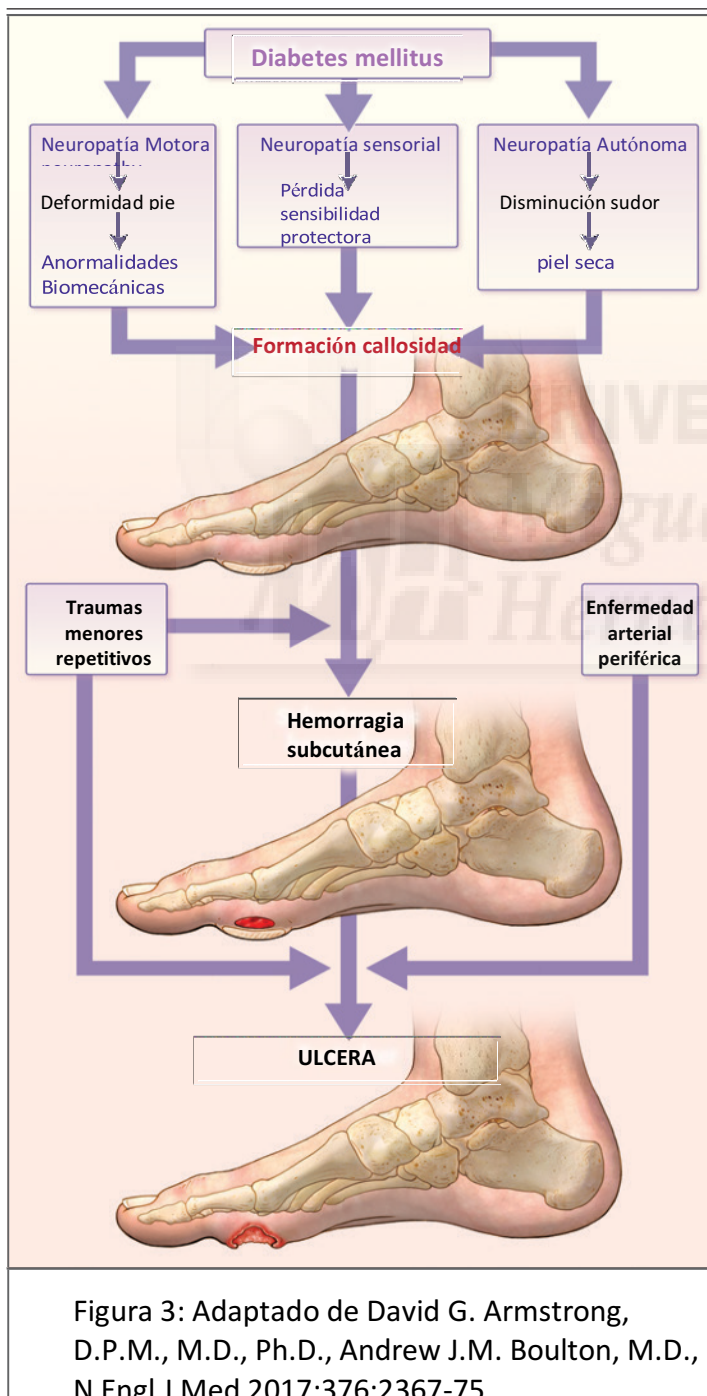


Figura 3: Adaptado de David G. Armstrong, D.P.M., M.D., Ph.D., Andrew J.M. Boulton, M.D., N Engl J Med 2017;376:2367-75.

- Mal control de la glucemia
- Neuropatía periférica con PSP
- Tabaquismo
- Deformidades en los pies
- Callosidades preulcerativas
- Enfermedad arterial periférica
- Antecedentes de úlceras en los pies
- Amputación
- Deterioro visual
- Nefropatía diabética (especialmente pacientes en diálisis)

En cuanto al manejo de los pacientes con riesgo alto o pie ulcerado, se ha demostrado que la creación de unidades multidisciplinarias consigue reducciones en la incidencia de amputaciones mayores en torno al 70-80%.

Con terapia apropiada: desbridamiento quirúrgico, descarga de presión, atención a la infección y, si es necesario, reconstrucción vascular las úlceras en los pies sanan en muchos pacientes y se evita la necesidad de amputación.

Sobre la base de los datos de los resultados en hospitales de tercer nivel en Europa, un 77% de las úlceras de pie diabético se curan en un año. Una atención primaria empoderada también es capaz de obtener curaciones.

Los factores asociados con la mala cicatrización incluyen la enfermedad avanzada de órganos finales (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica o enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal) y la incapacidad de caminar independientemente.<sup>183</sup>

#### Evaluación de la pérdida de sensibilidad protectora

Al menos una vez por año, todos los adultos con diabetes deben someterse a una evaluación exhaustiva de los pies. Los exámenes más detallados de los pies pueden realizarse con más frecuencia en pacientes con antecedentes de úlceras o amputaciones, deformidades o insensibilidad en los pies y EAP<sup>184</sup>.

Las inspecciones deben efectuarse en cada consulta en todos los pacientes con diabetes. Para evaluar el riesgo, los médicos deben averiguar antecedentes de úlceras o



amputaciones en los pies, síntomas neuropáticos y vasculares periféricos, alteraciones visuales, nefropatía, consumo de tabaco y prácticas de atención de los pies.

Se debe realizar una inspección general de la integridad de la piel y de cualquier deformidad musculoesquelética.

La evaluación vascular debe incluir inspección y palpación de los pulsos pedales.

El examen neurológico realizado como parte del examen de los pies está destinado a identificar PSP y no neuropatía temprana. El monofilamento de 10 g es el estudio más útil para diagnosticar PSP. En forma ideal, este estudio se debe realizar junto con al menos una evaluación más (sensación de pinchazo, sensación de temperatura o de vibración usando un diapason de 128 Hz o reflejos aquíleos).

Una sensación de monofilamento ausente sugiere PSP.

#### Evaluación de enfermedad arterial periférica

En las pruebas iniciales para detectar la EAP se deben incluir los antecedentes de menor velocidad al caminar, fatiga en las piernas, claudicación y una evaluación del pulso de los pies. Realizar un índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con enfermedad vascular periférica asintomática (Recomendación grado C). La ADA recomienda realizar el ITB en pacientes mayores de 50 años y en pacientes menores de esa edad que tenga algún factor de riesgo (hábito tabáquico, hipertensión, dislipemia, o duración de la diabetes de más de 10 años).

#### Educación de los pacientes

A todos los pacientes con diabetes, y particularmente a aquellos con alto riesgo de sufrir problemas en los pies (antecedentes de úlceras o amputaciones, deformidad, PSP o EAP) y a sus familias, se les debe proporcionar educación general acerca de los factores de riesgo y el control adecuado <sup>185</sup>. Los pacientes con riesgo deben comprender las implicaciones de las deformidades en los pies, la PSP y la EAP; el cuidado adecuado de los pies, incluidas las uñas y la piel; y la importancia de controlar los pies diariamente. Los pacientes con PSP deben recibir instrucción para utilizar otras modalidades sensoriales (palpación o inspección visual usando un espejo irrompible) de modo de detectar de forma temprana cualquier problema en los pies.

También se debe conversar sobre la selección del calzado adecuado y del tipo de calzado que se utiliza en la casa. Se debe evaluar que hayan comprendido estas cuestiones y que estén capacitados para llevar a cabo en forma correcta la vigilancia y el cuidado de los

pies. Quienes tengan problemas de visión, limitaciones físicas que impidan la movilidad o problemas cognoscitivos, que dificulten su capacidad para evaluar la condición de los pies y tomar las medidas adecuadas, necesitarán que otra persona, que puede ser un familiar, los ayude con estos cuidados.

### Tratamiento

Las personas con neuropatía o signos de aumento de la presión plantar (p. ej., eritema, calentamiento o callos) pueden tratarse adecuadamente con zapatos bien ajustados o calzado deportivo, a fin que amortigüen la carga de los pies y se redistribuya la presión. Las personas con deformidades óseas (dedos en martillo, extremos prominentes de los metatarsos o juanetes) pueden necesitar calzado muy amplio o profundo. Aquellos con deformidades óseas, como pie de Charcot, para los cuales no sirven los zapatos terapéuticos comerciales, pueden necesitar calzado hecho a medida. Se debe tener especial consideración y realizar una serie de estudios exhaustivos, a los pacientes con neuropatía que presenten de forma aguda, un pie o tobillo rojo, caliente e inflamado, y debiéndose descartar neuroartropatía de Charcot.

El diagnóstico y el tratamiento temprano de la neuroartropatía de Charcot, es la mejor manera para prevenir deformidades que aumentan el riesgo de ulceración y amputación. En general no se recomienda la prescripción sistemática de calzado terapéutico. Sin embargo, se debe proporcionar información adecuada a los pacientes para ayudarlos a elegir el calzado adecuado.

Las recomendaciones generales para el calzado incluyen una caja ancha y cuadrada, cordones con tres o cuatro ojales por lado, lengüeta acolchada, materiales ligeros de alta calidad y el tamaño suficiente como para acomodar una plantilla acolchada.

El uso de calzado terapéutico confeccionado a medida ayuda a reducir el riesgo de futuras úlceras en los pies en los pacientes con alto riesgo<sup>185</sup>.

La mayoría de las infecciones del pie diabético son polimicrobianas, con cocos aerobios grampositivos, los estafilococos y los estreptococos son los microorganismos causales más frecuentes. Las heridas sin signos de infección del tejido blando o el hueso no requieren tratamiento con antibióticos.

El tratamiento antibiótico empírico se puede dirigir específicamente a los cocos grampositivos en muchos pacientes con infecciones agudas, pero aquellos con riesgo de infección con patógenos resistentes a los antibióticos o con infecciones crónicas

previamente tratadas o graves, requieren regímenes con un espectro más amplio y se los debe derivar a centros de atención especializada <sup>186</sup>.

El tratamiento de las úlceras y de las heridas puede requerir la asistencia de un podólogo, un cirujano ortopédico o vascular, o un especialista en rehabilitación con experiencia en tratar a pacientes con diabetes <sup>186</sup>.

### **1.9. Nefropatía diabética.**

La diabetes mellitus se asocia con complicaciones microvasculares y macrovasculares, incluyendo nefropatía diabética (ND), una causa primaria de enfermedad renal terminal (ERT). La ND se produce tanto de DM1 como en DM2 y en otras formas de DM secundarias, (por ejemplo, después de pancreatitis o pancreatectomía), cuando la duración de la diabetes es lo suficientemente larga y el nivel de glucemia lo suficientemente alto como para dar lugar a complicaciones.

En general, la ND se desarrolla tras diez años de evolución de una DM2, en un DM1 al menos después de cinco años, pero puede estar presente en el momento del diagnóstico de DM2.

#### **1.9.1 Definición**

La ND se puede definir por cambios en la estructura y funcionamiento del riñón secundarios a la hiperglucemia. Estos cambios estructurales incluyen expansión del mesangio <sup>187</sup>, el engrosamiento de la membrana basal glomerular, la lesión de podocitos <sup>188</sup> y en última instancia la esclerosis <sup>189</sup>.

Factores de riesgo asociados con ND incluyen antecedentes familiares de diabetes, factores raciales (raza negra, o ser mejicano o indios Pima), presiones arteriales sistémicas elevadas, evidencia de hiperfiltración temprana, mal control glucémico, fumar, y posiblemente, el uso de anticonceptivos orales; la obesidad y la edad avanzada también pueden ser factores de riesgo. Ahora bien, ningún factor individualmente es predictivo en el paciente individual, para desarrollo de ND.

## 1.9.2 Manifestaciones clínicas de la Nefropatía diabética

Las principales manifestaciones clínicas son la albuminuria, hematuria (menos frecuente) y en algunos pacientes, la progresiva pérdida de la función renal, que puede ser prevenida o retrasada su evolución, con un manejo terapéutico óptimo.

### 1.9.2.1 La albuminuria:

En condiciones normales, un individuo sano elimina por la orina entre 40-80 mg de proteínas/día, de los cuales aproximadamente 10-15 mg corresponden a albúmina y el resto está formado por la proteína de Tamm-Horsfall <sup>190</sup> y por pequeñas cantidades de proteínas de bajo peso molecular.

La albúmina es la proteína en orina predominante en la enfermedad renal crónica (ECR) secundaria a DM, enfermedad glomerular o hipertensión arterial, causas mayoritarias de ERC en el adulto. Su presencia se debe a una alteración en el proceso de filtración, bien por daño estructural o bien por una alteración en las cargas eléctricas de la membrana basal del glomérulo.

La tasa *normal* de excreción de albúmina (en orina de 24 horas) es menor de 30 mg/día o un valor, en orina minutada < 20 mcg / min. o un valor < 30 mg/g del cociente albumina creatinina (CAC) en una orina aislada.

Se denomina *albuminuria moderadamente aumentada* (AMA), anteriormente denominada "microalbuminuria" a una tasa de albuminuria (en orina de 24 horas) entre 30 y 300 mg/día, o un valor de 20 a 200 mcg/min en orina minutada <sup>191</sup>, o un valor de CAC en orina aislada de 30-300 mg/g. (en unidades del Sistema Internacional 3,4 a 34 mg/mmol de creatinina).

La excreción de albúmina por encima de 300 mg/día, (34 mg/mmol en el Sistema Internacional), o 200 mcg/min en orina minutada, o CAC > 300 mg/g se define como *albuminuria severamente aumentada* (ASA) o *proteinuria franca*, anteriormente denominada "macroalbuminuria".

Establecer el diagnóstico de aumento de albuminuria requiere la demostración de una elevación en la excreción de albúmina persistente; durante un período de tres a seis meses. Se requiere que al menos dos de tres muestras estén dentro del rango de AMA o de ASA durante ese periodo <sup>192</sup>.

La fiebre, el ejercicio intenso, la insuficiencia cardíaca, las infecciones y el mal control glucémico son algunos de los factores que pueden causar un aumento transitorio de la albuminuria moderada <sup>193</sup>.

El aumento de la excreción urinaria de proteínas, puede ser una manifestación clínica temprana de la ND <sup>194</sup>. Se recomienda el uso del cociente albúmina creatinina (CAC) como primera opción para todos los pacientes diabéticos.

Se recomienda una evaluación anual de la albuminuria. Sin embargo, una vez que un paciente con diabetes está tomando un fármaco bloqueador del sistema renina angiotensina, el seguimiento anual continuado de CAC es incierto, pero es prudente seguir realizándolo (ver apartado tratamiento de la ND).

La AMA en un paciente con DM2, deben ser atribuidas a la diabetes si la retinopatía diabética está presente, o en los casos en los que el paciente progresa a ASA <sup>195</sup>.

Por otro lado, la falta de retinopatía no excluye la nefropatía diabética; sirva como ejemplo el estudio de Parving, donde la retinopatía diabética estaba ausente en 12 de 27 pacientes (44%), con nefropatía diabética confirmada por biopsia <sup>196</sup>.

Ahora bien, el riesgo de desarrollar nefropatía diabética está probablemente relacionado con las tasas de excreción de albúmina en todos los niveles, siendo mayor cuanto mayor es esta. Unos niveles altos predicen un alto riesgo de nefropatía futura. El inicio de ASA es, en ausencia de una terapia eficaz, a menudo seguido por una disminución lenta y progresiva en la tasa de filtración glomerular (TFG) y, con tiempo suficiente, la enfermedad renal pasar a enfermedad renal terminal.

La albuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular, la AMA, puede estar presente en el debut de diabetes y refleja enfermedad cardiovascular subyacente <sup>197</sup>.

#### **1.9.2.1.1 Elección de método de detección de la albuminuria.**

Medir el CAC en una muestra de orina, a cualquier hora, es la estrategia de cribado preferido para el diagnóstico de albuminuria en todos los pacientes diabéticos <sup>201</sup>.

Los valores patológicos de CAC, que muestran un mayor consenso internacional, son: CAC >2,5 mg/mmol o >17 mg/g en hombres y > 3,5 mg/mmol o >25 mg/g en mujeres, aunque algunas Sociedades recomiendan el uso de un único criterio de decisión que concretan en CAC > 30mg/g. (ver Tabla 12).

Si se observa un resultado anormal (CAC > 30 mg/g), en un paciente que previamente ha tenido valores normales, la prueba debe repetirse dos veces más durante un período de tres a seis meses, para confirmar que la excreción de albúmina, es persistentemente elevada, a fin de evitar falsos positivos <sup>192</sup>.

La prueba de la relación de albúmina - creatinina de la orina (CAC) da un resultado cuantitativo que se correlaciona con los valores de excreción de albumina en orina de 24 horas, sobre una amplia gama de valores de excreción de proteínas, el CAC es simple de realizar y barato, y los valores de repetición se pueden obtener fácilmente.

<b>Tabla 12. Valores de CAC en orina aleatoria según las distintas sociedades</b>					
	<b>SING</b> <sup>198</sup>	<b>CARI</b> <sup>199</sup>	<b>KDOKI</b> <sup>200</sup>	<b>ADA</b> <sup>201</sup>	<b>SEN-semFYC</b> <sup>202</sup>
<b>Normal</b>	H <2,5 mg/mmol  M <3,5 mg/mmol	H < 17 mg/g (<1,9 mg/mmol)  M 25 mg/g (<2,8 mg/mmol)	H < 17 mg/g  M < 25 mg/g	< 30 mg/g	< 30 mg/g
<b>AMA</b>	H 2,5-30 mg/mmol  M 3,5-30 mg/mmol	H > 17 mg/g (>1,9 mg/mmol)  M >25 mg/g (>2,8 mg/mmol)	H 17-250 mg/g  M 25-355mg/g	30-300 mg/g	20-299mg/g
<b>ASA</b>	> 30 mg/mmol	H > 250 mg/g (>28mg/mmol)  M > 355mg/g (>40mg/mmol)	H > 250 mg/g  M > 355 mg/g	> 300mg/g	> 300mg/g
H: hombre, M: mujer. SING :Scottish Intercollegiate Guidelines. CARI: Cari Urine Protein As Diagnosis Test Guidelines. KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. ADA American Diabetes Association. SEN: Sociedad Española Nefrología. semFYC: Sociedad Española Medicina Familiar y Comunitaria					

Aunque la recogida de orina de 24 horas era el estándar de oro, para la detección de AMA <sup>203</sup>, a día de hoy es mejor realizar una recolección de orina cronometrada o mejor

aún el CAC, en una muestra de la mañana, para minimizar los cambios en el volumen de orina que se producen durante el día.

Sin embargo, si no se dispone de análisis de relación albúmina creatinina, pueden utilizarse las tiras reactivas para orina desarrolladas para detectar la anteriormente denominada MAU. Los resultados positivos de las tiras reactivas deben confirmarse por métodos específicos.

Sin embargo, cuando se evalúa la excreción albuminúrica, no se recomienda el uso de tiras medidoras por ser un marcador relativamente insensible para los incrementos iniciales de la excreción de proteínas, no llegando a ser positiva hasta que la excreción de proteínas exceda de 300 a 500 mg, y por la gran variabilidad entre ellas.

Recientemente se dispone de tiras que permiten dar un valor de CAC (MICROALBUPHAN® LAURA), que pueden ser útiles en caso de no poder acceder a determinación de CAC en laboratorio.

El CAC de una primera muestra de orina de la mañana proporciona el mejor valor predictivo para la progresión de la enfermedad renal <sup>204</sup>.

Esto se demostró en un subanálisis del ensayo RENAAL en el que se compararon los métodos de estimar la excreción de proteínas en términos de su capacidad para predecir los resultados renales, incluyendo el tiempo de duplicación de la creatinina sérica o enfermedad renal en etapa terminal. En comparación con la excreción de la albúmina urinaria en orina de 24 horas, y con la excreción urinaria de albúmina de primera micción, el CAC matinal demostró la asociación más fuerte (3,23) con el riesgo de eventos renales <sup>205</sup>.

Hay varias cuestiones importantes, que deben ser considerados para maximizar la fiabilidad del resultado obtenido de la orina con el cociente albúmina-creatinina.

El *momento óptimo* para medir la proporción albúmina-creatinina en orina es incierto. Los mejores datos provienen de informes que evaluaron principalmente pacientes sin diabetes. En un estudio de 1983, la mejor correlación con una recolección de orina de 24 horas se produjo, con muestras obtenidas después de la primera micción de la mañana y antes de la hora de acostarse <sup>206</sup>.

Por el contrario, un estudio posterior y más grande encontró la mejor correlación con la primera orina de la mañana <sup>204</sup>.

Para la repetición de las mediciones, es preferible obtener las muestras aproximadamente a la misma hora del día.

El ejercicio vigoroso <sup>207</sup>, puede causar un aumento transitorio en la excreción de albúmina, por ello los pacientes deben abstenerse de ejercicio vigoroso en las 24 horas anteriores a la prueba.

La excreción de albúmina será *subestimada* en un hombre musculado con una alta tasa de excreción de creatinina y *sobreestimado* en un paciente caquético en los que la masa muscular y la excreción de creatinina se reducen notablemente. La proporción también varía con el género <sup>208</sup> y con la raza.

### **1.9.2.2 La hematuria**

El sedimento de la orina en la ND es generalmente poco llamativo, pero hematuria microscópica puede ocurrir en cualquier forma de enfermedad glomerular, (como por ejemplo nefropatía membranosa). Esta es una cuestión importante en la ND, ya que la enfermedad renal no diabética, se observa ocasionalmente en pacientes con diabetes, y puede coexistir con la ND.

La prevalencia de la hematuria en pacientes con ND, nos lleva a la cuestión, si esta se debe a la misma u a otro proceso concomitante <sup>209</sup>. En un informe de Japón de 154 pacientes con diabetes mellitus, se observó hematuria glomerular en 26 (17 %), 10 de los cuales tenían nefropatía por IgA y uno de los cuales tenían nefropatía membranosa <sup>210</sup>, los restantes 15 pacientes con hematuria, en comparación con los 128 pacientes sin hematuria, presentaron ND más grave, en la biopsia renal manifestada por lesiones glomerulares difusas avanzadas y por lesiones intersticiales, y por una concentración significativamente mayor de creatinina sérica. Cilindros de glóbulos rojos también se han descrito en pacientes con ND <sup>211</sup>.

La biopsia renal de estos pacientes, incluyendo inmunofluorescencia y microscopía electrónica, reveló glomerulonefritis en tres (postinfecciosas en dos y nefropatía por IgA en una). Los otros cinco pacientes sólo tenían ND.

Otras causas de enfermedad renal crónica deben considerarse cuando haya hallazgos que no son característicos de la ND, a saber:

- Una tasa de filtración glomerular que baja rápidamente.
- Aumento rápido de la excreción proteica o inicio agudo del síndrome nefrótico.



- Hipertensión refractaria.
- Sedimento anormal de orina (por ejemplo, hematuria, ya comentado)
- Signos y o síntomas de otra enfermedad sistémica.
- Más de un 30 % de reducción de la TFG respecto a los valores basales después del inicio de la terapia con un IECA o ARA II.

### **1.9.3 Epidemiología de la Nefropatía diabética.**

Disponemos en la literatura de datos relativos a la epidemiología de la enfermedad renal, que pueden estar a día de hoy obsoletos , o más bien inexactos , generados en un periodo de tiempo, dónde el tratamiento no era el que actualmente reciben los pacientes diabéticos , como son el control estricto de la glucemia; el tratamiento en cierto modo intenso de la presión arterial; el control de los lípidos; así como el beneficio específico de fármacos, como los IECAs o ARA II, de las estatinas e inhibidores de cotrasportador sodio glucosa tipo 2 (ISGLT2) <sup>212</sup>.

El 20-30% de los DM2 padecen albuminuria moderadamente aumentada (AMA), a los 15 años del inicio de la enfermedad <sup>213</sup>.

En DM2, en el UKPDS 64, la prevalencia de AMA, 10 años después del diagnóstico, era del 24.9% <sup>214</sup>.

En una revisión sistemática de 28 estudios en la DM2 (10,298 pacientes), la prevalencia de AMA fue del 26 % con una duración media de la diabetes de 10 años <sup>215-216</sup>.

La prevalencia fue similar 27 % tras ocho años de evolución en el estudio ADVANCE, publicado después de la revisión sistemática.

La prevalencia de AMA en pacientes con DM2 varía con el origen étnico, en un estudio transversal internacional de más de 24.000 pacientes con DM2 sin albuminuria conocida <sup>217</sup>, con una duración media de la diabetes de casi ocho años, la tasa de AMA fue significativamente mayor en los asiáticos y los hispanos (43%) frente a blancos (33 %). También hay diferencias raciales y étnicas en la tasa de progresión al ASA.

Algunos pacientes con DM2 en el momento del diagnóstico ya tienen AMA en el Prospective Diabetes Study (UKPDS) la tenían el 6,5% y ASA el 0,7% <sup>214</sup>. La tasa anual de progresión de normoalbuminuria a AMA fue de 2,0%.

La tasa de AMA en el momento del diagnóstico de la DM2, se influencia también por la edad que tengan los pacientes, es mayor en los pacientes de más edad, como se vio en

un estudio transversal de adultos mayores en Finlandia <sup>218</sup>. La AMA estaba presente en el 44 % y la hipertensión en el 68 % en los pacientes que desarrollaron diabetes frente a los sujetos sin diabetes (30 y 54%, respectivamente).

Hay al menos dos posibles explicaciones para la presencia de AMA en el momento del diagnóstico de la DM2: los pacientes tenían diabetes previamente no diagnosticada o alguna otra enfermedad (por ejemplo, nefroesclerosis benigna) subsidiaria de producir AMA.

La prevalencia de ASA, en el UKPDS, fue de 5,3% a los 10 años después del diagnóstico, en comparación con 24.9% de AMA <sup>214</sup>.

La tasa de progresión en la albuminuria de moderado a severo fue de 2,8 % por año, que es similar a la tasa de 20 a 40 % dentro de un período de 10 años observado en otros estudios de pacientes <sup>219</sup>.

Otros factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la albuminuria son, partir de altos niveles basales de albuminuria, tener peor control glucémico, presión arterial alta y el tabaquismo

El incremento severo de la albuminuria en pacientes con DM2 se asocia típicamente a una reducción progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG).

En algunos pacientes con aumento moderado de la albuminuria y DM2 puede haber regresión a normoalbuminuria. En un estudio de 216 pacientes japoneses con DM2 y AMA <sup>220</sup>, tras seis años, la regresión se produjo en el 51 %, mientras que la progresión a ASA se produjo en el 28 %; los factores que se asociaron de forma independiente con la remisión son: una corta duración de AMA, HbA1c < 7 % y presión arterial sistólica < de 129 mmHg, y uso de fármacos con bloqueo del sistema renina angiotensina. Esta misma corte de pacientes, en un seguimiento posterior a los ocho años, la remisión de AMA o una reducción del 50 % en la excreción de albúmina, en comparación con la ausencia de reducción, se asoció con reducciones significativas (riesgo ajustado 0,41) en muerte, hospitalización por eventos renales y cardiovasculares y en la TFG <sup>221</sup>.

Protección renal con remisión de AMA, y < TFG se observó en otro estudio en el que la terapia antihipertensiva y el mejor control de la glucemia fueron predictores independientes de remisión <sup>222</sup>.

La regresión a normoalbuminuria desde la AMA en la excelente revisión sistemática de Newman <sup>223</sup>, fue menor del 18%. en esta misma revisión, el RR de mortalidad por todas

las causas, para los pacientes con AMA fue de 1,9 (IC del 95%: 1,7-2,1) en comparación con los pacientes normoalbuminúricos; RR significativos similares (2,0 y 2,3) se observaron para la mortalidad enfermedades del corazón cardiovascular y coronaria.

#### **1.9.4 Etiopatogenia y fisiopatología de la Nefropatía diabética**

La fisiopatología de la ND es multifactorial y compleja; en gran parte permanece desconocida. El hecho de que gran parte de los pacientes con diabetes no desarrollen nefropatía progresiva, pese a mantener un control glucémico inadecuado durante varios años, no ha sido aclarado.

##### **1.9.4.1 La hiperglucemia como factor determinante de la Nefropatía diabética.**

Para el desarrollo de la ND es necesario que la hiperglucemia crónica se mantenga, así un mal control glucémico, constituye un predictor independiente del desarrollo y progresión de la enfermedad renal asociada a la diabetes, así como de otras complicaciones de la enfermedad <sup>224</sup>.

La toxicidad de la glucosa produce expansión del mesangio. La hiperglucemia estimula la producción de matriz celular mesangial y la apoptosis celular mesangial, al estar la célula sobrecargada de glucosa <sup>225-226</sup>.

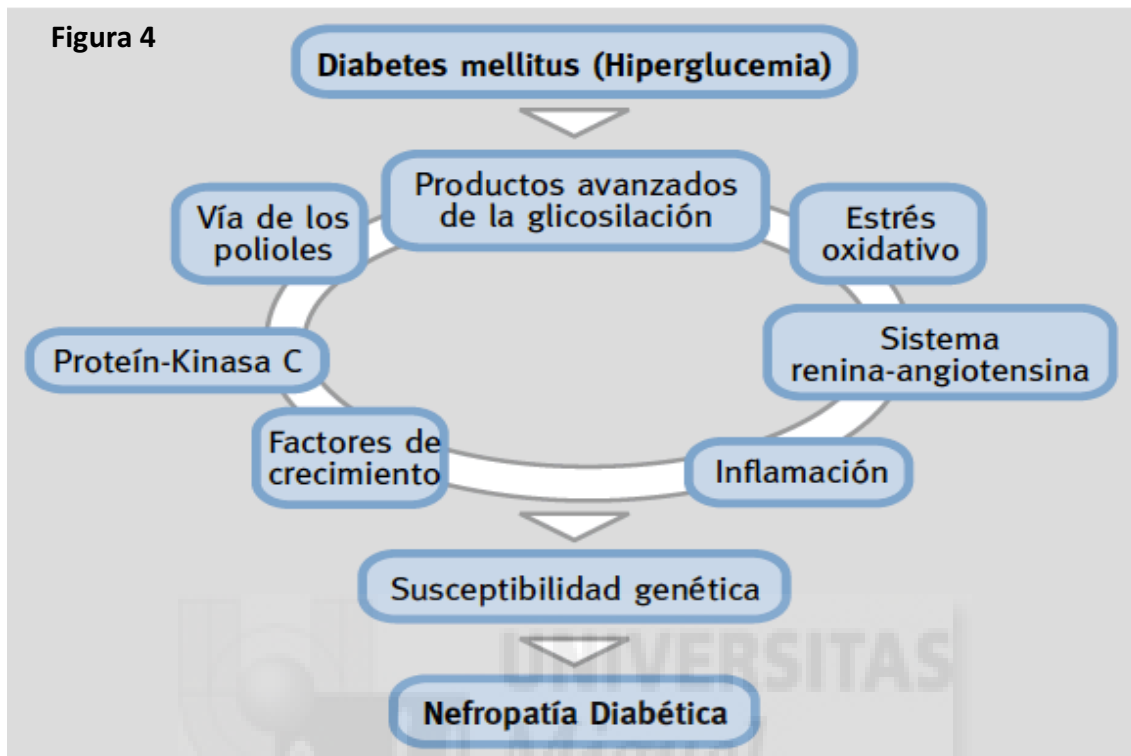
Las concentraciones elevadas de glucosa causan glicación no enzimática de proteínas, que da lugar a los productos avanzados de la glicosilación (conocidos por las siglas en inglés AGEs), que además de producir alteraciones estructurales de las matrices proteicas y dificultar su metabolismo, interactúan con receptores específicos de AGE (RAGE), que a su vez estimulan mecanismos de inflamación y oxidación <sup>227</sup>.

##### *Vía de los polioles.*

Otro de los mecanismos invocados para la glucotoxicidad es la activación de la aldosa-reductasa (AR) y de la vía de los polioles, (Figura 4) que pueden modificar la osmolaridad intracelular y causar estrés oxidativo.

La AR es la primera enzima de la vía de los polioles, encargada de catalizar la reducción de una amplia variedad de compuestos carbonilo, incluyendo las hexosas. Se localiza a nivel citosólico y está presente en diferentes órganos y tejidos; así, la encontramos en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), en el riñón (podocitos, células

mesangiales, epitelio tubular), y en los nervios periféricos (axones y células de Schwann)<sup>228</sup>. Curiosamente los tres sistemas afectados por las complicaciones micro-angiopáticas de la DM.



Esta enzima tiene muy baja afinidad por la glucosa, de forma que esta vía de metabolismo se encuentra usualmente inactiva, con una muy baja producción de sorbitol. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia, y al aumentar la glucosa intracelular, se activa la AR, con la producción creciente de sorbitol, lo que conlleva la consiguiente disminución de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), iniciándose su propio proceso metabólico interfiriendo con la vía glicolítica normal.

Así, en situación de hiperglucemia, el metabolismo de glucosa por esta vía es aproximadamente de un tercio del total.

Posteriormente, el sorbitol, por acción de la sorbitol-deshidrogenasa, es metabolizado a fructosa.

En todo este proceso tienen lugar cuatro fenómenos:

- Producción de sorbitol.
- Producción de fructosa.
- Disminución del NADPH.
- Aumento del nicotinamida adenín dinucleótido reducido (NADH).

El sorbitol, al no difundir fácilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento de la presión osmótica intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular, aunque este mecanismo está lejos de dar lugar a una alteración osmótica definitiva.

Para explicar parte del daño que se produce se sugiere que la oxidación del sorbitol aumenta la relación NADH/NAD<sup>+</sup>, inhibiendo la actividad de la dehidrogenasa gliceraldehído trifosfato (GADPH) y aumentando la concentración de triosafosfato.

Al elevarse las concentraciones de este compuesto se incrementa la formación de metilglioxal, un precursor de los AGEs, y de diacilglicerol (DAG), que activa la proteína-quinasa C<sup>229-230</sup>.

#### *La proteína- quinasa C*

La proteína quinasa C (PKC) es una enzima de la familia de las serina-treonina kinasas, que comprenden 15 isoformas, que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares, y cuya consecuencia es la regulación de diversas funciones vasculares, que incluyen la contractilidad, el flujo, la proliferación celular y la permeabilidad vascular.

La isoforma PKC-β<sub>2</sub>, en presencia de hiperglucemia, aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón produciendo por medio de la actividad de la vía glucolítica una hiperproducción de diacilglicerol (DAG). Este aumento en la síntesis de DAG, a partir de hiperglucemia, ocurre gracias a la activación de la vía de las pentosas y a una mayor oferta de dihidroxiacetofosfato (DHAP).

La PKC-β<sub>2</sub>, a su vez, activa la fosfolipasa A<sub>2</sub>, aumentando así la producción de prostaglandina PGE<sub>2</sub> y de Tromboxano-A<sub>2</sub>, los cuales modifican la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, cambios importantes en la génesis del daño renal presente en el diabético.

El estrés mecánico inducido por la hipertensión intraglomerular también induce la hiperproducción local de PKC-β<sub>2</sub>. Este mediador estimula la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), que está implicado en la producción de fibronectina e inducción de glomeruloesclerosis<sup>230</sup>.

A pesar de que la PKC es un elemento clave en la génesis del daño celular en la diabetes, y de que en modelos animales su inhibición se asocia a efectos beneficiosos a nivel renal,

estudios clínicos no han demostrado de forma consistente la eficacia de esta estrategia en el tratamiento de la nefropatía diabética.

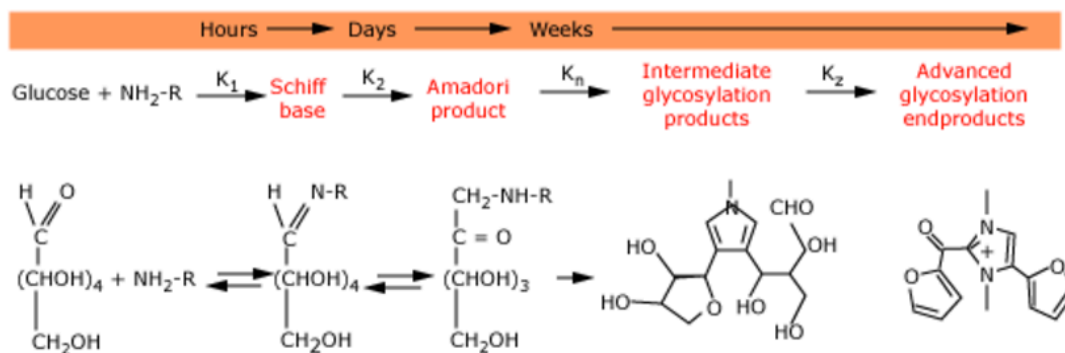
Un último mecanismo de la glucotoxicidad es la sobreexpresión de heparanasa, que puede contribuir con una disminución en el heparan-sulfato de la superficie celular, a aumentar la permeabilidad a la albúmina en la membrana basal glomerular<sup>231-232</sup>

*Productos avanzados de la glicosilación:*

La glicosilación avanzada es el proceso no enzimático, por el cual se produce la unión de azúcares reductores como la glucosa, a diferentes moléculas como las proteínas. Este proceso tiene lugar en etapas sucesivas, las primeras son rápidas y reversibles, mientras que las finales son lentas e irreversibles:

- 1) La asociación del azúcar con la proteína, que resulta de la adición del grupo carbonilo del azúcar al grupo amino de la proteína, formando la denominada base de Schiff, estable por un corto tiempo.
- 2) Reordenamiento de los enlaces químicos, dando lugar a un producto más estable denominado genéricamente producto de Amadori.
- 3) El compuesto de Amadori sufre una serie de transformaciones que conducen a la formación de los AGEs (Ver Figura 5).

Figura 5 Representación esquemática de la formación de productos finales de glicosilación avanzada en presencia de hiperglucemia persistente.



Adaptado de: Bucala R, Vlassara H, Cerami A. avanzada productos finales glicosilados: papel en la enfermedad vascular diabética y no diabética<sup>233</sup>.

Los AGEs se han relacionados con diferentes efectos a nivel renal, como la modificación de componentes estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular.

Además, se han descrito receptores para estas moléculas (RAGE) que se expresan en diferentes localizaciones renales, incluyendo podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.

La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsiguiente generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFkB), la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) o las interleucinas (IL) 1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- $\beta$  o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), elementos todos ellos que han sido relacionados con la patogenia del desarrollo y progresión de la ND<sup>234</sup>.

Parte de los efectos renoprotectores no hemodinámicos, derivados del uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), pueden estar en relación con la inhibición de la formación de AGEs<sup>235</sup>.

#### *Estrés oxidativo*

La alta actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de moléculas oxidantes, entre las que destacan las ROS, (como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido). Para su eliminación, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante formado por elementos enzimáticos (superóxido dismutasa, glutatión-peroxidasa, catalasa.) y no enzimáticos (glutatión, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol.). El estrés oxidativo, situación en la que existe un exceso de estas moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante, ha sido relacionado con importantes acciones deletéreas, como peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción como NFkB, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, o inducción de apoptosis<sup>236</sup>.

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo, tanto a través de vías enzimáticas como no enzimáticas. Dentro de estas últimas, se encuentran la auto-oxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, las alteraciones del metabolismo mitocondrial, habiéndose sugerido que uno de los fenómenos iniciales en el desarrollo de las complicaciones de la DM es la formación de ROS por las mitocondrias<sup>237</sup>.

Todas las estructuras renales son susceptibles de sufrir daño oxidativo. En la ND ha sido demostrada la relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo.

La intervención dirigida a reducir el estrés oxidativo ha sido postulada como una estrategia terapéutica de utilidad en la ND. Desde el punto de vista no farmacológico, la reducción de peso y la restricción de la ingesta de sodio han sido sugeridas como estrategias útiles <sup>238</sup>.

El uso de tratamientos con vitaminas E y C no han aportado resultados concluyentes, sin embargo, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, así como, las estatinas, fármacos que han sido relacionados con propiedades nefroprotectoras, asocian propiedades moduladoras sobre el estrés oxidativo. La adición de bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II, a pacientes con ERC y proteinuria tratados con IECAs, produjo un descenso de la peroxidación lipídica y de la oxidación de la albúmina urinaria <sup>239</sup>.

En relación a las estatinas, el tratamiento de pacientes DM2 hiperlipidémicos produjo, incluso antes de evidenciarse un descenso en los niveles de colesterol, una reducción en la generación de estrés oxidativo, indicando un efecto directo sobre este fenómeno <sup>239</sup>.

#### **1.9.4.2 Factores de crecimiento y daño renal asociado a la diabetes**

Las complicaciones microvasculares presentes en la diabetes, constituyen un paradigma de la acción lesiva de numerosas citoquinas inflamatorias, ya comentadas anteriormente y de factores de crecimiento <sup>240</sup>, estos factores de crecimiento pueden estar implicados en la acumulación de la matriz en la ND <sup>241</sup>.

La hiperglucemia, y diversos elementos que participan en la patogenia de la DM, como AGEs, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), la IL-1 y la IL-6, representan un estímulo para la producción de este factor, el cual estimula el aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y con ello, un aumento de la permeabilidad vascular y una alteración de la célula endotelial <sup>242</sup>.

El papel potencialmente patógeno de VEGF en la ND, se refuerza, por la observación de que el bloqueo de VEGF mejora la albuminuria en un modelo experimental de la ND <sup>243</sup>.

La hiperglucemia también aumenta la expresión de factor de crecimiento transformante



beta (TGF- $\beta$ ) en los glomérulos y de las proteínas de la matriz mesangial estimuladas específicamente por esta <sup>244</sup>.

Además, la diabetes se asocia con la disminución de la expresión renal de proteína morfogénica ósea-7 (BMP-7), que aparece para contrarrestar las acciones profibrogénicas de TGF- $\beta$  <sup>245</sup>.

En el caso de la DM2, la situación de hiperglucemia mantenida, junto con la hiperinsulinemia, son factores inductores de la sobreexpresión de TGF- $\beta$ , que va a iniciar los fenómenos moleculares que producirán fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis, mediante la síntesis de procolágeno y colágeno, la generación de matriz extracelular-intersticial, así como la inhibición de la degradación del colágeno por medio de la activación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Las glitazonas y el losartan producen una reducción de la sobreexpresión tisular de TGF- $\beta$ , lo que supone mecanismos de renoprotección adicionales <sup>246</sup>.

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), se identificó por primera vez en células mesangiales expuestas a la hiperglucemia, también se ha demostrado su sobreexpresión en los podocitos, en pacientes diabéticos, produce daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto <sup>247</sup>.

Junto con la hiperglucemia, el gran agresor renal en la diabetes es la hipertensión arterial que produce aumento de la presión intraglomerular.

La hiperglucemia produce vasodilatación de las arteriolas aferentes, lo que tiende a aumentar la presión intraglomerular incluso en DM normotensos. Al ser los glomérulos estructuras elásticas y aumentar la presión, sus componentes estructurales se distienden, lo que activa diversos mecanismos patogénicos, como la activación de los receptores AT-1 de angiotensina II.

Finalmente, la proteinuria, que aparece como consecuencia de los cambios iniciales de la ND, se comporta no sólo como un simple marcador, sino como un motor acelerador del proceso de deterioro renal. La sobrecarga de proteínas en el filtrado glomerular obliga a una intensa reabsorción tubular, desencadenando la liberación de citocinas inflamatorias, quimiotácticas y vasoactivas, que a su vez inducen lesiones túbulo-intersticiales, contribuyendo al establecimiento de ERC progresiva.

#### **1.9.4.3 Sistema renina angiotensina (SRA)**

El SRA es un determinante fundamental en los mecanismos que intervienen en el daño renal y vascular<sup>248</sup>. Además, este sistema controla la presión arterial (PA) y el balance hidroelectrolítico a través de acciones coordinadas sobre el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. La All, el principal efector del SRA, ejerce su efecto vasoconstrictor de manera predominante, sobre las arteriolas eferentes del glomérulo, produciendo un aumento de la presión capilar glomerular, y como consecuencia, una mayor ultrafiltración de proteínas plasmáticas que contribuyen al aumento de la proteinuria.

La All también contribuye de manera directa a la progresión de la enfermedad renal mediante efectos no hemodinámicos, ya que actúa como una verdadera citoquina favoreciendo el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis.

La síntesis y activación de los diferentes componentes del SRA, se inicia con la producción de la renina en el aparato yuxtaglomerular, molécula que actúa sobre una proteína precursora circulante, el angiotensinógeno, para producir angiotensina I (AI). Este péptido tiene poco efecto sobre la PA, y a nivel de pulmonar se convierte en All mediante la acción del enzima conversor de la angiotensina (ECA). La All actúa en el corazón y los riñones uniéndose a la proteína G, que se encuentra en los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 pone en marcha los efectos deletéreos de la All, como son la vasoconstricción y la hipertrofia vascular y cardíaca, junto a fenómenos inflamatorios, proliferativos y fibróticos.

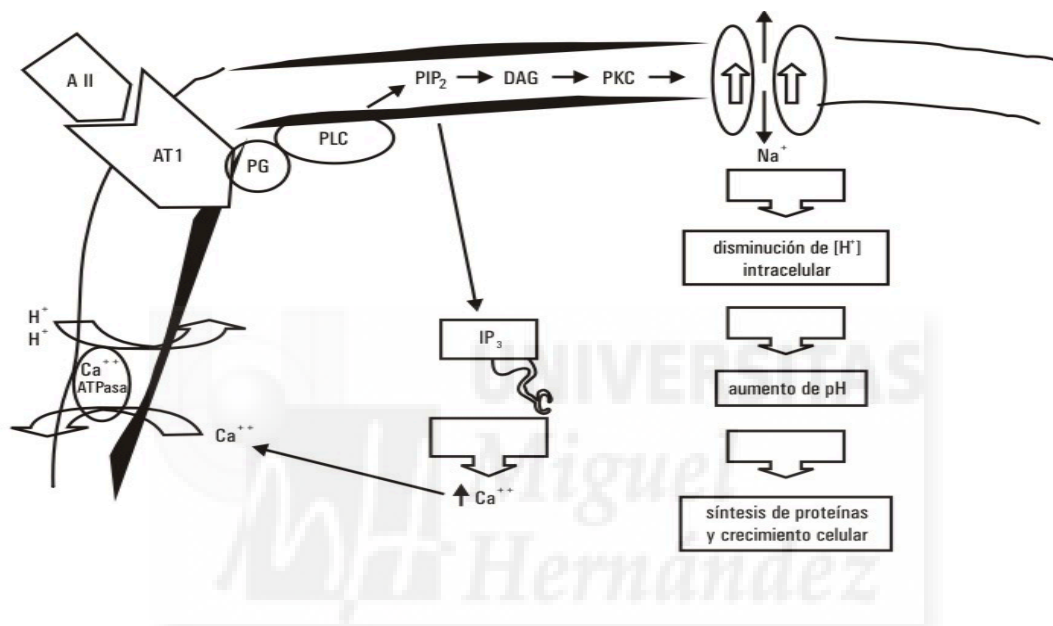
Una segunda forma de ECA (ECA-2) actúa sobre la AI produciendo la forma inactiva angiotensina 1-9, que, a su vez, mediante la acción de la ECA, se convierte en angiotensina 1-7, molécula con capacidad vasodilatadora y antiproliferativa, sobre todo en situaciones donde el SRA se encuentra más activado (ej. restricción de sodio).

La ECA-2 está presente en el tejido renal humano, pero no se conoce con exactitud su distribución tisular en las situaciones de daño renal. En estudios en biopsias renales de pacientes con diferentes tipos de enfermedad renal se observó expresión de ECA-2 en el endotelio de los capilares glomerulares y peritubulares, y se pudo comprobar como el tratamiento con IECAs no modificaba su expresión<sup>249</sup>.

La angiotensina II favorece la producción adrenal de aldosterona, que recientemente ha sido reconocida como mediador en el daño renal y cardíaco. Al igual que la All, también

contribuye a la disfunción endotelial aumentando el tamaño y rigidez de las células endoteliales, lo que podrá favorecer la pérdida de proteínas a través de las uniones intercelulares.

Finalmente, se han descrito nuevas moléculas derivadas de la AII, como la AIV, que se obtiene por la acción de angiopeptidasas, aminopeptidasas, carboxipeptidasas o endopeptidasas. Se conoce que la AIV se une de manera selectiva a su receptor (AT4) y favorece la secreción de PAI-1, aunque el papel biológico de estos nuevos péptidos es todavía incierto. (Ver Figura 6).



Mecanismo de acción de la angiotensina II, actuando sobre receptores de membrana específicos AT1 para esta. (Ver Figura 6).

La interacción de este péptido vasoactivo sobre estos receptores, desencadena la activación de la vía del fosfatidilinositol, la cual se bifurca después de la hidrólisis del fosfatidilinositol 4, 5 difosfato (PIP<sub>2</sub>), un lípido existente en la membrana, en la formación a partir de este, de 2 segundos mensajeros, el diacilglicerol (DAG) y el fosfoinositol trifosfato (IP<sub>3</sub>), cada uno de los cuales tiene mecanismos de acción diferentes en la célula, que ocasiona los incrementos del pH y de Ca<sup>++</sup> intracelulares, respectivamente.

Numerosos estudios han demostrado que los fármacos que bloquean la actividad de los componentes del SRA ejercen un efecto renoprotector sobre la enfermedad renal asociada a la diabetes (ERAD) <sup>250</sup>.

La capacidad renoprotectora de estos fármacos viene determinada tanto por su efecto

sobre las acciones hemodinámicas de la AI, como sobre aquellas que se derivan de sus efectos proinflamatorios y profibróticos, efectos que se ejercen a través del estímulo directo sobre la síntesis de mediadores inflamatorios, como la IL-6, el factor activador de plaquetas (PAF) y los derivados del ácido araquidónico y de factores de crecimiento como TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el CTGF y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF).

Desde el punto de vista hemodinámico, uno de los principales objetivos para prevenir el desarrollo y progresión de la nefropatía, así como para reducir el riesgo cardiovascular en los enfermos diabéticos, es un estricto control de la PA.

Los bloqueantes del SRA ofrecen una serie de beneficios no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, convirtiéndolos en fármacos antihipertensivos y antiproteinúricos de primera línea en el tratamiento de los enfermos con ND.

#### **1.9.4.4 Inflamación y Nefropatía diabética**

Hay evidencia sobre la estrecha interrelación entre inflamación y ND. Ha sido demostrada una asociación independiente entre proteína C reactiva (PCR) y aumento de la excreción de albúmina (EUA) en pacientes DM2. Los trabajos de Navarro <sup>240</sup>, muestran que, a las citoquinas inflamatorias como elementos determinantes del daño microvascular en la DM, y específicamente de la ND.

Las citoquinas son polipéptidos de bajo peso molecular que poseen acciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, con un importante papel inmunoregulador, pero también con significativos efectos pleiotrópicos. Estas moléculas son producidas principalmente por macrófagos, y por las propias células renales (células endoteliales, mesangiales y tubulares).

Se ha demostrado un aumento en la expresión renal de IL-1, IL-6 e IL-18 en modelos de ND. La IL-1 se relaciona con el incremento en la síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales y mesangiales, con anomalías hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares y aumento de la permeabilidad endotelial.

La IL-6 se relaciona con la producción de alteraciones en la permeabilidad endotelial, la inducción de proliferación de las células mesangiales y el incremento de la expresión de

fibronectina.

la IL-18 muestra relación con la EUA y de  $\beta$ -2 microglobulina<sup>251</sup>. Los niveles séricos elevados de IL-18 pueden ser un predictor de disfunción renal en pacientes diabéticos con normoalbuminuria<sup>252</sup>.

#### **1.9.4.5 Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$**

El TNF $\alpha$ , es una molécula con actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético, con efecto citotóxico directo sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarenal, incremento en la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo.

Esta citoquina se eleva en orina previamente a la presencia de albuminuria, y la hacen una diana terapéutica, como ejemplo con el uso de pentoxifilina un fármaco que inhibe la transcripción del gen TNF $\alpha$  y modula asimismo otras moléculas importantes dentro del proceso inflamatorio, incluyendo interferón- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6.

La administración de pentoxifilina a pacientes diabéticos ha resultado en una reducción de marcadores clínicos de daño glomerular y túbulointersticial<sup>253</sup>.

El efecto antiproteinúrico de este fármaco es similar al observado con el captopril, y además, la administración conjunta de pentoxifilina y ARA II o IECAs resulta en un efecto antiproteinúrico aditivo sobre el logrado por estos bloqueadores del SRA<sup>254-255</sup>.

#### **1.9.4.6 La susceptibilidad genética**

La ND es claramente una enfermedad adquirida, pero existe una evidente influencia genética; desde los estudios de Krolewski<sup>256</sup>, sabemos que hay unos pacientes más susceptibles que otros a padecer la enfermedad, Krolewski observó que los pacientes con antecedentes familiares de hipertensión tienen un riesgo de desarrollar nefropatía tres veces mayor que los que no tienen antecedentes.

En su mayoría, las personas con largas duraciones de diabetes y mal control glucémico desarrollan nefropatía diabética progresiva. Sin embargo, algunos pacientes parecen estar en mayor riesgo, mientras que otros permanecen relativamente protegidos<sup>257</sup>.

La predisposición genética juega un papel importante, en el riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética, aunque la incidencia y la gravedad se ve afectada por el grado de control del estado metabólico anormal asociada a la diabetes DM2<sup>258</sup>.



Los autores concluyen que se requieren más estudios para comprender mejor su importancia funcional en la patogénesis de la ND.

Estas variantes genéticas dentro de las citoquinas inflamatorias y las vías de angiogénesis pueden ser buenos candidatos para la identificación de predisposición genética a la ND, así como revelar la compleja patogénesis de la ND.

#### **1.9.4.7 Alteraciones estructurales en los podocitos.**

Tradicionalmente, el foco de la investigación sobre los mecanismos moleculares de la patogénesis de la ND han sido las células mesangiales. Sin embargo, en estudios humanos recientes, basados en biopsias renales, se ha demostrado que las lesiones funcionales y estructurales de los podocitos son muy precoces en la evolución de la ND y preceden a las alteraciones del mesangio. (Ver figura 8)

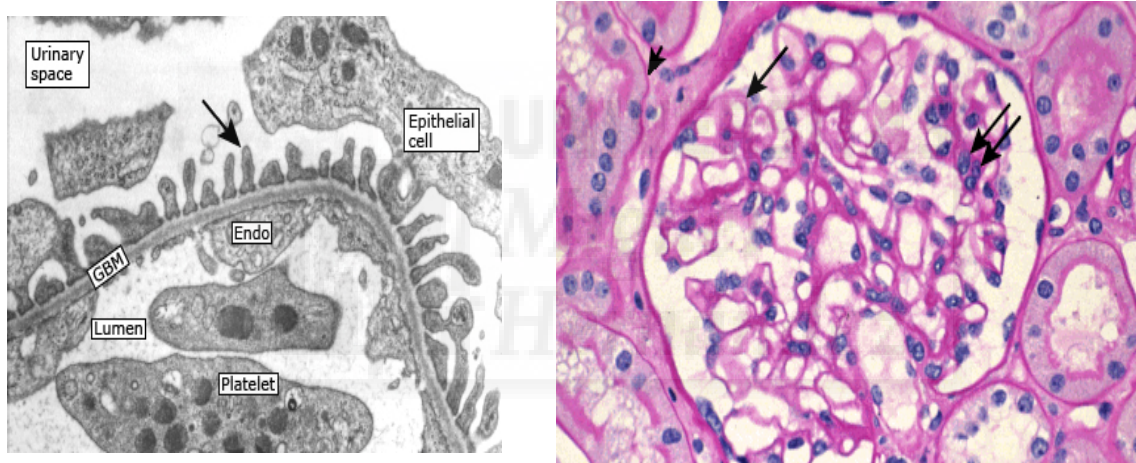


Figura 8 .- Imágenes ópticas y de microscopía electrónica de glomérulos

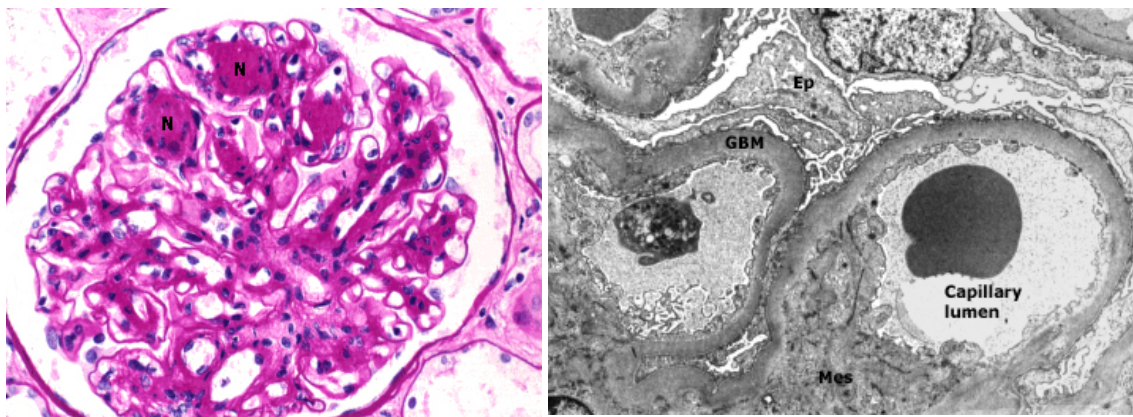
La expansión de la matriz mesangial se correlaciona bien con la proteinuria y el deterioro de la función renal, pero no explica adecuadamente la aparición de la proteinuria.

Ésta se debe a la alteración de la barrera de filtración glomerular, formada por el endotelio, la membrana basal y los podocitos.

El endotelio glomerular es sumamente poroso y apenas supone por sí solo una barrera efectiva al tránsito de proteínas, por lo que la disfunción endotelial no es un factor decisivo en la aparición de proteinuria. La membrana basal glomerular sufre un engrosamiento con la acumulación de colágeno-IV y desestructuración con la evolución de la ND. (Ver figura 9).



Figura 9.-Neuropatía diabética microscopia óptica y espesamiento de la membrana basal en la neuropatía diabética microscopia electrónica.



La aparición de proteinuria ha sido atribuida a la pérdida de selectividad para la carga eléctrica de la membrana basal por pérdida de proteoglicanos cargados negativamente, pero estos cambios aparecen de forma muy tardía en la evolución de la nefropatía.

Los avances recientes en el conocimiento de la biología y fisiopatología de los podocitos han demostrado que la clave de la barrera antiproteinúrica se halla en el diafragma de las ranuras interpodocitarias. Los podocitos extienden pedicelos sobre la membrana basal; los pedicelos de los podocitos adyacentes se disponen de forma imbricada, separados por las ranuras interpodocitarias, que son espacios de 30-40 nm que están cerradas por un diafragma. Este diafragma es una membrana ultrafina y microporosa, permeable al agua y a los solutos de bajo peso molecular, pero relativamente impermeable a las proteínas plasmáticas. Por tanto, la pérdida de integridad del diafragma de las ranuras interpodocitarias es el factor desencadenante de la proteinuria.

El sustrato molecular de este diafragma es una proteína denominada nefrina<sup>262</sup>, que atraviesa la membrana e incluye una larga cadena extracelular. Las cadenas extracelulares de los pedicelos de los podocitos adyacentes se entrecruzan en forma de cremallera, cerrando la ranura interpodocitaria. La integridad de la barrera glomerular depende no sólo del mantenimiento de la estructura en cremallera de la nefrina, sino también de las propiedades antiapoptóticas que esta proteína ejerce sobre los podocitos maduros, puesto que, en condiciones normales, estas células no son capaces de proliferar.



### 1.9.5 Historia natural y evolución de la ND

La ND es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de albuminuria moderadamente aumentada y posteriormente proteinuria franca <sup>263</sup>.

Su estudio en la DM1, dado que, en este tipo, es posible determinar el inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la ND. Sin embargo, en la DM2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la ND establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de DM, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad <sup>264</sup>.

La incidencia máxima de esta complicación se observa a partir de los 10-14 años del diagnóstico de la DM, mientras que es muy infrecuente el inicio de nefropatía después de 30 años de evolución de la enfermedad, tal vez porque estos sujetos no tengan predisposición genética a padecerla.

De forma global, aproximadamente un 40-50% de los pacientes con DM1 desarrollara nefropatía entre 15-30 años desde el inicio de la dolencia, y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal después de 8-10 años de la aparición de la proteinuria. Por su parte, en la DM2, casi la mitad de los casos presentaran AMA. Finalmente, es importante resaltar que la evolución de la ND se ve afectada por diversos factores que influyen en el desarrollo y progresión de esta complicación, como son los factores raciales y genéticos, el control metabólico y de la presión arterial, el tabaquismo o los cuidados básicos iniciales que haya recibido el paciente.

El curso evolutivo de la ND puede dividirse en cinco estadios

#### *Estadio 1. Hipertrofia renal-hiperfiltración.*

Un porcentaje significativo de los pacientes presenta, tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos, desde el momento del diagnóstico, un aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular, factor este último que se ha demostrado como un predictor independiente del desarrollo futuro de AMA y proteinuria.

El aumento del flujo plasmático renal, determinado por diversos factores como la hiperglucemia per se, factores hormonales inductores de vasodilatación renal, cuerpos cetónicos, etc., es un elemento clave en esta situación de hiperfiltración.

### *Estadio 2. Lesión renal sin evidencia clínica de enfermedad.*

Histológicamente es posible observar un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y un incremento del volumen mesangial.

Se ha señalado la presencia de diversos patrones histológicos en casos de DM2, incluidos la ausencia de lesiones, lesiones mínimas tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina, o las lesiones típicas de glomerulopatía diabética. En esta fase el CAC es normal, aunque en relación con el ejercicio físico o un mal control metabólico puede observarse AMA intermitente.

### *Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente.*

El hecho más importante y característico de esta etapa es la aparición de AMA, el primer signo clínico de la ND, que establece la presencia de ND en fase incipiente. En este estadio se constatan en la mayoría de los pacientes cambios histológicos específicos, hipertrofia renal e hiperfiltración, aunque es posible observar una reducción del filtrado glomerular, pero en rango de normalidad. Esta etapa se desarrolla generalmente después de 5-10 años de evolución de la DM1, mientras que, en la DM2, la AMA puede estar presente desde el diagnóstico de la enfermedad. Desde un punto de vista clínico, suele iniciarse la elevación de la tensión arterial.

### *Estadio 4. Nefropatía diabética establecida.*

Esta etapa define la ND propiamente dicha, que viene determinada por la presencia de ASA o proteinuria. Se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes con AMA progresaran a una situación de nefropatía establecida. Este porcentaje es aproximadamente un 20% en los casos de DM2, y del 80% en los pacientes DM1.

Desde un punto de vista clínico, se constata hipertensión arterial en las tres cuartas partes de los casos y existe retinopatía en grado variable. En este estadio hay descenso de la TFG, cuya pérdida se estima en aproximadamente 1 ml/min/mes en la evolución espontánea de esta complicación.

### *Estadio 5. Insuficiencia renal terminal.*

Aproximadamente entre 15 y 30 años después del diagnóstico de la DM, y tras un tiempo variable caracterizado por la presencia de proteinuria persistente, la evolución de la enfermedad alcanza la situación de insuficiencia renal establecida.

En este estadio se constata la presencia de retinopatía e hipertensión arterial de manera prácticamente universal y la afectación cardiovascular es muy frecuente.

La reducción progresiva del filtrado glomerular determinara la aparición de sintomatología urémica y el desarrollo de complicaciones asociadas, y determinara la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

#### **1.9.6 Clasificación anatomopatológica de la Nefropatía diabética<sup>266</sup>.**

Hay cuatro cambios histológicos importantes en los glomérulos en la ND: expansión mesangial; espesamiento de la membrana basal glomerular; lesión podocitaria; y esclerosis glomerular. Esta última anomalía, que puede tener un aspecto nodular (la lesión de Kimmelstiel-Wilson), se asocia a menudo a depósitos hialinos en las arteriolas glomerulares (que reflejan la insinuación de proteínas plasmáticas como fibrina, albúmina, inmunoglobulinas y complemento en la pared vascular)

La expansión mesangial y glomeruloesclerosis no siempre se desarrollan en paralelo, lo que sugiere que puede ser diferente su patogénesis<sup>267</sup>.

En estos patrones histológicos diferentes la importancia pronóstica es similar<sup>268</sup>.

El Comité de Investigación de la Sociedad de Patología Renal, encargó la normalización de una clasificación de la ND, otras patologías renales ya estaban normalizadas. Se creó una clasificación de consenso de la ND tanto para DM1 como DM2.

Esta clasificación debe discriminar lesiones por diversos grados de gravedad que fueran fáciles de usar internacionalmente en la práctica clínica<sup>268</sup>.

Se dividió la ND en cuatro lesiones glomerulares con una evaluación separada para los grados de afectación intersticial y vascular, el centrarse en las lesiones glomerulares fue por su reproductividad y concordancia inter-observadores, (coeficiente de correlación, índice kappa de 0,84).

Las biopsias con diagnóstico de nefropatía diabética se clasifican como sigue:

- *Clase I:* Engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG) aislado. No hay evidencia de expansión mesangial, aumento de la matriz mesangial o glomeruloesclerosis global que afecte a más del 50% de los glomérulos.

Las membranas basales vistas con microscopia electrónica son > 430 nm en varones (mayores de 9 años) y > 395 nm en mujeres, límites superiores de espesor normal de MBG son 520 nm para los hombres adultos y 471 nm para las mujeres.

- *Clase II:* Expansión mesangial leve (clase IIa) o grave (clase IIb). Una lesión se considera grave si las áreas de expansión están presentes en > 25 % del mesangio total. Cuando el

mesangio se expande, se restringen y distorsionan los capilares glomerulares y disminuye la superficie de filtración capilar.

- *Clase III:* Al menos una lesión de Kimmelstiel-Wilson (glomerulosclerosis nodular intercapilar) se observa en la biopsia y hay glomerulosclerosis global <50 %.
- *Clase IV:* Esclerosis diabética avanzada. Hay glomerulosclerosis global > 50 % atribuible a la ND.

Las severidades de las lesiones intersticiales y vasculares también se puntuaron.

(Ver tabla 13)

<b>Tabla 13.-Clasificación según las lesiones intersticiales y tubulares</b>		
<b>Lesión</b>	<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
Lesiones intersticiales		
-IFTA	Sin IFTA	0
	< 25%	1
	25-50%	2
	> 50%	3
-Inflamación intersticial	Ausente	0
	La infiltración sólo en relación con IFTA	1
	La infiltración en zonas si IFTA	2
Lesiones vasculares		
- Hialinosis arteriolar	Ausente	0
	Al menos 1 área de hialinosis arteriolar	1
	Más de 1 área de hialinosis arteriolar	2
-Presencia grandes vasos		Si-no
-Arteriosclerosis	Sin engrosamiento de la íntima	0
	Engrosamiento íntima < espesor medios	1
	Engrosamiento íntima > espesor medios	2

(IFTA : Interstitial fibrosis and tubular atrophy)

### 1.9.7 Tratamiento de la Nefropatía diabética

Los ensayos de intervención sobre la progresión de la ND en sus estadios iniciales, se han centrado en el control de los factores de progresión, estos son:

Optimizar el control glucémico: la HbA1c tendrá como objetivo general < 7,0%, pero en algunos pacientes con ND y comorbilidad sustancial, los niveles buscados de HbA1c deben ser > 7% (53 mmol/mol).

Optimizar la presión arterial (PA): respecto a la PA en la diabetes, se recomiendan niveles de presión arterial < 140/90 mm Hg, para disminuir la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y retrasar la progresión a ERC. En individuos con albuminuria, que tienen riesgo más alto de progresión de ECV y ERC, se puede considerar bajar los objetivos de presión arterial (p. ej., <130/80 mm Hg), sin olvidar que existe un límite de seguridad, manifestado en los ensayos clínicos, en pacientes con ND, cuando la PA diastólica se lleva a <70 mm Hg, y especialmente <60 mm Hg, en poblaciones de más edad, aumentan los eventos cardiovasculares. Se debe emplear el criterio clínico cuando se procure alcanzar objetivos de presión arterial sistólica <130 mm Hg, para evitar alcanzar niveles de PA diastólica por debajo de 60-70 mm Hg.

Otros factores como dejar de fumar, y la pérdida de peso, pueden desempeñar un papel importante en la prevención y frenar la progresión de la ND.

Menos claro parece la influencia del control de la dislipemia, pero sí parece importante el uso de estatinas. La dislipemia es un problema común en los pacientes con DM2. Este problema se hace más prevalente cuando el paciente desarrolla insuficiencia renal. Algunos estudios de observación demuestran que la correlación entre el deterioro de la función renal en pacientes con DM2 con ND y las concentraciones de LDL-colesterol es estrecha; también se ha observado que la regresión de la ND se acompaña de una reducción de las concentraciones de LDL-colesterol. Sin embargo, estos estudios no establecieron relaciones de causa-efecto.

En los grandes estudios HPS y GREACE <sup>269</sup> el tratamiento hipolipemiante mejoró significativamente la evolución de la TFG.

Por último, debe destacarse el estudio DAIS <sup>270</sup> (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), en el que se demostró que, el tratamiento con fenofibrato, en DM sin albuminuria, iba unido a la reducción de la progresión a AMA. Se desconocen los

mecanismos por los que fenofibrato desempeña un papel renoprotector y se ha especulado que puede ejercer un efecto antiinflamatorio, disminuyendo la producción de colágeno en las células mesangiales. Este efecto podría relacionarse con la activación de los peroxisome proliferator-activated receptor-alfa (PPAR $\alpha$ ).

Para personas con ND que no requieren diálisis, el consumo de proteínas en la dieta debe ser de  $\sim 0,8$  g/kg de peso corporal por día. Para pacientes en diálisis se deben considerar niveles más altos de proteínas en la dieta.

No parece justificado en la actualidad recomendar la restricción de ingesta sódica a los pacientes con ND, en general, aunque puede estar indicada en casos particulares (IR avanzada, insuficiencia cardíaca, etc).

Las intervenciones primarias que ralentizan la progresión de la ND y de la ERC son:

#### *Control glucémico*

El control glucémico en DM2 ha demostrado ser beneficioso para prevenir las complicaciones microvasculares. Múltiples estudios observacionales han demostrado que el control glucémico intensivo puede revertir la hipertrofia y la hiperfiltración glomerular, retrasando la progresión de la ND.

Por otra parte, la normoglucemia conseguida con el trasplante pancreático, previene la aparición de nefropatía en el riñón trasplantado. Por el contrario, el mal control metabólico se asociaba a un deterioro precoz de la función renal.

Varios ensayos aleatorios han demostrado que el control estricto de la glucemia es eficaz para la prevención primaria de AMA<sup>271</sup>.

En el UKPDS 33<sup>98</sup>, al inicio del estudio, 6,5 % de los pacientes tenían AMA y 0,7 % ASA al diagnóstico, tras 9 años de seguimiento, en el grupo con terapia intensiva, se obtuvo una tasa significativamente menor de AMA (19,2 frente a 25,4 %, riesgo relativo 0,76 (IC 95% 0,62-0,91).

En el estudio ADVANCE<sup>271,216</sup>, con una mediana de seguimiento de cinco años, la terapia intensiva se asoció con una reducción pequeña pero significativa en la tasa de nueva aparición AMA (23,7 frente a 25,7 %, reducción RR= 9%).

El ensayo ACCORD<sup>128</sup>, demostró una disminución en AMA, pero no en el resultado primario compuesto de diálisis o trasplante renal, ni disminuciones de fotocoagulación de retina o vitrectomías.

Los resultados del UKPDS, Kumamoto, ADVANCE y ACCORD son consistentes con los de la DCCT (en pacientes con DM1), aun teniendo en cuenta, las diferencias relativas en HbA1c logradas entre los grupos de tratamiento y las diferencias en la duración de los estudios, la terapia intensiva mejora el resultado de la enfermedad microvascular (principalmente retinopatía, nefropatía).

En el UKPDS, una caída 0,9% en HbA1c se asoció con una reducción del 35% en los puntos finales microvasculares. Además, los resultados de la fase de seguimiento posterior del UKPDS demuestran que un período sostenido de buen control de la glucemia en pacientes recién diagnosticados de DM2, proporciona beneficio duradero en la reducción de la enfermedad microvascular. (Lo que se ha denominado “efecto Legacy”).

El uso de terapia intensiva en el control glucémico, versus el tratamiento convencional en una revisión sistemática y metaanálisis (34,912 participantes) de la Cochrane<sup>90</sup>, en DM2, nos aporta un resultado compuesto para las complicaciones microvasculares (en 25.927 pacientes) de un RR de 0,88, (IC del 95%: 0,82 a 0,95); P = 0,0008; respecto a la ND (28.096 pacientes) un RR de 0,75, (IC del 95% 0,59 a 0,95); P = 0,02.

### *Control tensional*

Parece ser que no sólo es importante el mantener el control de las cifras tensionales, sino también la elección de los fármacos prescritos para ello.

Así el bloqueo del Sistema Renina angiotensina es fundamental para disminuir la progresión de la albuminuria en el paciente diabético. El uso de inhibidores de la encima convertidora de angiotensina (IECA), o de los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), y de los antagonistas del receptor de la aldosterona son de elección (salvo en embarazadas).

### Pacientes diabéticos, normotensos, normoalbuminúricos:

Actualmente hay poca o ninguna indicación para el uso de IECA o ARA II en la prevención de AMA en pacientes con diabetes y normoalbuminuricos, no hipertensos.

Por ejemplo, en el estudio ABCD con 480 pacientes el uso de Enalapril frente a placebo redujo de forma significativa la progresión de albuminuria en un principio, pero a los 5 años no fue significativa la diferencia<sup>272</sup>.

En el estudio DIRECT Protect-2, que incluía 725 pacientes normotensos con albuminuria normales, tratados con Candesartan, la tasa de progresión a AMA no fue significativamente inferior en comparación con placebo, aunque si se apreció una tendencia.

Estos pacientes deben ser evaluados anualmente y si sus valores de CAC en orina aislada son en hombres > 17 mg/g (2,5 mg/mmol) y en mujeres > 25 mg/g (3,5 mg/mmol), la guía NICE indica que deben iniciar tratamiento con IECA o ARA-II.

#### Pacientes diabéticos, hipertensos, normoalbuminúricos:

En el estudio BENEDICT <sup>273</sup>, 1204 pacientes con una presión arterial basal media de 150/87 mmHg, fueron asignados aleatoriamente a trandolapril, verapamil, o a la combinación de ambos, o placebo. La tasa de nueva aparición de AMA a los tres o más años, fue significativamente menor con trandolapril solo o trandolapril con verapamil (6,0 y 5,7%, respectivamente) que con verapamil solo o placebo (11,9 y 10,0 %, respectivamente).

En el ensayo ADVANCE de 11.140 pacientes, con presión arterial basal media de 145/81 mmHg, en régimen de combinación fija de perindopril-indapamida frente a placebo, redujo significativamente la tasa de nueva AMA (19,6 frente a 23,6%) <sup>285</sup>, la reducción de cifras de la presión arterial fue de 5,6 mmHg frente a 2,2 mmHg con el placebo.

El estudio ROADMAP asignados aleatoriamente 4447 pacientes DM2 y una presión arterial basal media de 136/81 mmHg para recibir ya sea Olmesartán o placebo. Olmesartán no redujo AMA frente a placebo <sup>274</sup>.

Candesartán no tuvo un efecto significativo en el desarrollo de AMA en comparación con el placebo <sup>275</sup>.

Estos resultados en conjunto indican que los IECA son eficaces en la prevención de AMA, superiores a verapamilo (estudio BENEDICT).

#### Pacientes diabéticos, hipertensos, con albuminuria patológica:

Es apropiado usar inhibidores de la IECA o ARA-II en pacientes con AMA para ayudar a prevenir la progresión a ASA. En los DM1 se tiene más evidencia del uso de IECA, sin embargo, en DM2 por el contrario disponemos de más estudios con ARA-II. Ahora bien, los estudios nos indican que las eficacias de ambos son similares en pacientes DM2 con AMA.



El principal estudio de prevención secundaria en pacientes con DM2 es el estudio IRMA<sup>276</sup>, que demostró en 590 pacientes DM2 con AMA, seguidos durante 2 años, frente a placebo, que el tratamiento con irbesartan, en dosis de 150 y de 300 mg día tienen un efecto renoprotector independiente del grado de control de la presión arterial, con una reducción del RR de desarrollo de ASA del 30% ( $p < 0,001$ ).

El DETAIL<sup>277</sup> único estudio aleatorizado comparativo de estos agentes, en pacientes DM2, comparó el IECA enalapril con el ARA-II telmisartan en 250 pacientes con nefropatía temprana, 82% con AMA y 18 % con ASA y una TFG basal aproximada de 93 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; la conclusión de estudio fue que el IECA es al menos tan eficaz como el ARA-II en los DM2 con AMA.

Se han publicado un gran número de ensayos sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la progresión de la ND establecida, esto es, con ASA y hay que señalar que en estos casos el tratamiento antihipertensivo no solo redujo drásticamente la progresión de la nefropatía y de la retinopatía, sino que además redujo la mortalidad total y la incidencia de episodios macrovasculares.

Pacientes con DM2, en el estudio IDNT y pacientes del estudio RENNAL<sup>278</sup>, ambos en DM2 con nefropatía establecida, el tratamiento con irbesartan y losartan ejercen un efecto renoprotector independiente del efecto hipotensor. Aunque, en general, el beneficio en la disminución del filtrado glomerular depende más de la reducción de la PA media que del tipo de fármaco empleado<sup>279</sup>.

La Asociación de IECA Y ARA-II ejerce un efecto antiproteinúrico más pronunciado que el tratamiento por separado en pacientes con DM1 y DM2, sin embargo, no previene la progresión de la enfermedad renal y se asocia con incremento de la tasa de efectos adversos, así el estudio VA-NEPHRON-D<sup>280</sup>, fue prematuramente interrumpido y el estudio ONTARGET<sup>281</sup>, en el grupo de asociación de ambos fármacos aumentaron los casos de insuficiencia renal aguda. Por lo que se desaconseja su utilización en pacientes con ND.

Lo mismo ocurre para la asociación de Aliskiren con otros fármacos que producen bloqueo del sistema renina angiotensina, como se objetivó en el estudio ALTITUDE<sup>282</sup>.

Bloqueadores de los canales de calcio tienen menos efecto antiproteinúrico que IECA o ARA II, este efecto antiproteinúrico se da principalmente, con diltiazem y verapamil (que son útiles para reducir la proteinuria en pacientes hipertensos), no las

dihidropiridinas. La diferencia entre estas clases de fármacos en pacientes con DM2 y AMA se evaluó en el ensayo MARVAL <sup>283</sup>, en el que 332 de estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a valsartán o amlodipino. La excreción de albúmina se redujo en un 44 % con valsartán en comparación con el 8 % con amlodipino, una diferencia que fue altamente significativa. No hubo diferencias en la presión arterial entre los dos grupos durante el curso del estudio.

#### *Acciones de otros fármacos independientes del control glicémico y tensional*

Algunas medicaciones reductoras de la glucosa también tienen efectos renales que son directos, es decir que no están mediados por la glucemia. Por ejemplo, los inhibidores del SGLT2 disminuyen la reabsorción tubular renal de glucosa, la presión intraglomerular y la albuminuria, y retrasan la pérdida de TFG mediante mecanismos que parecen independientes de la glucemia. En el estudio EMPA-REG OUTCOME <sup>64</sup>, con el iSGLT2 empagliflozina, que fue diseñado específicamente para evaluar la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes DM2 con enfermedad cardiovascular establecida, donde la enfermedad microvascular era un resultado secundario pre-especificado, en el punto final microvascular compuesto, (inicio de la fotocoagulación de la retina, hemorragia vítrea, ceguera relacionada con la diabetes, o un incidente o empeoramientos de la nefropatía) se produjo en un menor número de pacientes en el grupo empagliflozina (14 frente a 20,5%) <sup>284</sup>, a nivel renal se consideró incidente, la aparición de nueva ND o empeoramiento de nefropatía previa, definida como la progresión a ASA o una duplicación de la concentración de creatinina sérica, acompañada por un TFG de  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (por la fórmula MDRD), o la iniciación de la terapia de reemplazo renal; o muerte por enfermedad renal. Incidente o empeoramiento de la nefropatía se produjo en 525 de 4124 pacientes (12,7%) en el grupo empagliflozina y en 388 de 2061 pacientes (18,8%) en el grupo de placebo, una reducción del riesgo relativo significativo del 39%.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) <sup>285</sup>, también tienen efectos directos sobre los riñones, y se ha comunicado que mejoran las evoluciones renales en comparación con el placebo.

Un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa, la pentoxifilina que se ha utilizado ocasionalmente en la claudicación intermitente, en varios ensayos de pacientes con ND se ha descrito que este fármaco puede mejorar o estabilizar el deterioro de la función renal. En una revisión de la Cochrane, de 17 estudios se observó que, en comparación con el placebo, la pentoxifilina, redujo significativamente la creatinina sérica, la albuminuria, y proteinuria manifiesta pero no hubo diferencias en el aclaramiento de creatinina<sup>286</sup>.

#### *Tratamiento intensivo combinado*

La potencial eficacia de la terapia combinada intensiva en pacientes con DM2 y AMA se examinó en el estudio Steno-2<sup>287</sup>, en este estudio prospectivo, 160 pacientes fueron asignados aleatoriamente a la terapia intensiva estándar o multifactorial.

La excreción media de albúmina en orina al inicio fue de 74 mg/día. El punto final primario fue la progresión a nefropatía manifiesta en cuatro años y un punto final cardiovascular compuesto, al seguimiento medio de 7,8 años, la terapia intensiva reduce tanto los eventos microvasculares como macrovasculares<sup>139</sup>.

Con respecto a la nefropatía diabética, hubo mejoras significativas en la excreción de albúmina (-20 frente a +30 mg/día) y progresión a ASA (20 % frente al 39 %, riesgo relativo 0,39). En contraste con estos beneficios, la TFG disminuyó en el mismo grado en ambos grupos (-30 frente a -32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Parte del tratamiento es también derivar al paciente de inmediato a un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad renal en caso de incertidumbre sobre la etiología de la nefropatía, problemas importantes con el tratamiento y enfermedad renal que avanza rápidamente<sup>3</sup>.

## **1.10.- Tasa Filtrado Glomerular (Evaluación de la Función Renal)**

### **Introducción**

Los pacientes con enfermedad renal pueden tener una variedad de diferentes presentaciones clínicas. Algunos tienen síntomas que son directamente atribuibles al riñón (hematuria, dolor fosa renal) o síntomas extrarrenales (edema, hipertensión, signos de uremia). Pero la realidad, es que muchos pacientes, sin embargo, son asintomáticos, encontrándose en un examen de rutina una concentración de creatinina sérica elevada o un análisis de orina anormal.

Una vez que se descubre la enfermedad renal, se debe evaluar la presencia o el grado de disfunción renal y la rapidez de progresión, así como el trastorno subyacente.

Aunque la historia y examen físico pueden ser útiles, la información más útil, se obtiene inicialmente a partir de la estimación de la TFG (TFGe) y el examen del sedimento urinario. Sin embargo, la TFGe no proporciona información sobre la causa de la enfermedad renal. Para esto se necesitarán al menos, análisis de orina, medición de la excreción urinaria de proteínas, estudios radiológicos, y, si es necesario biopsia de riñón.

### **TFG Normal.**

La Tasa de filtración glomerular (TFG) es igual a la suma de las tasas de filtración en todas las nefronas en funcionamiento; por lo tanto, la TFG da una medida, aproximada, del número de nefronas funcionales.

Las unidades de filtración de los riñones, los glomérulos, filtran aproximadamente 180 litros por día (125 ml/min) de plasma.

El valor normal para la TFG depende de la edad, el sexo, y el tamaño del cuerpo, y es aproximadamente 130 ml/min/1.73m<sup>2</sup> para los hombres y de 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en mujeres, con una variación considerable incluso entre individuos normales<sup>288</sup>.

### **Significación de una TFG decreciente:**

En pacientes con enfermedad renal, una reducción de la TFG implica ya sea la progresión de la enfermedad subyacente o el desarrollo de un problema añadido como por ejemplo una depleción de volumen que provoca disminución de la perfusión renal, lo cual es reversible.

Sin embargo, no hay una correlación exacta entre la pérdida de masa renal (es decir, la pérdida de nefronas) y la pérdida de la TFG. El riñón se adapta a la pérdida de algunas nefronas por hiperfiltración compensatoria, las nefronas normales restantes asumen la función<sup>289</sup>, por ello, un individuo que ha perdido la mitad de la masa total de riñón no tendrá necesariamente la mitad de la cantidad normal de la TFG.

Estos conceptos tienen consecuencias importantes:

Una TFG estable no implica necesariamente enfermedad estable. Los signos de progresión de enfermedad, que no sea un cambio en la TFG deben ser investigados, al menos, mediante el sedimento de orina, vigilar un aumento en la excreción de proteínas, o una elevación en la presión arterial.

Del mismo modo, un aumento en la TFG puede indicar una mejora en la enfermedad renal o por el contrario un aumento contraproducente en la filtración (hiperfiltración) debido a factores hemodinámicos.

Algunos pacientes que tienen enfermedad renal subyacente verdadera pueden pasar desapercibidos porque tienen una TFG normal.

### **Uso de creatinina para estimar la TFG**

La creatinina se deriva del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y de la ingesta de carne en la dieta. Se libera en la circulación a una velocidad relativamente constante. La creatinina se filtra libremente a través de los glomérulos y no es ni reabsorbida ni metabolizada por el riñón.

Sin embargo, aproximadamente 10 a 40 % de creatinina en orina se deriva de la secreción tubular en el túbulo proximal<sup>290</sup>.

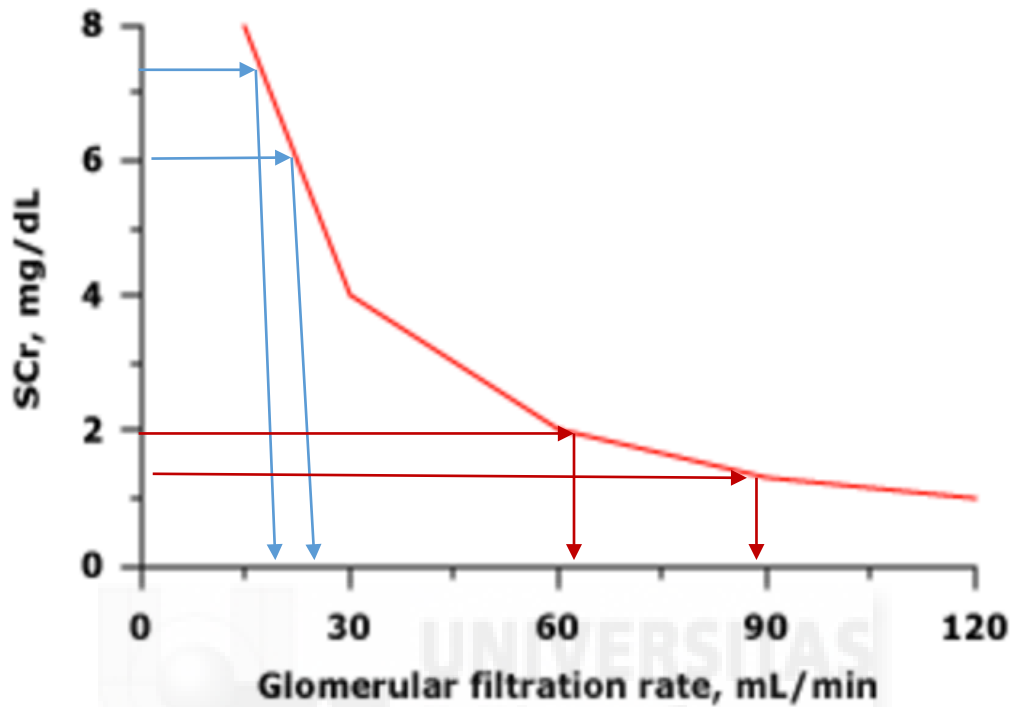
La creatinina sérica sólo se puede utilizar para estimar la TFG en los individuos con la función renal estable<sup>291</sup>.

La concentración de creatinina en suero varía inversamente con la tasa de filtración glomerular.

La forma de la curva que relaciona la TFG a creatinina sérica tiene una importante implicación clínica (ver figura 10); en pacientes con enfermedad renal leve, un pequeño aumento en la creatinina sérica generalmente refleja una marcada caída de la TFG, (flechas rojas), mientras que un marcado aumento en la creatinina sérica en pacientes

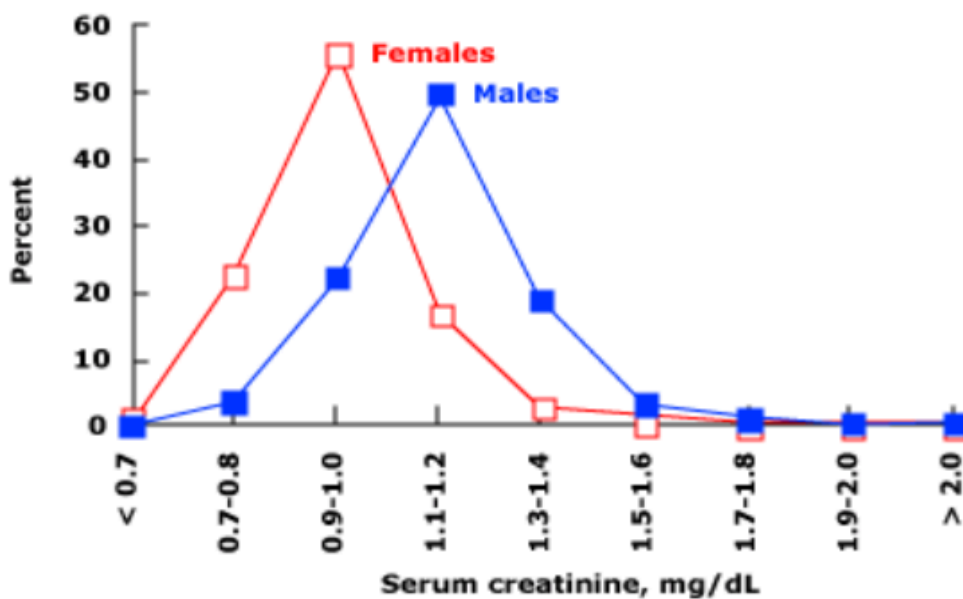
con enfermedad avanzada (flechas azules) refleja una pequeña reducción absoluta de la TFG.

Figura 10: Relación Creatinina con TFGe



Los valores normales en la encuesta del Tercer Examen Nacional de Salud y Nutrición en los Estados Unidos (NHANES III), los valores de creatinina sérica media para los hombres y las mujeres fueron 1,13 y 0,93 mg / dl, respectivamente (Figura 11).

Figura 11 Valores medios de creatinina por sexo



Los valores medios también variaron según la raza. Para los negros no hispanos, la creatinina sérica media fue de 1,25 mg/dl en hombres y 1,01 mg/dl en mujeres.

Los valores fueron inferiores en los blancos no hispanos (1,16 mg/dl en hombres y 0,97 mg/dl en mujeres) y en los mexicano-americanos (1,07 mg/dl en hombres y 0,86 mg/dl en mujeres)<sup>292</sup>.

Los valores de creatinina en suero son menores en las mujeres debido a que tienen menos masa muscular y, por tanto, una menor tasa de excreción de creatinina<sup>293</sup>.

Se presume que los valores más altos para los negros y los valores más bajos para los hispanos reflejan, respectivamente, la masa muscular y la excreción de creatinina.

### **La variación en la producción de creatinina**

La producción de creatinina difiere en las personas a través del tiempo.

Hay variaciones significativas dependientes de la ingesta (como ejemplo, dieta vegetariana, los que ingieren suplementos de creatina).

Variaciones por reducción de la masa muscular (amputación, desnutrición, pérdida de masa muscular). La precisión de las ecuaciones de estimación se ve afectada en mayor medida entre los amputados de las extremidades inferiores, dada la reducción mucho mayor de la masa muscular, en comparación con amputaciones de las extremidades superiores.

Hay ciertos aumentos agudos de creatinina como una comida reciente abundante en carne, la presencia de rhabdomiolisis<sup>294</sup>, o por lesión renal aguda.

### **Variación en la secreción de creatinina**

La precisión de estimación de la TFG, tanto con el aclaramiento de creatinina como con las ecuaciones de estimación basados en creatinina, está limitada por el hecho, de que a medida que cae la tasa de filtración glomerular, el aumento de la creatinina en suero se compensa parcialmente por un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina. Por lo tanto, una creatinina sérica relativamente estable, en el rango normal, o casi normal, no implica necesariamente que la enfermedad es estable.

Sin embargo, una vez que la creatinina sérica supera 1,5 a 2 mg/dL el proceso de secreción se satura y no puede compensar la bajada de TFG. Por otro lado, ciertos

medicamentos pueden aumentar el nivel de la creatinina sérica por la disminución de la secreción de creatinina (trimetoprim, sulfametoxazol, cimetidina).

Otro ítem a tener en cuenta es la excreción extrarrenal de creatinina, lejos de ser constante, se sabe que aumenta en la insuficiencia renal avanzada (TFGe < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>295</sup>, como resultado, la concentración de creatinina en suero en estos pacientes es inferior al que sería de esperar de la TFGe.

### **Evaluación de TFG**

¿Cómo evaluar la TFG, medir o estimar?, la medición de la TFG es compleja, consume tiempo, y es engorrosa de hacer en la práctica clínica. Además, no es preciso un conocimiento exacto de la TFG para la mayoría de los entornos clínicos. Como tal, la TFG generalmente se estima a partir de los marcadores séricos. Sin embargo, a veces es importante tener un conocimiento más preciso de la TFG (por ejemplo, antes de la donación de riñón).

#### *Medición de la TFG*

Aunque la TFG no se puede medir directamente, el mejor método para determinar la TFG es la medición de la excreción urinaria de un marcador de filtración ideal.

Un marcador de filtración ideal se define como, un soluto que se filtra libremente en el glomérulo, no tóxico, ni se secreta ni se reabsorbe por los túbulos renales, y no cambia durante su excreción por el riñón. Si se cumplen estos criterios, la carga filtrada es igual a la tasa de excreción urinaria.

El estándar de oro de marcadores exógenos de filtración es la inulina. La inulina es una sustancia fisiológicamente inerte que se filtra libremente en el glomérulo, y no es ni secretada, ni reabsorbida, ni sintetizada, ni metabolizada por el riñón<sup>296</sup>; por lo tanto, la cantidad de inulina filtrada en el glomérulo es igual a la cantidad excretada en la orina, y se puede medir. La inulina, es escasa, cara, además, el protocolo clásico para la medición de la depuración de inulina requiere una infusión continua intravenosa, múltiples muestras de sangre, y la cateterización de la vejiga.

Varios métodos más simples de medición están disponibles: como iotalamato radiactivo o no radiactivo, iohexol, DTPA, o EDTA, si bien estos métodos son más simples, todos tienen desventajas que limitan su aplicación en la práctica clínica y afectan a la interpretación de los estudios de investigación<sup>297</sup>.



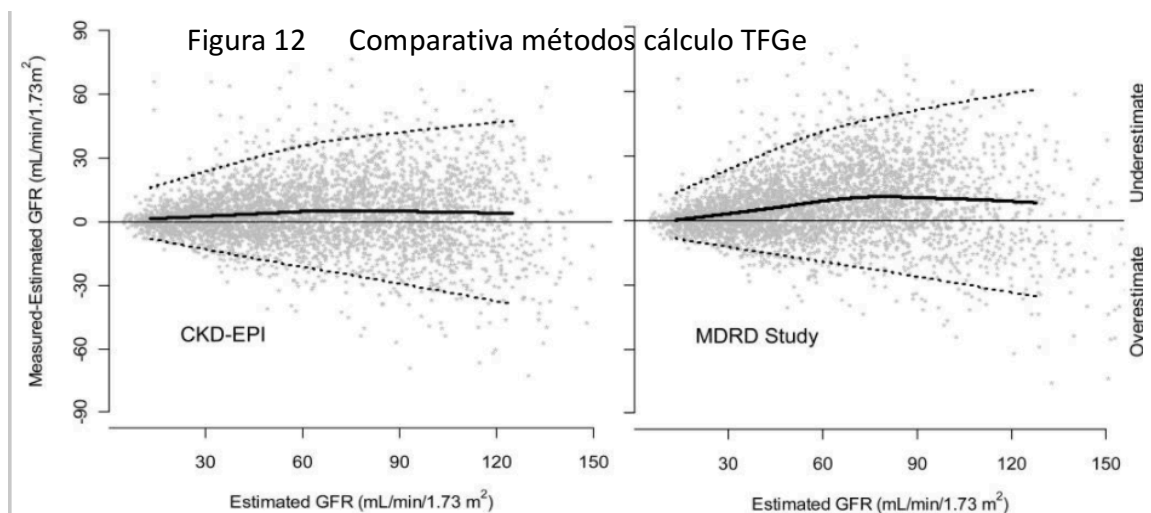
### Estimación de la TFG

Los métodos más comunes utilizados para estimar la TFG son, la medición de la depuración de creatinina y las ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica, tal como la ecuación de Cockcroft-Gault, esta proporciona estimaciones más altas a edades más tempranas, y estimaciones más bajas en edades más avanzadas (por ejemplo, mayor de 70 años de edad) y ha sido desplazada por la ecuación basada en el estudio Modification of Diet in Renal Disease <sup>298</sup>, ya sea en su versión clásica MDRD-4 <sup>299</sup>, o MDRD-IDMS, en función de si el método analítico utilizado por el laboratorio, para la medida de creatinina sérica, presenta o no trazabilidad frente al procedimiento de medida de referencia de espectrometría de masas-dilución isotópica (IDMS) <sup>300</sup>.

Estas ecuaciones también se han usado para valorar la prevalencia de ERC en estudios epidemiológicos y de salud pública <sup>301-302</sup>.

En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población con valores de TFG más elevados y métodos de creatinina estandarizados. La ecuación CKD-EPI se desarrolló utilizando datos agrupados de 10 estudios y validados contra datos derivados de 16 estudios adicionales, en el que el patrón oro fue, la medición directa de la TFG usando marcadores de filtración externos (por ejemplo, iotalamato). La población del estudio incluyó a personas con y sin enfermedad renal, que tenía una amplia gama de TFG.

En el conjunto de datos de validación, la ecuación CKD-EPI fue tan precisa como la ecuación del estudio MDRD entre los individuos con FG estimado de menos de 60ml/min /1.73 m<sup>2</sup> y algo más preciso en aquellos con TFG más altas (Ver figura 12).



La ecuación CKD-EPI se desarrolló utilizando datos agrupados de 10 estudios y validadas contra datos derivados de 16 estudios adicionales, en el que el patrón oro fue la medición directa de la TFG usando marcadores de filtración externas (por ejemplo, iotalamato). La población del estudio incluyó a personas con y sin enfermedad renal, que tenía una amplia gama de TFG.

La ecuación CKD-EPI también es más exacta en subgrupos definidos por: sexo, raza, diabetes y el estado de trasplante, en ancianos, y en niveles más altos de IMC <sup>303-304</sup>.

En contraposición, la ecuación estudio MDRD funciona mejor en los niveles inferiores de la TFG y, en niveles más bajos de IMC (<20 kg/m<sup>2</sup>).

Si descartamos las situaciones clínicas en las que el uso de las fórmulas para la TFG es inadecuado, la ecuación CKD-EPI mejora en la capacidad predictiva de la TFG, especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, así como mejor predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de desarrollar ERC avanzada y fallo renal y se puede utilizar para las personas con niveles más bajos de la TFG también.

Actualmente se recomienda utilizar ecuaciones para estimar la TFG basadas en medidas de creatinina estandarizadas (con trazabilidad a IDMS). Estas ecuaciones son la CKD-EPI y la MDRD-IDMS. (Ver tabla 14).

Así pues, en ausencia de una fórmula óptima para la TFG, la mayoría de los estudios apuntan que CKD-EPI podría ser más útil por la reducción de falsos positivos en el diagnóstico de ERC y para la mejor capacidad pronóstica del riesgo de mortalidad, y de enfermedad renal terminal; su uso en AP evitaría clasificar como enfermos a individuos sanos y reducir la prescripción de fármacos para el supuesto aumento de riesgo cardiovascular, y permitiría mayor adecuación del manejo al riesgo prospectivo en los individuos con ERC.

Cuando se utilizaron ambas ecuaciones para estimar la TFG en más de 16.000 participantes de NHANES, las estimaciones de TFG, por CKD-EPI fueron mayores que las estimaciones obtenidas utilizando la ecuación estudio MDRD entre los individuos con una TFG mayor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<b>Tabla 14. Cálculo de la TFG mediante ecuaciones estimativas</b>	
<b>Fórmula de Cockcroft-Gault</b> (ml/min)	$C Cr = [(140 - \text{edad (años)}) \times (\text{peso (Kg)}) \times (0,85 \text{ si es mujer})] / [72 \times Cr \text{ sérica (mg/dl)}]$
<b>MDRD-7</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$FG = 170 \times Cr \text{ plasma}^{-0,999} \text{ (mg/dl)} \times \text{edad}^{-0,176} \times BUN^{-0,17} \text{ (mg/dl)} \times \text{Albumina}^{-0,318} \text{ (g/dl)} \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$
<b>MDRD-4 modificada</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$FGe = 186 \times [Cr \text{ sérica (mg/dl)}]^{-1,154} \times \text{edad (años)}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$
<b>MDRD-4 –IDMS</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$FGe = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$
<b>Ecuación CKD-EPI (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	
Etnia blanca: Mujeres	Para Creatinina ≤ 0,7 mg/dL $TFGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Para Creatinina > 0,7 mg/dL $TFGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Etnia blanca: Hombres	Para Creatinina ≤ 0,9 mg/dL $TFGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Para Creatinina > 0,9 mg/dL $TFGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Etnia negra: Mujeres	Para Creatinina < 0,7 mg/dL $TFGe = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Para Creatinina > 0,7 mg/dL $TFGe = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Etnia negra: Hombres	Para Creatinina < 0,9 mg/dL $TFGe = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Para Creatinina > 0,9 mg/dL $TFGe = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

Como resultado, la prevalencia global de la ERC fue menor cuando se utilizó la ecuación CKD-EPI para definir la población con ERC (13 frente a 11,5%).

El hallazgo de una prevalencia global inferior de la ERC en la población general con la ecuación CKD-EPI se confirmó en estudios adicionales, estos estudios también demostraron, un menor riesgo de resultados adversos en las personas que fueron reclasificados a una etapa de ERC inferior usando la ecuación CKD-EPI<sup>305</sup>.

En un metaanálisis que incluía 1,1 millones de adultos de 25 cohortes de población general, 7 cohortes de alto riesgo de enfermedad vascular, y 13 cohortes ERC, se calculó

tanto el CKD-EPI como MDRD a todos los participantes, fueron seguidos durante una media de 7,4 años (4.2-10.5 años) para, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, y enfermedad renal terminal (ERT); en comparación con la ecuación MDRD, un 24,4% de los participantes de cohortes de población general fueron reclasificados a una categoría FG superior y 0,6 % a inferior por la ecuación CKD-EPI; la prevalencia de ERC estadios 3 a 5 en estas cohortes de población general se redujo desde 8,7 hasta 6,3 % cuando se utilizó la ecuación CKD-EPI.

Aquellos cuya TFGe era 45 a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> según ecuación MDRD, un 35 % fueron reclasificados a una TFGe entre 60 y 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por la ecuación CKD-EPI.

Estos individuos que fueron reclasificados tenían un riesgo significativamente menor para la mortalidad por todas las causas (9,9 frente a 34,5 eventos por 1.000 años de pacientes), la mortalidad cardiovascular (2,7 frente a 13 eventos por 1000 pacientes), y la ERT (0,5 frente a 0,8 por 1000 pacientes) en comparación, con aquellos cuya TFGe era 45 a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con las dos ecuaciones.

Los resultados fueron similares en el alto riesgo y cohortes con ERC.

Estos datos muestran que, a través de múltiples poblaciones, el uso de los resultados de la ecuación CKD-EPI no da una estimación de menor prevalencia de ERC y una predicción de riesgo más precisa de resultados adversos en comparación con la ecuación MDRD.

Sin embargo, en mayores de 70 años<sup>306</sup>, se pone de manifiesto que no existen grandes diferencias entre las dos ecuaciones.

Una calculadora para la estimación de la TFG usando la ecuación CKD-EPI se puede obtener en los siguientes sitios web:

[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)

<http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>

### **Limitaciones de ecuaciones de estimación**

Las tres ecuaciones de estimación de creatinina descritas anteriormente están limitadas por las limitaciones inherentes al uso de la creatinina sérica, ya descritas. En esos casos, las pruebas confirmatorias podrían incluir estimaciones basadas en la cistatina C o mejor, la cistatina C y creatinina combinadas, o la recogida de una muestra de orina de 24 horas para la medición de aclaramiento de creatinina o la medición de aclaramiento de un marcador de filtración exógena que pueda proporcionar una evaluación más precisa de la TFG.

Otros marcadores de la función renal incluyen el nitrógeno ureico en sangre (BUN), que es menos útil que la creatinina en suero, y cistatina C.

Los estudios farmacocinéticos para determinar las reducciones de dosificación de fármacos en casos de ERC, siguiendo las indicaciones de las agencias FDA y EMA, se han realizado con la ecuación de Cockcroft-Gault para estimar la función renal <sup>307</sup>.

Los estudios farmacocinéticos se realizaron con los valores de creatinina en suero que eran altamente variable, y por lo tanto los resultados de estos estudios farmacocinéticos no pueden necesariamente ser traducidos de forma fiable en la práctica clínica actual <sup>308</sup>.

Ahora bien, según el The National Kidney Disease Education Program (NKDEP), para la mayoría de los pacientes, las TFGs calculados por MDRD o CKD-EPI pueden ser usados para estimar la función renal para la dosificación de fármacos <sup>309</sup>.

## 1.11 Enfermedad renal crónica (ERC)

### Introducción:

El riñón en su fisiología normal realiza una serie de procesos esenciales:

- Participa en el mantenimiento del ambiente extracelular constante que se requiere para el funcionamiento adecuado de las células. Esto lo logra mediante la excreción de algunos de los productos de desecho del metabolismo (tales como urea, creatinina y ácido úrico) y ajustando específicamente la excreción urinaria de agua y electrolitos para que coincida con la ingesta de líquidos y la producción endógena.

El riñón es capaz de regular individualmente la excreción de agua y solutos tales como sodio, potasio, etc. en gran medida por los cambios en la reabsorción tubular o la secreción. Reabsorción de solutos por el riñón en el hombre (En la mujer estos valores disminuyen un 25%). (Ver tabla 15).

<b>Sustancia</b>	<b>Fitrado</b>	<b>Excreción</b>	<b>Reabsorción</b>
Agua	180 litros	0,5-3 litros	98-99 %
Sodio	26,000 meq	100-250 meq	> 99 %
Cloro	21,000 meq	100-250 meq	99 %
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4,800 meq	0 meq	100 %
Potasio	800 meq	40-120 meq	80-95 %
Urea	54 gramos	27-32 gramos	40-50 %

- Segrega hormonas que participan en la hemodinámica sistémica y renal (la renina, prostaglandinas, y bradiquinina), la producción de glóbulos rojos (eritropoyetina), y la regulación del calcio, fósforo y el metabolismo óseo.

En el paciente con enfermedad renal, algunas o todas estas funciones, pueden disminuir o estar totalmente ausentes, como ocurre en el paciente con enfermedad renal en etapa terminal, lo que produce retención de toxinas urémicas, marcadas anomalías en el equilibrio electrolítico, anemia y enfermedad ósea.

ERC es un término general, que engloba trastornos heterogéneos, que afecta la estructura y la función del riñón. Las variaciones en la expresión de la enfermedad están relacionadas en parte con la causa y la patología, la gravedad y la tasa de progresión<sup>310</sup>.

En un contexto dónde las patologías crónicas suponen el 75% del gasto sanitario, la ERC afecta aproximadamente al 10% de la población, y se lleva el 3% del gasto sanitario total. Se debe asumir que la función renal declina a partir de la tercera década en la vida a un ritmo de 8ml/minuto por década, se puede afirmar pues, que la insuficiencia renal es un proceso fisiológico asociado al envejecimiento.

La atención a la cronicidad, sirvan de ejemplo los pacientes con ERC, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, afecciones respiratorias crónicas, etc. ha cambiado el paradigma de la atención a los pacientes en Atención Primaria, siendo estos pacientes el 80% de la actividad.

Así mismo, durante la última década, el reconocimiento de la ERC ha permitido a la Nefrología trascender de una especialidad que atendía patologías de baja incidencia-prevalencia como las enfermedades nefrológicas clásicas (glomerulonefritis, síndrome nefrótico) y que en sus estadios avanzados precisaban de tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante renal) a centralizar también su actividad a un importante problema de Salud Pública, asociado a una mortalidad prematura, (especialmente de origen cardiovascular), con importantes implicaciones sociales y económicas.

Todo ello ha hecho aconsejable no sólo su diagnóstico y detección precoz, posible por pruebas habituales de laboratorio, sino también aumentar su grado de conocimiento y coordinación transversal entre distintos niveles asistenciales, a fin de aplicar tratamientos que puedan prevenir el desarrollo y enlentecimiento de progresión a estadios terminales, y la reducción de complicaciones sistémicas secundarias (anemia, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal aguda, infecciones, deterioro físico y cognitivo, etc.).

Por todo ello, la ERC se ha convertido en una patología que ha pasado de ser una enfermedad grave que afectaba a pocos individuos y que debía ser atendida por nefrólogos, a una patología común de gravedad variable, que precisa de su conocimiento por otras especialidades y por las autoridades sanitarias.

Se puede afirmar que la ERC, al igual que la diabetes constituye uno de los problemas de salud más importantes de nuestro país. Se necesita un enfoque concertado de salud pública para la prevención, la detección temprana y la gestión de ambas patologías.

### **Epidemiología. Situación actual de la enfermedad renal crónica**

El estudio EPIRCE <sup>311</sup>, (Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), fue diseñado para conocer la prevalencia de la ERC.

En una muestra de 2746 personas, se determinó la creatinina sérica (el laboratorio estuvo centralizado para evitar sesgos), la TFGe fue calculada aplicando la ecuación MDRD.

El resultado fue que el 9,16% de la población adulta, mayor de 20 años, sufría algún grado de ERC. La edad media fue de 49 años. La prevalencia global de ERC basada en la medición patológica de TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, según la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, (KDOQI), fue del 6,8%, (IC del 95% de 5,4 a 8,2); aunque existía importantes diferencias en base a la edad: 3,3% para edades 40-64 años y 21,4% para edades > 64 años. A este valor se le suma los casos por diagnóstico de ERC por CAC elevados, en pacientes con TFGe > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, que fueron en total 2,33% (ver tabla 16)

	Total, n=2746	Varón, n= 1302	Mujer, n= 1444
ERC (KDOQI) ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	%	%	%
Estadio 1 (TFGe ≤ 90)	0,99	1,44	0,58
Estadio 2 (TFGe 60-89)	1,34	1,34	1,34
Estadio 3 (TFGe 30-59)	6,53	5,45	7,51
Estadio 3a (TFGe 45-59)	5,45	4,70	6,20
Estadio 3b (TFGe 30-44)	1,08	0,80	1,40
Estadio 4 (TFGe 15-29)	0,27	0,39	0,16
Estadio 5(TFGe < 15)	0,03	0	0,05
Total ERC	9,16	8,62	9,65

Se apreció una prevalencia considerable de FRCV clásicos: dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), hipertensión (24,1%), diabetes (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%).

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la presencia de ERC, en el análisis multivariado fueron: la edad, OR por cada año 1.12 (IC 1.10-1.14); la obesidad OR 1.91 (IC 1.20-3.03) y la HTA ya conocida 1.61 (IC 1.14-2.28).



La ERC se presenta asociada a cuatro patologías crónicas de alta prevalencia, como la diabetes, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica, según evidencia el registro oficial de diálisis y trasplante de la Sociedad española de nefrología de 2011, siendo en la práctica, muchos pacientes pluripatológicos.

La prevalencia de ERC encontrada en este estudio (6,8%) es similar a la mediana reportada en una revisión sistemática de 26 Estudios epidemiológicos en todo el mundo que fue 7,2%<sup>312</sup>.

La tasa de prevalencia en España, que coincide con la media europea, continúa aumentando, así a los 4 millones de personas que padecen enfermedad renal crónica de nuestro país, se suman una tasa de incidencia de 121 casos nuevos por millón Informe anual del registro de la Sociedad Española de Nefrología y la Organización Nacional de Trasplantes. (42º Congreso Anual de la SEN. Las Palmas de Gran Canaria. 2012).

En pacientes seguidos en AP, con enfermedades tan frecuentes como la HTA o la DM, la prevalencia de insuficiencia renal puede alcanzar cifras del 35-40%<sup>313</sup>.

Esta enfermedad es responsable de una gran morbimortalidad pues representa, un factor de riesgo vascular independiente y aditivo.

En España el estudio PERCEDIME2<sup>314</sup>, estudio descriptivo y transversal realizado en Atención Primaria, en consultas de médicos de familia, realizado a 1145 pacientes DM2 con edad superior a 40 años, la presencia de ERC se basó en los criterios de la KDOQI: TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, o presencia de daño renal según el CAC) ≥ 30 mg/g en dos o tres determinaciones en un período de 3 o más meses.

Los resultados fueron que el 27,9 % (IC 95% 25,2 – 30,5) de la muestra tuvo algún grado de ERC, proporcionalmente el 3,5% se encontraban en el estadio 1, el 6,4 % en el estadio 2, el 16,8 % en el estadio 3 (11,6 % en el 3a, y el 5,2 % en el 3b), y solo el 1,2% en los estadios 4 y 5 (analizados juntos debidos a su baja prevalencia). Del mismo modo, la presencia de un CAC ≥ 30 mg/g fue del 15,4 % (13 % como AMA, y el 2,4% como ASA).

Se encontró insuficiencia renal (IR), definida como estadio 3 o inferior, en 206 pacientes (18%), de los cuales 133, el 64,6 % se encontraban en el estadio 3a, y 60 el 29,1 % en el 3b, 13 el 6,3 % de los pacientes en los estadios 4 y 5. Dentro de estos, 143 el 69,4 % tuvieron normoalbuminuria.

En el año 2010 se describieron cinco tipos de síndromes cardio-renales, entre los que se encuentra el tipo 4 <sup>315</sup>, que es un estado de ERC que contribuye a disminución de la función cardíaca, la hipertrofia cardíaca, y a mayor riesgo de eventos cardíacos.

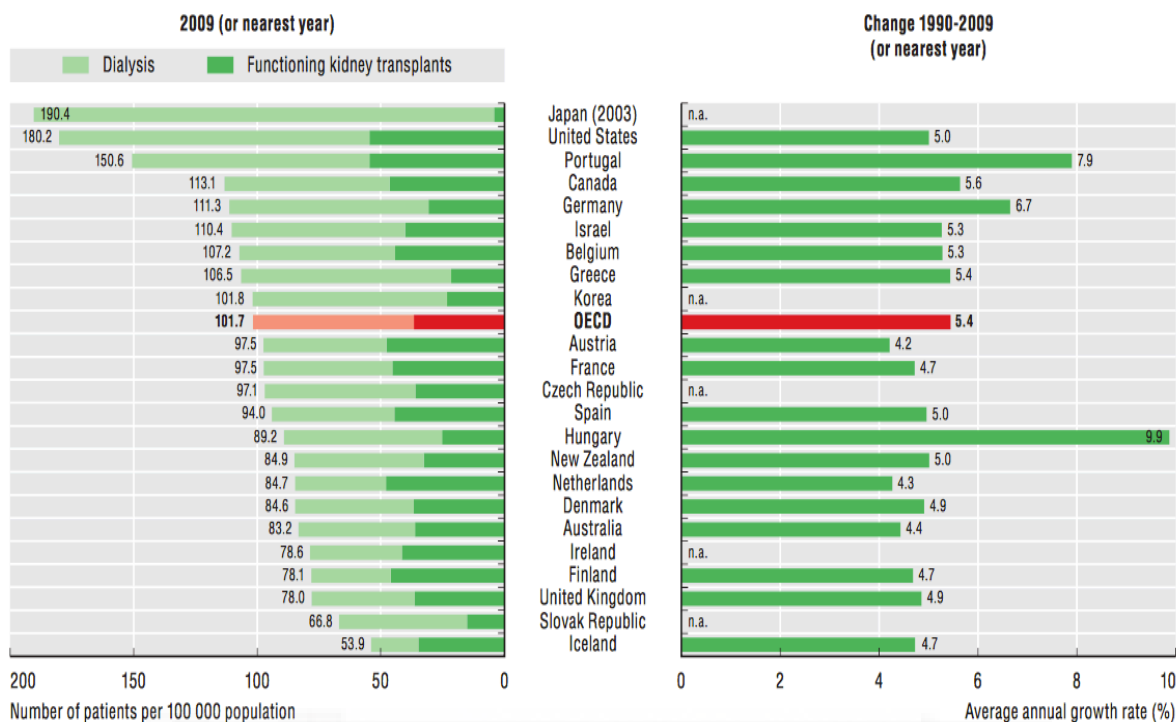
La literatura describe que los pacientes con ERC fallecerán de causa cardiovascular antes de entrar en un programa de diálisis <sup>316</sup>.

En el año 2012 estaban en terapia renal sustitutiva 50.909 pacientes, con un coste total de 1.645 millones de €, de los cuáles 1.140 corresponden a hemodiálisis, 118 a diálisis peritoneal y 387 a trasplante renal. En un estudio que analiza el coste sanitario de un año de tratamiento <sup>317</sup>, con hemodiálisis, trasplante renal de cadáver o renopancreático, y de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) estadios 4 y 5, se concluye que, la hemodiálisis conlleva el mayor impacto económico con en todas las partidas 46.659 € y de 32.432 € en diálisis peritoneal <sup>318</sup>, que según se indica en el documento marco sobre la ERC, dentro de la estrategia a la cronicidad del SNS, la opción de la diálisis peritoneal es coste efectiva, incrementando 5 veces el coste del paciente ERCA y 3 veces el de trasplantados <sup>319</sup>.

En las figuras 13 y 14, siguientes se aprecia claramente que los casos van en incremento a nivel mundial y en nuestro país.

En España en los últimos 20 años se ha duplicado el número de paciente en diálisis y se ha cuadruplicado el número de trasplantes funcionantes.

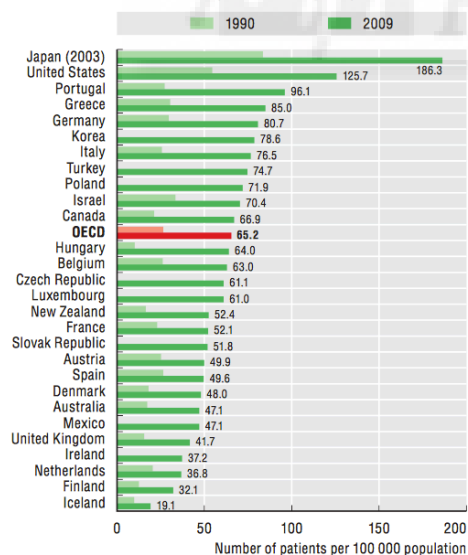
**Figura 13 Prevalencia de pacientes en tratamiento por ERC terminal**



Source: OECD Health Data 2011.

**Figura 14 Proporción de pacientes en diálisis y de trasplantes funcionantes**

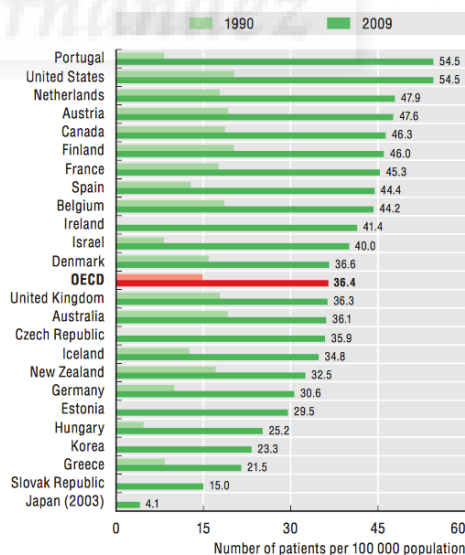
**4.8.2 Prevalence of patients undergoing dialysis, 1990 and 2009 (or nearest year)**



Source: OECD Health Data 2011.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888932524849>

**4.8.3 Prevalence of patients living with a functioning kidney transplant, 1990 and 2009 (or nearest year)**



Source: OECD Health Data 2011.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888932524868>

### **Definición ERC.**

En el año 2002 la National Kidney Foundation norteamericana publicó las guías KDOQI, en las que se estableció la definición actual de la ERC, la clasificación de esta en grados y los métodos básicos de evaluación, como son la estimación de la función renal mediante ecuaciones para el cálculo de la TFGe basadas en la determinación de la creatinina sérica y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina <sup>320</sup>.

En 2003 se fundó la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como grupo de expertos internacional e independiente, con participación española, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de la ERC.

En 2004 se publicaron las primeras guías KDOQI sobre el manejo de la HTA en los pacientes con ERC, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) <sup>321</sup>.

En las primeras guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), editadas con posterioridad a estas fechas ya se adoptó la clasificación KDOQI de la ERC.

En 2005 se publicó la primera guía KDIGO <sup>322</sup>, sobre la definición y clasificación de la ERC, que ratificó el enfoque de las guías KDOQI de 2002.

Las últimas guías KDOQI <sup>323</sup>, sólo añaden en la definición, a lo publicado en 2002, el término “con implicaciones para la salud”, (el añadido «con implicaciones para la salud», refleja el concepto de que pueden existir determinadas alteraciones renales estructurales o funcionales que no conlleven consecuencias pronósticas, por ejemplo, un quiste renal simple), la otra novedad es, el desglose del estadio 3, en 3a y 3b, por su diferente valor pronóstico en la clasificación.

Así pues, de acuerdo a los criterios de la KDOQI se entiende por ERC:

1. La presencia de una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses.
2. La presencia de lesión renal con implicaciones para la salud, con o sin descenso de la TFG e durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses.

El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imagen.

(Ver tabla 17)

**Tabla 17. Conceptos definitorios de ERC <sup>324</sup>**

Crterios	Comentario
Duración ≥ 3 meses, documentada	<p>La duraci3n es necesaria para distinguir entre enfermedades cr3nicas y enfermedades renales agudas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La evaluaci3n cl3nica suele sugerir la duraci3n</li> <li>• La documentaci3n de la duraci3n generalmente no est3 disponible en estudios epidemiol3gicos</li> </ul>
Tasa Filtraci3n Glomerular (TFGe) < 60 ml /min/1.73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La TFGe es el mejor 3ndice general de la funci3n renal en salud y enfermedad.</li> <li>• El TFGe normal en adultos j3venes es aproximadamente 125 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. TFGe &lt;15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se define como la insuficiencia renal.</li> <li>• La disminuci3n de la TFGe puede detectarse mediante las ecuaciones de estimaci3n actuales para la TFG basada en la creatinina s3rica pero no por la creatinina s3rica sola.</li> <li>• La disminuci3n de la TFGe puede confirmarse mediante la TFG medida</li> </ul>
Daño renal, tal como se define por anomal3as estructurales o anomal3as funcionales distintas de la disminuci3n de la TFGe	<p><i>La causa se basa en la enfermedad y la patolog3a subyacentes.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las enfermedades glomerulares (diabetes, enfermedades autoinmunes, infecciones sist3micas, f3rmacos, neoplasias)</li> <li>• Enfermedades vasculares (aterosclerosis, hipertensi3n, isquemia, vasculitis, microangiopat3a tromb3tica)</li> <li>• Las enfermedades tubulointersticiales (infecciones del tracto urinario, piedras, obstrucci3n, toxicidad de los medicamentos)</li> <li>• Enfermedad qu3stica (enfermedad renal poliqu3stica)</li> </ul>
	<p><i>Albuminuria como marcador de daño renal (aumento de la permeabilidad glomerular, CAC &gt; 30 mg/g).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El CAC de orina normal en adultos j3venes es &lt;10 mg/g.</li> <li>• Las categor3as de CAC :10-29, 30-300 y &gt; 300 mg de la orina, se denominan "alto normal, alto y muy alto" respectivamente.</li> <li>• El CAC&gt; 2000 mg/g se acompaña de signos y s3ntomas de s3ndrome nefr3tico (baja alb3mina s3rica, edema y colesterol alto en suero).</li> </ul>
	<p><i>Anomal3as en el sedimento urinario como marcadores de daño renal.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La presencia en el sedimento urinario de hematuria y/o leucocituria durante m3s de tres meses, una vez se ha descartado la causa urol3gica o la infecci3n de orina (incluida la tuberculosis urinaria), pueden ser indicio de glomerulonefritis, pielonefritis o nefritis t3bulo-intersticiales cr3nicas.</li> </ul>
	<p><i>Anomal3as de la imagen como marcadores de daño renal (ultrasonido, tomograf3a computarizada y resonancia magn3tica con o sin contraste, is3topos, angiograf3a).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñones poliqu3sticos</li> <li>• Hidronefrosis por obstrucci3n</li> <li>• Cicatrices corticales debidas a infartos, pielonefritis o reflujo vesicoureteral</li> <li>• Masas renales o aumento de los riñones por enfermedades infiltrativas</li> <li>• Estenosis de la arteria renal</li> <li>• Riñones pequeños y ecog3nicos (comunes en las 3ltimas etapas de la ERC debido a muchas enfermedades parenquimatosas)</li> </ul>

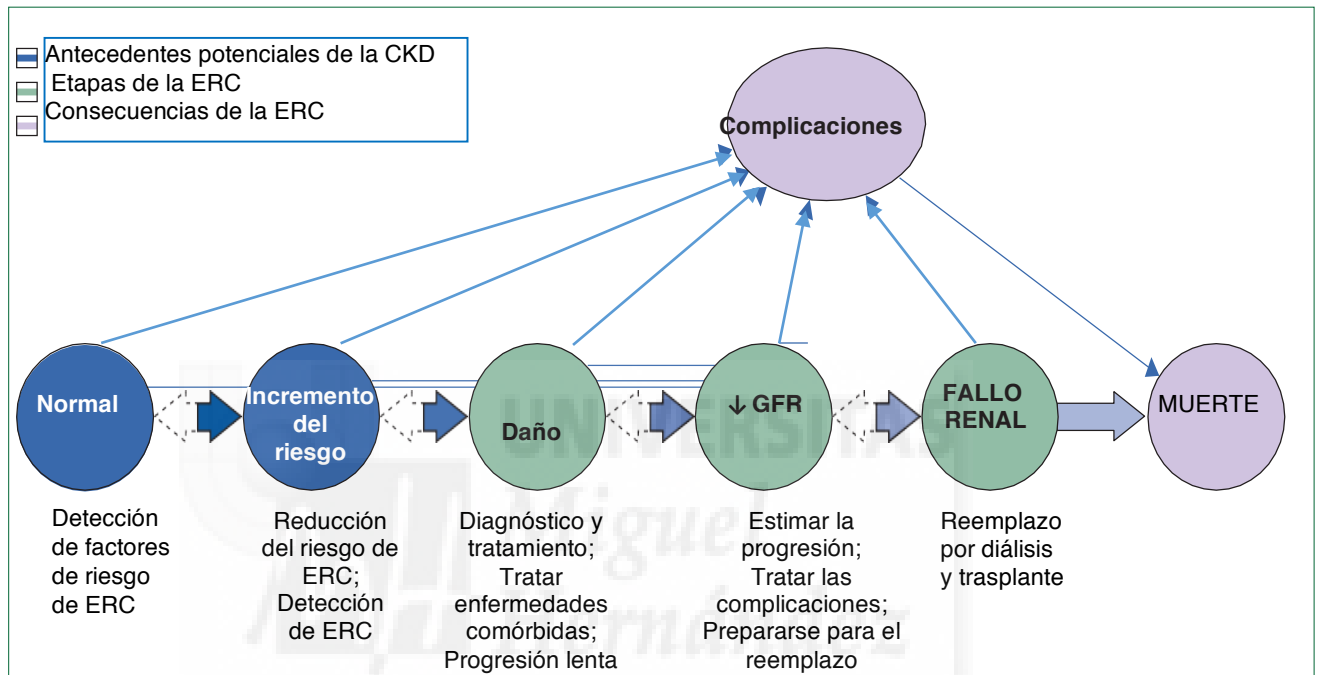
\*Factor de conversi3n de la alb3mina a la creatinina (ACR) 1,0 mg/g = 0,113 mg/mmol.

## Factores de riesgo

Las situaciones de riesgo que favorecen la ERC son múltiples. En la figura 15, se expone el modelo conceptual inicialmente publicado por la National Kidney Foundation.

Este modelo representa la ERC como un proceso continuo en su desarrollo, progresión y complicaciones, incluyendo las estrategias posibles para mejorar su evolución y pronóstico.

Figura15 MODELO CONCEPTUAL ORIGINAL PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA <sup>325</sup>



La ERC es un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Las flechas gruesas entre círculos representan el desarrollo, progresión y remisión de la ERC (la remisión es menos frecuente, por lo que está representada con flechas discontinuas).

Las complicaciones se refieren a todas las complicaciones secundarias al descenso del FG y la ECV. Las complicaciones pueden deberse también a los efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la ERC. Aunque existen enfermedades renales rápidamente progresivas que pueden llevar a la pérdida de la función renal en meses, la mayoría de las enfermedades evolucionan durante décadas e incluso algunos pacientes apenas progresan durante muchos años de seguimiento. Las complicaciones ocurren en cualquier estadio, y a menudo pueden conducir a la muerte sin progresar al fracaso renal.

Este modelo conceptual incluye factores de riesgo en cada una de sus fases y éstos se clasifican como:

- *Factores de susceptibilidad*: son los que aumentan la posibilidad de desarrollar ERC.
- *Factores iniciadores*: son los que pueden iniciar directamente el daño renal.
- *Factores de progresión*: son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.
- *Factores de estadio final*: son los que incrementan la morbilidad en los estadios finales de la enfermedad.

Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA, que además es modificable. (Ver tabla 18).

Algunos estudios recientes han analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del Framingham Heart Study, la presencia de estos factores, especialmente la edad, la HTA, la DM, la concentración baja de colesterol HDL y el consumo de tabaco, fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento a 18 años de una cohorte poblacional de personas sin ERC al inicio<sup>326</sup>.

El control de estos factores puede evitar el inicio de daño renal, incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales y ralentizar su progresión cuando ya está establecida.

El diagnóstico clínico permite terapias específicas en algunos casos, dirigidos a la causa o a los procesos patológicos, pero el tratamiento, así como el de las comorbilidades dependerá del estadio de ERC que el paciente tenga, así como el grado de albuminuria, como ya vimos en el capítulo de ND, incluso en el manejo de los fármacos son determinantes estos factores.

Un factor determinante, ya se comentó en el apartado de epidemiología, es la edad, que asocia en si misma el descenso de TFG, que junto con la pluripatología del anciano y el uso de fármacos nefrotóxicos pueden agravar la función renal.

<b>Tabla 18.- FACTORES DE RIEGO DE LA ENFERMADAD RENAL CRÓNICA</b> <sup>326</sup>
<b>Factores de susceptibilidad:</b> incrementan la posibilidad de daño renal.
<p>Edad avanzada</p> <p>Historia familiar de ERC Masa renal disminuida</p> <p>Bajo peso al nacer</p> <p>Raza negra y otras minorías étnicas</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Diabetes Obesidad</p> <p>Nivel socioeconómico bajo</p>
<b>Factores iniciadores:</b> inician directamente el daño renal
<p>Enfermedades autoinmunes Infecciones sistémicas Infecciones urinarias</p> <p>Litiasis renal</p> <p>Obstrucción de las vías urinarias bajas</p> <p>Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINES</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Diabetes</p>
<b>Factores de progresión:</b> empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal
<p>Proteinuria persistente</p> <p>Hipertensión arterial mal controlada</p> <p>Diabetes mal controlada</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Dislipemia</p> <p>Anemia</p> <p>Enfermedad cardiovascular asociada</p> <p>Obesidad</p>
<b>Factores de estadio final:</b> incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal
<p>Acceso vascular temporal para diálisis</p> <p>Anemia</p> <p>Hipoalbuminemia</p> <p>Derivación tardía a nefrología</p>



## Cribado de la ERC

La ERC es con frecuencia una enfermedad infradiagnosticada, debido a que las primeras etapas de la enfermedad son a menudo asintomáticas, y presenta un curso lento en su progresión, evolucionando durante décadas, la mayoría de las veces se detecta durante la evaluación de trastornos comórbidos.

Esta situación dificulta la intervención precoz desde los diferentes ámbitos asistenciales, en fases donde es reversible, con un fácil tratamiento.

La detección precoz de estos pacientes optimizaría no sólo las posibilidades de tratamiento, sino que permitiría retrasar la progresión y potencialmente disminuir la morbimortalidad, reduciendo también los costes sanitarios.

Se recomienda el cribado de rutina a poblaciones de alto riesgo<sup>328-329</sup>, la mayoría de guías, recomiendan la detección de ERC en pacientes con HTA, DM2 o ECV establecida. También consideran, la posibilidad de ampliar estos criterios a otros grupos de alto riesgo como, por ejemplo:

- Personas mayores de 60 años
- Obesidad (Índice de Masa Corporal –IMC- > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- DM tipo 1 con más de 5 años de evolución.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias (poliquistosis renal, síndrome de Alport, etc.) o con asociación familiar (glomerulonefritis, nefropatías intersticiales).
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos.
- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, obesidad, síndrome metabólico, fumadores).
- Antecedentes de insuficiencia renal aguda.
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias

La causa más frecuente de ERC en nuestro medio es la nefropatía diabética, seguida de la hipertensiva.

El cribado se hará con la determinación de la TFGe y con la detección del CAC, pero se debe realizar seguimiento al menos trimestral, para ser diagnósticos al confirmar los hallazgos patológicos.

Las intervenciones que mejor han demostrado frenar la progresión de ERC son el control de la presión arterial, el control de diabetes mellitus y la disminución de la proteinuria con IECA o ARA-II.

La enfermedad renal terminal cuando el filtrado glomerular es  $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , debe ser retrasada mediante la detección precoz de los pacientes, el médico de AP en su atención longitudinal al paciente ocupa una posición clave en este punto pudiendo mediante la detección precoz y la coordinación eficiente con la atención especializada nefrológica lograr un manejo óptimo de esta patología.

### Clasificación de la ERC

El cálculo de la TFG es necesario para el diagnóstico y clasificación de la ERC ya que la concentración plasmática de creatinina es insuficiente. La presencia de proteinuria es un marcador de riesgo precoz de aparición o progresión de ERC y de eventos cardiovasculares.

En la última publicación de los estándares para la atención médica de la diabetes de la ADA 2017, se muestra a la hora de la clasificación de la ERC la tabla 19

<b>Tabla 19.- Estadios de ERC<sup>3</sup></b>		
Estadio		TFGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Daño renal* con TFGe normal o aumentado	$\geq 90$
2	Daño renal* con TFGe levemente disminuido	60-89
3	TFGe moderadamente disminuido	30-59
4	TFGe gravemente disminuido	15-29
5	Insuficiencia renal	$< 15$ o diálisis
*El daño renal se define como una CAC persistentemente $\geq 30 \text{ mg/g Cr}$ u otras anomalías en los estudios patológicos, de orina, de sangre o por imágenes. Adaptado de Levey et al.		

A destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del filtrado glomerular no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal, como es la presencia de CAC patológico u otras lesiones ya descritas en el capítulo de ND.

Con la fórmula MDRD todos los pacientes de edad avanzada tendrían ERC estadio 2, con creatinina normal en plasma y sin daño renal.

Con FG entre 15-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> las fórmulas son fiables.

Con TFG < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> las fórmulas sobrestiman la TFG, por lo que deben utilizarse los cálculos en orina de 24 horas o técnicas radioisotópicas, así como en situaciones especiales:

- Malnutrición o anorexia (IMC <19).
- Obesidad (IMC > 35).
- Enfermedades musculoesqueléticas.
- Dietas especiales.
- Cirrosis hepática.
- Amputación de extremidades.
- Fracaso renal agudo.
- Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatinina.
- Embarazo.
- Fase 5 de la ERC.
- Fármacos que bloquean la secreción de creatinina: cimetidina, trimetoprim...

Sin embargo, desde el 2013, las Guías KDIGO, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos normales, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, han propuesto una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en una entrada doble por estadios de TFG (subdividiendo el estadio 3, a su vez, en 3a y 3b, debido al mayor riesgo CV y mortalidad del 3b respecto al 3a), y por albuminuria (con 3 categorías según su intensidad A1-A2-A3). (Ver tabla 20).

Asociada a la referida clasificación pronóstica, se establecen unos niveles de riesgo y unas recomendaciones tanto de seguimiento como de derivación a segundo nivel de atención a los pacientes.

La definición de ERC comprende pues: causa, TFG y categoría de albuminuria. Esta nueva recomendación sirve para destacar el aspecto multidimensional de la ERC y nos deja un marco para las recomendaciones sobre la gestión clínica de la ERC.

Sin embargo, en contraste con las predicciones del modelo clásico para la afectación de la enfermedad renal, un porcentaje considerable de pacientes con diabetes y

filtración renal deteriorada no tienen tasas de excreción de proteínas urinarias sustancialmente elevadas.

**Tabla 20. Riesgo de ECV y renal en los diferentes estadios de la ERC <sup>327-328</sup>**

				Estadios según albuminuria (CAC en mg/g)				
				A1		A2	A3	
				óptimo	Normal alto	Alto	Muy Alto	Nefrótico
				< 10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
TFGe Estadios (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Alto	>105					
		Óptimo	90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Leve-moderado	I R C	45-59				
	G3b	Moderado grave		30-44				
	G4	Grave		15-29				
	G5	Fallo renal		<15				

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría “bajo riesgo”; si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo “moderadamente aumentado”), naranja (“alto riesgo”) y rojo (“muy alto riesgo”), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Otro concepto es el de insuficiencia renal (IRC) que serían los pacientes comprendidos entre grado 3 y 5, siendo el estadio final la insuficiencia renal terminal y diálisis.

La albuminuria constituye, juntamente con el TFG, la base del diagnóstico y clasificación en estadios actual de la ERC. Su presencia identifica un subgrupo de pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad y con más morbimortalidad cardiovascular.

Diversos trabajos demuestran que hay una elevada correlación y concordancia entre las concentraciones del cociente proteína/creatinina (PR/CR) y/o albúmina/creatinina obtenidas en muestras de orina respecto a la excreción de proteína y/o albúmina en orina de 24 horas.

A pesar de la importancia de la detección y monitorización de la albuminuria/proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la ERC, no hay un consenso entre las diversas guías de práctica clínica publicadas en los últimos años, sobre si ésta debe ser definida en términos de albúmina o de proteína <sup>329</sup>.

El CAC es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria a DM, HTA o enfermedad glomerular, que son las causas más frecuentes de ERC en el adulto. Por este motivo, para la detección y monitorización, así como la nueva clasificación en estadios y pronóstico de ERC deberá valorarse la presencia de proteinuria mediante la determinación del CAC. Para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios 2 valores elevados en 3 muestras obtenidas durante un período de 3 a 6 meses.

En el caso de pacientes con ERC diagnosticada y proteinuria significativa (por ejemplo, CAC > 300-500 mg/g), se podría realizar la monitorización a partir del cociente proteínas/creatinina en orina, por tratarse de una determinación más económica y porque, a medida que se incrementa la proteinuria, especialmente en proteinuria nefrótica, el CAC es menos sensible.

También se recomienda la utilización del cociente proteínas/creatinina en orina en pacientes con sospecha de enfermedad intersticial y de nefrotoxicidad por antirretrovirales, ya que en ambas situaciones la proteinuria está constituida fundamentalmente por proteínas de bajo peso molecular, diferente a la albúmina.

La determinación de proteinuria incluye no solo la cuantificación de albúmina, sino también la de proteínas de bajo peso molecular, como proteínas de origen tubular o cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

## Progresión de la ERC

Aunque la clasificación de la ERC en diversos estadios es un aspecto importante para el tratamiento de los pacientes, es también de gran importancia establecer los criterios que definen la progresión de la ERC y los factores de riesgo que la hacen más probable. Aunque no existe una definición claramente establecida de progresión de ERC, las guías NICE 2008 en función de los datos anteriores define la progresión de la ERC como el descenso de la TFG  $> 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{año}$  o  $> 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  en 5 años<sup>330</sup>.

La tasa media de disminución anual del FG es  $0,7\text{-}1 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{año}$  a partir de los 40 años<sup>330</sup>.

Muchos pacientes a lo largo de su evolución van a experimentar una progresión muy lenta o incluso no progresarán, en cambio otros pacientes, aún con leves disminuciones en el FG, pueden presentar factores para la progresión como proteinuria de rango nefrótico, y presentar un deterioro en la función renal en un periodo corto de tiempo. Por ello se considera a la albuminuria–proteinuria un mejor predictor de la tasa de deterioro renal que la TFGe<sup>288</sup>.

Se considera Progresión cuando cumple uno de los siguientes criterios:

- Progresión a una categoría superior o más grave de deterioro de la función renal (se aconseja realizar dos medidas de la TFGe en un período no inferior a dos meses), o de categorización de albuminuria ( $< 30$ ,  $30\text{-}299$ ,  $> 300 \text{ mg/g}$ ).
- Descenso de la TFGe  $> 5 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{año}$  o  $> 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en cinco años<sup>288</sup>. Con esta evolución, un paciente con ERC estadio 3 iniciaría diálisis a los 12 años o menos.
- Cuando sobre el valor basal o previo se observa un descenso de la TFGe  $\geq 25\%$  o incremento del CAC  $\geq 50\%$ .
- Hematuria no urológica persistente con proteinuria.

Factores predictores de progresión son:

- Presencia de proteinuria
- Hipertensión arterial no controlada
- Diabetes no controlada
- Enfermedad cardiovascular asociada<sup>331</sup>
- Tabaquismo<sup>332</sup>
- Obesidad

- Raza negra o asiática
- Tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
- Obstrucción del tracto urinario

Tratar estos factores retrasa la progresión de la ERC.

### **Criterios de derivación a nefrología**

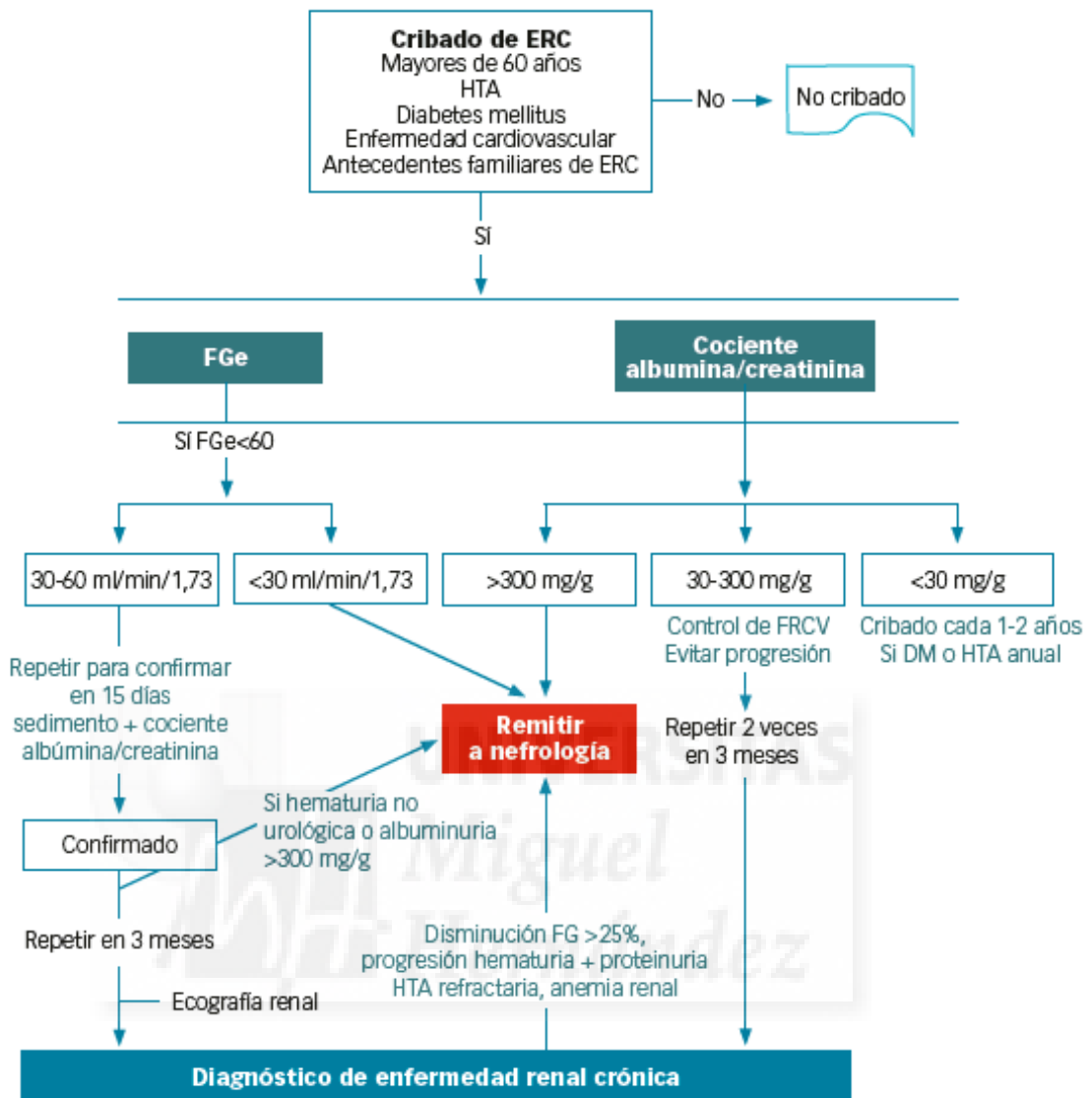
En general, los criterios de actuación, interconsulta y derivación con el servicio de Nefrología de referencia, dependerán del estadio de la ERC, la velocidad de su progresión, el grado de albuminuria, la presencia de signos de alarma, comorbilidad asociada y la situación funcional del paciente<sup>333</sup>.

En líneas generales se deberá decidir la interconsulta con el especialista en Nefrología los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- CAC > 300 mg/g, indistintamente de su filtrado glomerular.
- TFGe < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, excepto pacientes mayores de 80 años sin signos de daño renal o signos de alarma o con comorbilidad asociada grave y expectativa de vida corta.
- TFGe entre 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, con signos de alarma o con progresión de la insuficiencia renal.
- Deterioro agudo de la función renal (caída de la TFGe > 25%), en menos de un mes, descartados factores exógenos, (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECAs o ARA II- o inhibidores directos de la renina).
- Alteraciones en la concentración sérica de potasio (> 5,5 mmol/L o < 3,5 mmol/L sin recibir diuréticos).
- Anemia: Hb < 10,5 g/dL con ERC a pesar de corregir ferropenia (índice de saturación de la transferrina -ISAT > 20% y ferritina > 100 ng/mL)
- Pacientes que presenten progresión renal

(Algoritmo de interconsulta con Nefrología, ver figura 16).

Figura 16.- Algoritmo de derivación a nefrología. Nefrología 2014; 34(2):243-62.



Los pacientes de edad  $\geq$  de 80 años con ERC estadio 4-5 con expectativa de vida corta, mala situación funcional (dependencia de las actividades de la vida diaria, demencia), comorbilidad asociada grave, etc., podrán ser subsidiarios de tratamiento conservador y/o paliativo, bien en atención primaria o compartido con Nefrología.

En los pacientes diabéticos se aplicarán los criterios anteriores, si bien se debe remitir a todo paciente con:

- Albuminuria: CAC (confirmado en 2 de 3 determinaciones)  $> 300\text{mg/g}$ , a pesar del adecuado tratamiento y control de la presión arterial.
- Aumento de la albuminuria a pesar del tratamiento.
- HTA refractaria.



### **Indicaciones de solicitud de ecografía desde atención primaria**

Bien para su seguimiento en atención primaria o para su derivación a nefrología, se considera pertinente la solicitud de ecografía en el estudio diagnóstico de la ERC.

Sus indicaciones son:

- ✓ ERC progresiva (disminución de la TFG e  $> 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  en un año).
- ✓ Hematuria macroscópica o albuminuria persistente.
- ✓ Sintomatología de obstrucción del tracto urinario.
- ✓ Edad  $> 15$  años e historia familiar de riñones poliquísticos.
- ✓ Estadio 4 o 5. Valorar previamente comorbilidades asociadas.
- ✓ ERC con proteinuria.
- ✓ Infecciones urinarias de repetición con participación renal.

### **Monitorización y seguimiento de pacientes con ERC**

En cada revisión en atención primaria se recomienda:

- Controlar la PA y ajustar el tratamiento. Objetivo de PA  $< 140/90$  mm Hg.

En pacientes con proteinuria (CAC  $> 300$  mg/g), se recomiendan cifras próximas a 130/80 mm Hg. En pacientes de edad avanzada esta medida será objeto de una prudente y cuidada individualización<sup>334</sup>.

Evitar hipotensiones en pacientes de edad avanzada y enfermedad ateromatosa importante.

- Vigilar presencia de anemia: si ERC 3-5 y Hb  $< 10,5$  g/dl (una vez descartada ferropenia: índice saturación transferrina  $> 20\%$  y ferritina  $> 100$  ng/ml), estimar remisión o adelantarla en nefrología para valorar tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis.

- Revisar la medicación ajustando la dosis según el FG. En ERC 3-5 evitar la utilización de AINEs, antidiabéticos orales de eliminación renal y contrastes yodados.

- Revisar los hábitos dietéticos, orientando al paciente sobre el tipo de dieta que ha de seguir según el FG:

ERC 1-3: solo se recomienda dieta hiposódica en caso de HTA.

ERC 4-5: dar recomendaciones dietéticas sobre sodio, fósforo y potasio.

- Analítica en cada revisión a partir de estadio ERC 3: Hemograma, bioquímica sanguínea, (glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fosforo, albúmina, cribado de lípidos), CKD-EPI, anormales y sedimento de orina y CAC) <sup>335</sup>.

La frecuencia de seguimiento se establece en la tabla 21, los números en cada celda indican el número de visitas recomendadas al año, las celdas en rojo indican que los pacientes también han de ser controlados por nefrología y su número de visitas/año.

<b>Tabla 21.- Frecuencia de seguimiento</b>				
Estadio ERC según TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		Estadio de Albuminuria		
		Normal < 30 mg/g	AMA 30-300 mg/g	ASA > 300 mg/g
1	> 90	1 si ERC	1	2 en nefrología
2	60-89	1 si ERC	1	2 en nefrología
3a	45-59	1	2	3 en nefrología
3b	30-44	2	3	3 en nefrología
4	15-29	3 en nefrología	3 en nefrología	4 en nefrología
5	< 15	4 en nefrología	4 en nefrología	4 en nefrología

Dependiendo del estadio de la ERC y del nivel asistencial se complementarán las atenciones (ver tabla 22). En la tabla se muestra una teórica distribución de la atención individualizando a los pacientes según su estadio.

Ver también desarrollo actuaciones individualizadas en tratamiento de la Nefropatía.

Ver también más adelante el apartado actuaciones específicas en el manejo del paciente con ERC.

Tabla 22.- ¿Qué se espera de cada especialista en cada revisión?		
ESTADIO ERC	ATENCIÓN PRIMARIA	NEFROLOGÍA
<b>1 y 2</b> (FG > 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de Factores de Riesgo de ERC</li> <li>• Detectar progresión de ERC.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro FG</li> <li>- Aumento proteinuria</li> </ul> </li> <li>• Controlar FRCV asociados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar enfermedades renales subsidiarias de tratamiento específico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomerulonefritis primarias o secundarias</li> <li>- Nefropatía isquémica</li> </ul> </li> <li>• Detectar progresión de ERC</li> <li>• Valorar idoneidad de combinaciones de fármacos específicos y sugerir cambios en el tratamiento</li> </ul>
<b>3a y 3b</b> (FG 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectar progresión de ERC</li> <li>• Controlar FRCV asociados</li> <li>• Ajuste de fármacos al FG. Revisión de fármacos nefrotóxicos (p.ej. AINEs)</li> <li>• Consejos higiénico-dietético</li> <li>• Estadio 3b:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunar frente a Neumococo, Influenza y VHB</li> <li>• Considerar densitometría.</li> <li>• Detectar complicaciones de la ERC:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia</li> <li>- Trastornos electrolíticos</li> <li>- Déficit de Vitamina D</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar enfermedades renales subsidiarias de tratamiento específico.</li> <li>• Evaluar y tratar complicaciones de la ERC:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones del metabolismo óseo y mineral</li> <li>- Anemia</li> <li>- Trastornos electrolíticos</li> </ul> </li> <li>• Controlar FRCV asociados</li> </ul>
<b>4-5</b> (FG < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejos higiénico-dietético</li> <li>• Ajuste de fármacos al FG. Evitar nefrotóxicos (AINEs, contrastes yodados)</li> <li>• Detectar complicaciones de la ERC:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia</li> <li>- Trastornos electrolíticos</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparar para el teto renal sustitutivo si procede</li> <li>• Organizar tratamiento paliativo si no procede teto sustitutivo</li> <li>• Evaluar y tratar complicaciones de la ERC:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones del metabolismo óseo y mineral</li> <li>- Anemia</li> <li>- Acidosis</li> <li>- Trastornos electrolíticos</li> </ul> </li> </ul>

### Prevención de la nefrotoxicidad

Precaución con los fármacos capaces de producir hiperpotasemia como los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride, triamterene, eplerenona) un otro

fármaco que retenga potasio (IECAs, ARA-II, Inhibidores directos de renina, AINEs, Betabloqueantes). En estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es obligada.

Evitar el uso de fármacos que producen depleción brusca de volumen y que pueden provocar daño tubular, sobretudo en situaciones de deshidratación, y aquellos con efecto directo negativo sobre el túbulo (aminoglicosidos, tacrolimus, ciclosporinaA).

Evitar en lo posible el uso prolongado de AINEs e inhibidores de COX2.

Ajustar las dosis de fármacos a la TFGe.

Minimizar el uso de contrastes intravenosos, dada la existencia de una entidad nosológica denominada “nefropatía inducida por contraste”, definida como un aumento de la creatinina sérica en un 25% del basal o en un 0,5 mg/dl, que ocurre durante los 3 días siguientes a la administración del contraste, sin otra causa posible. Esto se produce por el aumento de la viscosidad sanguínea producida por el contraste y el efecto tóxico directo sobre las células tubulares<sup>336</sup>, lo más importante es prevenir su aparición, en especial en ancianos, portadores de insuficiencia cardíaca DM, ERC previa, deshidratación, IAM, shock, anemia, hipotensión, uso de nefrotóxicos.

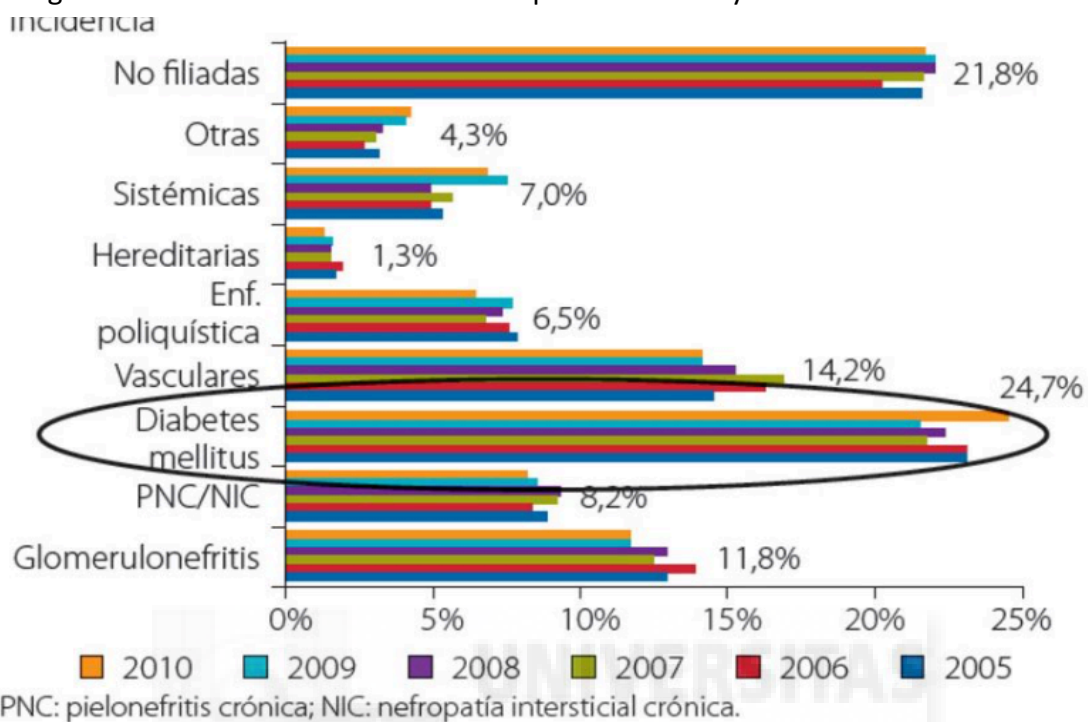
La mejor pauta para prevenir la nefropatía por contraste es sobre todo mantener un correcto estado de hidratación mediante fluidoterapia intravenosa e hidratación oral, puede necesitarse la administración de tratamiento profiláctico con N-acetilcisteína<sup>337</sup>, clásicamente se ha recomendado suspender la metformina, sin embargo en la actualidad, no existe evidencia suficiente para tener que suspenderla en pacientes con función renal previa normal a los que se les administra una cantidad “moderada” de contraste<sup>338</sup>.

### **Enfermedad renal crónica y DM en España**

En los últimos años, existe un aumento de la etiología diabética, como responsable de la ERC en estadio 5. Llegando actualmente a un 24,7%, lo que convierte a la DM como la causa más frecuente de insuficiencia renal<sup>339</sup>. (Figura 17)

El riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el diabético con respecto a la población no diabética<sup>340</sup>.

Figura 17.- Causa de enfermedad renal primaria en mayores de 15 años <sup>361</sup>



Se ha estimado que en nuestro país existe más de un 35% de pacientes con DM2 que presentan AMA, proteinuria o ERC. Si extrapolamos estos datos a las últimas cifras de población (46,5 millones de habitantes), podríamos estar hablando de más de un millón de diabéticos con afectación renal de diverso grado.

Un 23,3% los pacientes que iniciaban tratamiento sustitutivo renal en España eran DM <sup>341</sup>, pero la distribución no es uniforme en todas las comunidades autónomas, las cifras más bajas son las observadas en La Rioja o País Vasco <sup>342</sup>, y las más altas en la Comunidad Canaria (45%).

El estudio MERENA (Morbilidad Enfermedad Renal En pacientes Diabéticos y No diabéticos), puesto en marcha por el Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB), ha comparado los factores de morbilidad y mortalidad de 1.129 pacientes distribuidos en dos cohortes de pacientes, diabéticos (n = 461) y no diabéticos (n = 668), en estadios 3 y 4 KDOQI, los datos basales del estudio muestran que los pacientes diabéticos tienen más edad y presentan mayor morbilidad cardiovascular

(dislipemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica) que la población no diabética.

Cuando examinamos la mortalidad de esta población, datos comunicados en el estudio MERENA<sup>343</sup>, señalan que la mortalidad global de ambas poblaciones a los tres años es alta y que es superior en los diabéticos 12,3 % versus 9,1% en no diabéticos, y más especialmente en el estadio 4-KDOQI, en datos a los 5 años de seguimiento, del total de muertes, un 44% fueron de causa cardiovascular. En este estudio, en contra a lo publicado anteriormente en la literatura, en el seguimiento a 5 años los pacientes con ERC tienen mayor probabilidad de llegar a terapia renal sustitutiva que de fallecer.

### **Manejo de la ERC**

#### *Detección de lesión orgánica cardiovascular asintomática en la ERC.*

La ERC comporta un claro incremento del riesgo de la patología cardiovascular subclínica y consecuentemente de la morbimortalidad que se deriva de su progresión; por tanto, su detección precoz es un objetivo fundamental en el manejo de la ERC.

En este sentido hay que recordar que el uso de las tablas de riesgo convencionales ofrece limitaciones en los pacientes ERC<sup>344</sup>, ya que, en ellas, no se considera el impacto de factores relevantes en la patogenia de la aterosclerosis en el enfermo renal, como son, la anemia, la inflamación crónica, el estrés oxidativo o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Por ello, desde un punto de vista práctico, es necesario disponer de exploraciones no invasivas que permitan al clínico detectar a los pacientes con un riesgo aumentado de ECV.

- Hipertrofia ventricular izquierda: la hipertrofia de ventrículo izquierdo es un factor independiente de RCV, por lo que su diagnóstico mediante la determinación de la medición del índice de Cornell podría ser útil.
- Enfermedad vascular periférica: los pacientes con ERC tienen un riesgo de presentar enfermedad arterial periférica que dobla el de la población general<sup>345</sup>, y la existencia de esta patología multiplica por seis el riesgo de muerte por enfermedad coronaria.
- La determinación del índice tobillo-brazo, con un valor < 0,9 o > 1,3 identifica a pacientes de alto riesgo cardiovascular, la mayoría asintomáticos.

- La arteriosclerosis carotídea: es un factor RCV y un estudio demuestra que el 62% de los pacientes con ERC presentan engrosamiento de la íntima-media carotídea o placas ateromatosas carotídeas a pesar de tener un riesgo cardiovascular bajo-intermedio estimado por tablas de riesgo cardiovascular <sup>346</sup>. Por tanto, la ecografía carotídea podría ser otra estrategia para detectar individuos con ERC y lesión orgánica CV asintomática.
- Pacientes con ERC en diálisis: el RCV es especialmente elevado <sup>347</sup>, por lo que al inicio de este tratamiento se recomienda la práctica de un ecocardiograma.

### *Recomendaciones sobre estilo de vida en la ERC*

#### Ejercicio físico

La práctica regular de ejercicio mejora la función de los sistemas cardiovascular y músculoesquelético, el consumo de calorías ayuda a luchar contra la obesidad, y también proporciona bienestar físico y favorece el descanso.

Como norma general, se recomienda 150 minutos de ejercicio moderado por semana, repartidos al menos en 5 días, se recomienda no discontinuarlo más de 48 horas.

Cuando la enfermedad renal está establecida, adaptar el ejercicio a la capacidad física de cada paciente.

Una reciente revisión de Cochrane que analizó 45 estudios que randomizaron 1863 pacientes con ERC, algunos con trasplante renal, demostró que la práctica de ejercicio se acompaña de beneficios significativos en el estado físico, la capacidad de caminar, en parámetros cardiovasculares como presión arterial y frecuencia cardiaca, en la calidad de vida y en algunas determinaciones metabólicas. Se comprobó que un entrenamiento cardiovascular, durante un periodo de cuatro a seis meses, mejora la capacidad aeróbica del paciente, y otras actividades, como el entrenamiento de alta resistencia o el yoga, mejoran la fuerza muscular y la capacidad de caminar en tres meses <sup>348</sup>.

#### Recomendaciones dietéticas

Deben individualizarse, para evitar sobrepeso u obesidad, pero también, según la función renal del paciente y la existencia de otros factores de riesgo, en los que esté indicada alguna restricción específica.

La dieta debe mantener un estado nutricional adecuado y compensar los debidos a la enfermedad renal. Las necesidades energéticas son similares a la población general, aproximadamente 35 kcal/kg/día (equivale a 2000 kcal para una mujer de 60 Kg y 2600 Kcal para un hombre de 75 kg); en situaciones de desnutrición pueden requerirse hasta 40-45 kcal/kg diarias.

Los hidratos de carbono aportarán un 45-55% del total de calorías de la dieta y las grasas un 35-45%, debiendo ser en su mayoría grasas insaturadas, aunque la aparición de alteraciones lipídicas y el riesgo de aterosclerosis con frecuencia exige una limitación de la grasa de la dieta.

La restricción proteica retrasa la progresión de la insuficiencia renal y debería empezar a aplicarse cuando el FG cae por debajo de los 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, salvo en casos de proteinuria por hiperfiltración, en cuyo caso debe instaurarse mucho antes, incluso con función renal normal.

La aportación adecuada de proteínas en pacientes con ERC es de 0,8 g/kg de peso, el 50% de las cuales debe ser de alto valor biológico, es decir, de origen animal; el otro 50% debe completarse con las proteínas que contienen el resto de los alimentos incluidos en la dieta (de origen vegetal). Por otra parte, el uso de dietas de alto contenido proteico, pueden producir efectos adversos en la ERC <sup>349</sup>.

El consumo diario de sal ha de ser menor de 6 g (equivale a 2,4 g de sodio), en España las dietas habituales aportan 10 g de sal diarios. En fases iniciales de la enfermedad renal una restricción de sal más estricta se aplicará únicamente a los pacientes hipertensos. En los estadios 4 y 5 de ERC la dieta debe completarse con restricción de potasio y fósforo y aporte de vitamina D.

En pacientes con ERC en hemodiálisis (HD) la ingesta proteica puede aumentar hasta 1,2 g/kg de peso para favorecer un adecuado balance proteico, evitar el desgaste calórico energético y lograr un adecuado estado nutricional.

No se considera perjudicial una ingesta moderada de alcohol como en la población general, lo que supone unos 12 a 14 gramos de etanol, (aproximadamente 300 cc de cerveza o 150 cc de vino). Pero hay que tener en cuenta no solo las calorías presentes



en el alcohol sino también la cantidad de líquido y el contenido en azúcar, potasio, fósforo y sodio, que debe limitarse en muchos pacientes según los factores de riesgo asociados y el grado de insuficiencia renal que presenten.

#### *Tabaquismo. Recomendaciones*

El hábito de fumar es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y uno de los factores directos involucrados en la progresión de la enfermedad renal. Existen datos del efecto favorable de dejar de fumar en la evolución tanto en población general como en especial en enfermos con ERC en cualquiera de sus estadios.

Datos que apoyan la asociación entre el hábito de fumar y el deterioro de la función renal en población general los encontramos en los estudios MRFIT<sup>350</sup>, estudio de Pinto-Sietsma et al<sup>351</sup>, estudio PREVEND, y estudio de Halimi et al<sup>352</sup>.

En pacientes diabéticos, diversos estudios indican que el tabaquismo es un factor de riesgo en todas las etapas del daño renal y que además incrementa la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, acortando el tiempo de entrada en diálisis<sup>353</sup>.

Los mecanismos involucrados en el daño renal inducido por el tabaco incluyen la disfunción de células endoteliales, la activación de factores de crecimiento (endotelina I, angiotensina II y TGF- $\beta$ 1), efectos tubulotóxicos, estrés oxidativo, alteraciones en la coagulación, resistencia a la insulina<sup>354</sup>.

La nicotina al intervenir en la elevación de la PA va a favorecer la progresión de la ERC. El aumento de la PA se debe a un incremento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica. En los fumadores parece estar alterado el ritmo circadiano de la PA y además el tabaco reduce el efecto de algunos antihipertensivos (beta bloqueante, amlodipino)<sup>355</sup>.

El tabaco es responsable de alteraciones a nivel renal, como el engrosamiento de la pared arteriolar, la proliferación de la íntima, sobre todo a nivel de la arteria renal y arteriolas intrarrenales, causando nefroesclerosis<sup>356</sup>.

Los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico sobre la función renal incluyen disminución de la excreción de albumina y disminución en la progresión de la nefropatía diabética tanto DM1 como DM2<sup>357</sup>.

Por lo expuesto el abandono del tabaco en el paciente con enfermedad renal debe ser un objetivo prioritario, en todas las consultas, independientemente del nivel asistencial,

se realizará una Intervención Mínima Sistematizada de consejo de abandono del hábito tabáquico. El uso de tratamiento farmacológico está perfectamente justificado, la relación coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar (terapia Sustitutiva con Nicotina, el Bupropión y la Vareniclina) es significativamente mayor que la de los tratamientos para enfermedades crónicas como la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia <sup>358</sup>.

En pacientes con enfermedad renal, parece segura, la utilización de terapia de sustitución de nicotina (parches, chicles, caramelos) y su asociación con Bupropion a dosis más bajas de la habitual (150 mg/24h), en fases avanzadas de la enfermedad. El uso de Vareniclina, a dosis habituales, parece seguro e igualmente que con Bupropion se pueden utilizar a mitad de dosis (1 mg/24h) que en pacientes con función renal moderadamente disminuida <sup>359</sup>.

#### *Evitar y corregir la obesidad.*

La obesidad produce una serie de cambios hemodinámicos, estructurales y funcionales del riñón, que pueden favorecer la ERC <sup>360</sup>.

Estos cambios se relacionan con el estímulo del sistema adrenérgico y del sistema renina-angiotensina y con modificaciones de la fisiología de leptina y adiponectina <sup>361</sup>. Un metaanálisis demostró la existencia de asociación entre sobrepeso y obesidad y pérdida de función renal, y que la obesidad favorece la pérdida de función en pacientes con ERC <sup>362</sup>.

En pacientes con diabetes y obesidad, la pérdida de peso produce reducción de la excreción urinaria de albúmina. Un metaanálisis de 33 ensayos puso de manifiesto la efectividad de la reducción de peso en obesos con ERC, e incluso la utilidad de la cirugía bariátrica, para mejorar la función renal de pacientes con ERC y obesidad mórbida <sup>363</sup>. El mecanismo por el cual la reducción de peso mejora la función renal es plural: mejor control de la presión arterial, mejora del perfil lipídico y de la glucemia, aumento de la sensibilidad a la insulina, reversión de la hiperfiltración glomerular e inhibición del sistema renina-angiotensina.

Por otra parte, los cambios en la fisiología renal inducidos por la obesidad son reversibles, por lo que la disminución de peso puede mejorar la función renal de los obesos y esta recomendación debe formar parte del tratamiento de los pacientes

con ERC y sobrepeso u obesidad. Dada la tendencia a retener fluidos de estos pacientes debe considerarse también la restricción de sal en la dieta<sup>364</sup>.

El tratamiento de la obesidad en pacientes con ERC debe consistir en la realización de ejercicio físico y en una dieta hipocalórica, el orlistat (único fármaco autorizado en España para el tratamiento de la obesidad), presenta interacciones con numerosos fármacos y no ha sido estudiado en pacientes con ERC, por lo que no parece aconsejable su utilización en este tipo de pacientes.

### **Objetivos específicos de tratamiento**

El denominado manejo integral del paciente de riesgo cardiorrenal constituye la base de la prevención de la progresión de la ERC. Aunque pueden establecerse matices diferenciales entre las medidas de prevención de la progresión de la ERC y las medidas de prevención cardiovascular, las bases para una prevención global serán las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, (anteriormente referidas) el control de la HTA, el bloqueo del SRA y el control metabólico, fundamentalmente glucémico y lipídico.

### **Hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica: objetivos de tratamiento**<sup>365</sup>

- Los objetivos de tratamiento ya han sido desarrollados en la sección tratamiento y monitorización de la ERC.
- Se aconsejan como fármacos de primera elección aquellos que bloqueen las acciones del sistema renina angiotensina, bien IECA bien ARA-II<sup>366</sup>.

El tratamiento combinado debe considerarse la norma en el paciente con ERC, ya que la propia ERC se asocia con una mayor resistencia al tratamiento antihipertensivo<sup>366</sup>.

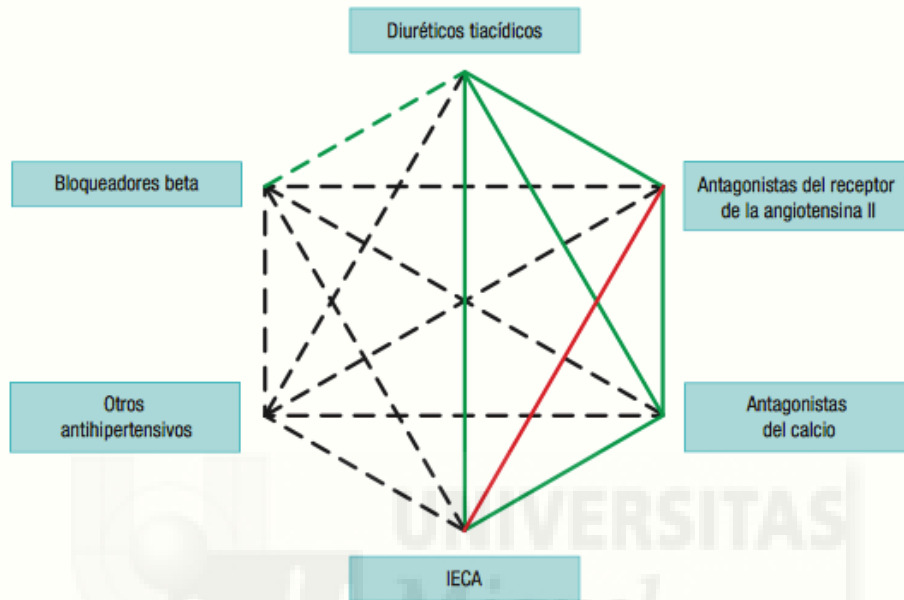
Además, dicho tratamiento combinado es de primera elección cuando hay un riesgo cardiovascular alto, es decir, en individuos en los que la presión arterial está más de 20 mmHg por encima del objetivo de sistólica o más de 10 mmHg del objetivo de diastólica, o cuando grados más leves de elevación de la presión arterial se asocian a múltiples factores de riesgo, lesiones subclínicas de órganos, o enfermedad cardiovascular asociada. En todas estas circunstancias, es necesario obtener una reducción importante de la presión arterial, lo cual es difícil de conseguir con monoterapia<sup>367</sup>.

No obstante, debe resaltarse que las combinaciones de dos fármacos, no son siempre capaces de controlar la presión arterial y puede ser necesario el uso de 3 o más fármacos

en diversos pacientes de alto riesgo, en especial los que presenten ERC, DM2 u otros tipos de HTA complicada o resistente.

Los grupos de fármacos antihipertensivos más utilizados y las combinaciones más recomendadas aparecen recogidos en la figura 18.

**Figura 18.- Combinaciones de antihipertensivos recomendables**



Combinaciones posibles de clases de fármacos antihipertensivos. Líneas verdes continuas: combinaciones preferidas; línea verde discontinua: combinación útil (con algunas limitaciones); líneas negras discontinuas: combinaciones posibles, pero menos probadas; línea roja continua: combinación no recomendada<sup>368</sup>.

El uso de fármacos antihipertensivos fue desarrollado en el capítulo de nefropatía y al mismos nos remitimos.

### **Manejo de la hiperglucemia en la ERC**

*¿Cómo valorar el control metabólico?*

La HbA1c, es el parámetro de referencia, para valorar el control metabólico en el paciente con ERC, pero conviene tener presente que en la ERC existen unas circunstancias que condicionan su precisión.

La uremia, favorece la formación de carbamilo de hemoglobina, que interfiere en la determinación de HbA1c, cuando se miden por cromatografía líquida de alta resolución, dando lugar a niveles falsamente elevados.

Por el contrario, hay otros factores que pueden producir un falso descenso, en los niveles de HbA1c, como la menor vida media de los eritrocitos, las transfusiones, el aumento de la eritropoyesis tras el tratamiento con eritropoyetina <sup>369</sup>.

Por todos estos factores algunos autores sugieren utilizar la determinación de la albumina glicosilada como método de valoración del control glucémico en los pacientes en hemodiálisis, sin embargo, esta posición no es la mayoritariamente aceptada y además el coste económico es muy superior

#### *Objetivo de HbA1c*

La mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante HbA1c, no tenían estratificados a los pacientes en función del FG, o el aclaramiento de creatinina, a lo sumo el estatus renal fue valorado mediante la concentración de creatinina sérica.

Las guías 2005 KDOQI <sup>347</sup>, no tienen establecido un nivel óptimo de HbA1c, para los pacientes en diálisis; este grupo pacientes con peor control tenían más complicaciones microangiopáticas, sin embargo, la supervivencia a 12 meses en este grupo no se relacionó con el control glicémico <sup>370</sup>.

Por otra parte, para la mayoría de los pacientes con DM de poco tiempo de evolución y sin ninguna condición que les disminuya la expectativa de vida el objetivo debe ser HbA1c < 7%., individualizando en los pacientes con comorbilidades.

Hay que tener en cuenta, que el riesgo que representa la hipoglucemia severa, en pacientes con ERC en tratamiento intensivo es muy alto y además está favorecido por cambios en la ingesta, debidos a anorexia, y a cambios en los horarios de comidas por la diálisis. Además, la ausencia de síntomas adrenérgicos por neuropatía autónoma, que alertan al paciente en las primeras fases de la hipoglucemia, dificulta su tratamiento precoz.

#### *Tratamiento farmacológico* <sup>371</sup>

Las sulfonilureas (SU) no son el fármaco de primera elección en la insuficiencia renal, glibenclamida y glimepirida son metabolizadas en el hígado a metabolitos más débiles, pero de eliminación urinaria, por lo que su uso incluso en dosis bajas no es aconsejable en pacientes con IRC. La glipizida es metabolizada a metabolitos inactivos; en consecuencia, se puede administrar en IRC, pero su uso se recomienda a bajas dosis y no está permitido con TFGe < 30 ml/m/1.73m<sup>2</sup>.

La repaglinida tiene un metabolismo hepático con menos de un 10% de eliminación renal, pero a pesar de ello, cuando se instaure su tratamiento se debe iniciar con una dosis baja de 0,5 mg.

La metformina se elimina principalmente por la orina sin metabolizarse. A pesar que en ficha técnica se recomienda no utilizar con TFGe  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , recomendación que no suele seguirse en la práctica clínica habitual, con TFGe  $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , no sobrepasar 1000 mg día, controlando la función renal frecuentemente y no administrarla ni iniciar tratamiento con TFGe  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

Inhibidores de  $\alpha$  glucosidasa, la acarbosa como el miglitol, como sus metabolitos, se acumulan en la insuficiencia renal, por lo que su uso no está recomendado en estadios 4 y 5<sup>372</sup>.

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, excretándose menos del 2 % por la orina, en consecuencia, no hay acumulación de metabolitos activos en la insuficiencia renal, sin embargo, dado que su uso aumenta el riesgo de edema, insuficiencia cardíaca y osteoporosis, su uso está limitado en estos pacientes y contraindicado en aquellos en diálisis.

Los iDPP4, con TFGe  $> 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , ninguna gliptina precisa ajuste.

Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis con TFGe  $< 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

Sitagliptina se debe usar a dosis de 50 y 25 mg cuando la TFG está entre 50 y 30  $\text{ml/min/1.73m}^2$  y por debajo de 30  $\text{ml/min/1.73m}^2$ , respectivamente.

Vildagliptina se debe emplear a dosis de 50 mg por debajo de 50  $\text{ml/min/1.73m}^2$ , incluida la ERC terminal que precise diálisis.

Saxagliptina se ha de emplear a dosis de 2,5 mg en los pacientes con TFG  $< 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , y no tiene indicación de uso en pacientes con ERC terminal o diálisis.

Linagliptina no precisa ajuste de dosis en todos los estadios de la ERC.

Los inhibidores de cotransportador sodio glucosa (iSGLT2), no deben iniciarse, por presentar menor eficacia con valores de TFG  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , canglifozina puede continuarse en su dosis de 100mg hasta 45  $\text{ml/min/1.73m}^2$ . Si bien este grupo terapéutico en los estudios empagliflozina<sup>64</sup> y Canvas-r<sup>65</sup>, han demostrado protección renal y evitar progresión en la ERC. (ver figura 19, tabla elaborada a partir de fichas técnicas de los fármacos)

**Figura 19.- Tabla manejo fármacos hipoglucemiantes según TFGe**

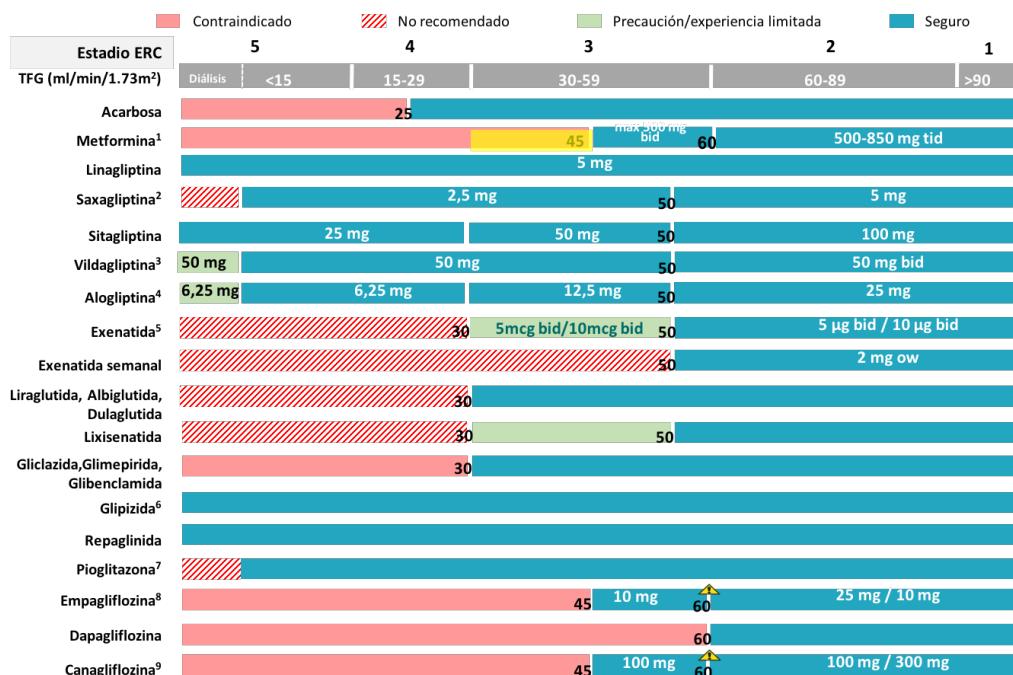


Tabla elaborada a partir de fichas técnicas

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), posibilidades de asociación y uso según TFGe. (ver figura20 )

**Figura 20.- Uso de arGLP1 según TFGe**

INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA PARA arGLP1 COMERCIALIZADOS ( Abril -2017)						
	Exenatida <sub>1</sub>	Lixisenatida <sub>2</sub>	Liraglutida <sub>3</sub>	Exenatida Lar <sub>4</sub>	Dulaglutida <sub>5</sub>	Albiglutida <sub>6</sub>
Monoterapia	No	No	Si	No	Si	Si
Asociado a MET	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asociado a SU	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asociado a Pio	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asociado a Insulina	Si	Si	Si (si SU previa retirar esta)	No	Si	Si, con basal, no con prandial
Asociado a ISGLT2	No habían estudios con esta asociación hasta el DURATION 8 SI					
Asociado a Met + SU	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asociado a Met+ Pio	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Asociado a IDPP4	No hay estudios con esta asociación					
Contraindicados con TFG (ml/min/1.73m2) menor de ...	50 Con 50% dosis 30	30	30	50	30	30

Manuel A. Ruiz Quintero. Datos fichas técnicas: 1Byetta, 2 Lyxumia; 3Victoza; 4Bydureon; 5 Trulicity; 6 Eperzan

Los análogos de GLP-1 incrementan la secreción de insulina glucosa-dependiente por la célula beta, de manera que dejan de estimular su liberación, en cuanto la glucemia se normaliza. Además, también actúan inhibiendo la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas. Poseen otros efectos que también son de utilidad, como son el enlentecimiento del vaciado gástrico y la disminución del apetito. Reducen la glucemia de una manera eficaz con escasas o nulas hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso, por lo que es una alternativa útil en pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Respecto a la insulina, dado que las necesidades de insulina son muy variables, la individualización del tratamiento es esencial.

Como norma inicial que debe adaptarse a cada paciente, mediante la monitorización de glucosa, podemos señalar:

Si  $TFGe > 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  no se precisa ajuste de dosis.

Si  $TFGe \text{ } 50\text{-}10 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , precisará una reducción del 25% de la dosis previa de insulina.

Si  $TFGe < 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$  precisará una reducción del 50% de la dosis previa de insulina.

### **Objetivos y manejo de la dislipemia.**

Uno de los factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal es la dislipemia, independientemente de su efecto promotor de arterioesclerosis.

De acuerdo a las últimas Guías Europeas los sujetos con ERC deben considerarse de alto o muy alto riesgo cardiovascular, sin requerir aplicar escalas de riesgo. Así, la presencia de ERC con  $TFGe < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  clasifica al sujeto como de muy alto riesgo cardiovascular<sup>373</sup>.

El objetivo terapéutico en el paciente con ERC ( $TFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) es un colesterol LDL  $< 70 \text{ mg/dl}$  o una reducción del 50% si el objetivo previo no es alcanzable<sup>374</sup>.

En la Dm al igual que en la ERC se asocia a alteraciones cuantitativas y cualitativas en el patrón lipídico, existe un predominio de partículas LDL pequeñas y densas, por lo tanto, la concentración de colesterol no HDL y la de apo B están elevados, lo que ocasiona un mayor riesgo aterotrombótico, más acusado a medida conforme avanza la severidad de la ERC.



El aumento de la concentración de colesterol y LDL-col es menos marcado en los estadios 1 y 2, excepto en casos de proteinuria acentuada.

Existen evidencias del beneficio de tratar la dislipemia en la ERC; datos obtenidos de análisis post-hoc, apoyan la capacidad de las estatinas de reducir las complicaciones CV en pacientes con estadios de ERC 2 y 3 <sup>375</sup>.

Los resultados en estadios 4 y 5, o en hemodiálisis no son tan claros <sup>376-377</sup>.

Sin embargo, en el estudio SHARP <sup>378</sup>, se observó una reducción del 17% en los eventos CV en los sujetos con ERC estadios 3, 4 y 5 tratados con simvastatina–ezetimiba vs. placebo.

La guía KDIGO recomiendan la terapia con estatinas a todos los adultos > 50 años, independientemente de los niveles de colesterol LDL.

De la misma forma, no recomiendan iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis <sup>379</sup>.

Todo paciente con ERC debe recibir consejo dietético respecto al consumo de grasas, se recomienda que el 30% o menos de las calorías totales procedan de alimentos grasos y que menos de un 10% sean grasas saturadas. En cuanto al consumo de colesterol, se recomienda que no se consuman más de 300 mg diarios.

Las estatinas, tratamiento de elección, no requieren ajuste de dosis, salvo en casos de ERC en estadios 3-5, y solamente para aquellas de eliminación renal.

En estos casos son preferibles aquellas con menor excreción renal, atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina.

La ERC al igual que la edad avanzada, el sexo femenino, IMC bajo, disfunción hepática, consumo de alcohol, enfermedades sistémicas e hipotiroidismo, aumentan el riesgo de efectos secundarios de las estatinas, que por otro lado no son frecuentes.

En caso de requerirse la asociación con fibratos, debe utilizarse fenofibrato y realizar una estrecha monitorización, por estar aumentado el riesgo de rabdomiolisis, reducir la dosis de este al 50% en pacientes con TFGe <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y no se aconseja utilizar fenofibrato si el FG <50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Si se usa un fibrato en monoterapia, se aconseja gemfibrozilo 600 mg/día, puede utilizarse en pacientes con TFGe 15-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y se desaconseja su uso si TFGe < 15 l/min/1.73m<sup>2</sup>.

Igualmente debe modificarse la dosis en trasplantados renales y tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con los inmunosupresores, el tratamiento inmunosupresor tiene un efecto negativo sobre el perfil lipídico.

Los glucocorticoides provocan ganancia de peso, insulino-resistencia, y aumento de las concentraciones de colesterol, VLDL-colesterol y TG, y densidad de las partículas de LDL.

Los inhibidores de la calcineurina aumentan la actividad de la lipasa hepática y reducen el aclaramiento de lipoproteínas aterogénicas. La ciclosporina tiene un efecto más negativo sobre el perfil lipídico que el tacrólimus; y sirolimus.

Los pacientes trasplantados deben recibir las mismas recomendaciones sobre estilo de vida que el resto de pacientes de alto riesgo CV. El efecto de las estatinas es el mismo que en población general. Un metaanálisis muestra una fuerte tendencia en la reducción de morbilidad CV en trasplantados renales tratados con estatinas<sup>380</sup>.

#### **Otros puntos a controlar en la ERC**

Respecto a la *antiagregación* no existe una clara indicación; las guías KDIGO sugieren el uso de antiagregantes en pacientes con ERC con riesgo de complicaciones ateroscleróticas siempre y cuando su riesgo de sangrado no supere el beneficio esperado. Esta recomendación es de difícil aplicación clínica, dado que el paciente con ERC cumple ambas condiciones, por lo que es particularmente importante la individualización. En caso de utilizarse, no deberán superarse las dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico.

La *anemia* es una complicación frecuente de la ERC que se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes y un aumento en el riesgo de padecer otras complicaciones clínicas, entre ellas un importante incremento del riesgo cardiovascular. La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, es normocítica y normocrómica.

La anemia aparece en estadios precoces de la enfermedad, estadios KDOQI 2 y 3, con descenso de la hemoglobina cuando la TFGe está en hombres alrededor de 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en mujeres.

En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, alrededor del 90% de los pacientes presenta anemia<sup>381</sup>.

En el paciente con ERC deben buscarse objetivos de control de hemoglobina (Hb) entre 10 y 12 g/dl en adultos, valorando síntomas y comorbilidades. Si en el paciente con ERC 3b-5 se comprueba Hb < 10.5-11 g/dl debe remitirse a Nefrología, si el paciente no estaba en seguimiento o adelantar la revisión.

El tratamiento se apoya en mantener las reservas de hierro correctas y la administración de eritropoyetina, se estudiará los niveles de hierro cada 3 meses en el caso de terapia con hierro intravenoso, o bien mensual si no reciben hierro, con el objetivo de mantener Hb entre 10 y 12 g/dl. El inicio de tratamiento con eritropoyetina, precisa de un nivel correcto de ferritina (> 100 ng/ml) previo.

En el caso del paciente con DM y antecedente de episodio de AVC, debe de valorarse cuidadosamente el riesgo - beneficio de iniciar eritropoyetina, se aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener Hb ≥ 10 gr/dl y entonces suspender el tratamiento con eritropoyetina y vigilar estrictamente la cifra de Hb.

La Guías KDIGO 2012 recomiendan no administrar eritropoyetina con Hb > 11,5 g/dl en adultos con ERC.

Las *alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo* en la ERC se asocian con osteodistrofia renal, con hiperparatiroidismo secundario a la ERC, presencia de calcificaciones coronarias, vasculares y valvulares, todo lo cual confiere al paciente con ERC una mayor morbilidad y mortalidad.

La manifestación bioquímica más temprana es el incremento de la PTH, producida por:

- ✓ Déficit de vitamina D (calcitriol)
- ✓ Retención de fosfato (con o sin hiperfosfatemia)
- ✓ Hipocalcemia.

Según las Guías K-DOQI el objetivo terapéutico es variable en los diversos estadios de la ERC, pero se deben mantener dentro de límites normales Ca, P y PTH, excepto en el estadio 4 o 5, en que se aconseja mantener la PTH en valores ligeramente superiores a la normalidad. En estadios 3 y 4 la frecuencia de determinaciones de Ca, P y PTH debe ser semestral<sup>382</sup>.

Las guías recomiendan medir el calcidiol (25-OH-vitamina D) considerándose déficit las concentraciones inferiores a 15 ng/ml e insuficiencia las concentraciones entre 15 y 30

ng/ml; el 80% de estos pacientes suelen tener concentraciones bajas y esto también es muy frecuente entre la población general. Los niveles bajos de calcidiol se asocian a mayor mortalidad, tanto en pacientes con ERC como en la población general.

Un pequeño grado de hiperparatiroidismo estable no es preocupante, pero el hiperparatiroidismo progresivo, con valores de PTH tres veces superiores al valor de referencia, requiere una consulta al especialista de Nefrología, al igual que con niveles de fosforo superiores a 5 mg/dl.

El tratamiento se realizará mediante dieta, captadores del fósforo, vitamina D. En pacientes en diálisis se pueden utilizar calcimiméticos.

Otro problema es la *acidosis metabólica* frecuente en la ERC avanzada. Deben mantenerse concentraciones de bicarbonato venoso > 20 mmol/l; se administrarán suplementos de bicarbonato oral 1,5-3 g/día, vigilando la sobrecarga de volumen debido al aporte de sodio.

Una situación de acidosis metabólica no compensada, con bicarbonato venoso < 15 mmol/l requerirá tratamiento por vía endovenosa en ámbito hospitalario<sup>383</sup>.

El inicio óptimo del tratamiento renal sustitutivo (TRS) es aquel que se realiza de forma planificada. Hay que plantearse el TSR cuando el FG es < 15 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup> o antes, si aparecen signos o síntomas de uremia o dificultad en el control de la hidratación y en el caso paciente con DM, la HTA incontrolable o empeoramiento del estado nutricional.

En general, se iniciará diálisis cuando el TFG está situado entre 8 y 10 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup> y es mandatorio con TFG < 6 ml/ min/1.73m<sup>2</sup>, incluso en ausencia de sintomatología urémica.



## 2.- JUSTIFICACIÓN



## 2.-JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbimortalidad en pacientes con diabetes.

Muchos factores de riesgo modificables han sido descritos, como la hiperglucemia, la presión arterial elevada, los niveles de colesterol, el tabaquismo, el sedentarismo o la obesidad. Pero nuevos factores de riesgo van apareciendo en la literatura médica facilitando una mayor comprensión de la enfermedad cardiovascular y de cómo prevenirla.

Entre estos, destaca el funcionalismo renal, medido mediante la tasa del filtrado glomerular estimada, basándose en la determinación estandarizada de la creatinina en sangre. Pero si bien el filtrado glomerular se ha descrito como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular en población general o en distintas patologías, pocos estudios se han publicado que relacionen el nivel de filtrado glomerular con los eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Aun son menos los estudios realizados en atención primaria con base poblacional. Una muestra de ello es que la búsqueda con PubMed de (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Glomerular Filtration Rate"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh]) AND "Primary Health Care"[Mesh]), solo aporta un estudio en población japonesa y un estudio de derivaciones de primaria a nefrología.

Por otro lado, si bien está aceptado en la comunidad científica, que, en la TFGe, el valor que define el funcionalismo renal normal es  $> 60 \text{ ml/min/ } 1.73 \text{ m}^2$  y patológico  $\leq 60 \text{ ml/min/ } 1.73 \text{ m}^2$ , tras una revisión en profundidad de literatura se observa que existe muy poca información para justificar dicho punto de corte, determinado por consenso, y refrendado por la guía K/DOQI<sup>194</sup>. Sin embargo, un estudio publicado en NEJM<sup>384</sup>, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular establece un umbral diferente, de  $74 \text{ ml/min/ } 1.73 \text{ m}^2$ , diferente al consensuado en las guías y utilizado en la práctica clínica. Todo ello justifica también analizar y validar el punto de corte de filtrado glomerular en personas con diabetes tipo 2 que mejor defina el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular o muerte por cualquier causa.







### **3.-HIPOTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPOTESIS

Hipótesis nula (Ho)

El Filtrado glomerular no se asocia al evento cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Hipótesis alternativa (H1)

El Filtrado glomerular si se asocia al evento cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Hipótesis nula (Ho)

No existe un punto de corte de filtrado glomerular que presente mayor capacidad predictiva de la incidencia de eventos cardiovasculares que el utilizado en la práctica clínica actualmente (60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Hipótesis alternativa (H1)

Si es posible determinar un punto de corte de filtrado glomerular que presente mayor capacidad predictiva de la incidencia de eventos cardiovasculares que el utilizado en la práctica clínica actualmente (60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).



## OBJETIVOS

1. Analizar la asociación entre el filtrado glomerular y la incidencia de eventos cardiovasculares, definidos como ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica o ictus o mortalidad cualquier causa, en pacientes con diabetes tipo 2.
2. Analizar el punto de corte de filtrado glomerular que mejor discrimina el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, definidos como ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica o ictus o mortalidad cualquier causa, en pacientes con diabetes tipo 2.



#### 4.-MATERIAL Y MÉTODOS







## **4. Material y Métodos**

### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, analítico de cohortes en el ámbito de atención primaria de la Comunidad Valenciana, con seguimiento, durante un período de cinco años (2008-2012).

El desarrollo del estudio se realizó según las condiciones de práctica clínica habitual y de acuerdo con las normas de buena práctica clínica. Es por tanto un estudio pragmático.

### **4.2 Población de estudio**

Los sujetos del estudio se corresponden a mujeres y hombres adultos, (edad igual o superior a 30 años), atendidos en Centros de Salud de la Comunidad Valenciana que tengan implantada la Historia Clínica Ambulatoria Electrónica (Abucasis).

El presente estudio forma parte del estudio Escarval, que incluye las siguientes cohortes en función de la existencia de factores de riesgo y población general según los objetivos del estudio:

- Cohorte 1: población general. Estudio Escarval-prevención.
- Cohorte 2: adultos hipertensos, diabéticos y/o dislipémicos. Estudio Escarval-riesgo.

En el presente apartado se hará referencia solo a la cohorte 2 Escarval- Riesgo, que es de donde proceden los sujetos incluidos en el presente subestudio del proyecto Escarval que denominaremos Escarval-Renal.

#### Ámbito

Centros de atención primaria de la Comunidad Valenciana.

### **4.3 Criterios de selección: Criterios de inclusión y exclusión**

En el estudio Escarval Riesgo, se incluyeron sujetos de 30 o más años de edad que acuden a consulta de atención primaria y presentan un diagnóstico previo de Hipertensión arterial o Diabetes o Dislipemia o cifras compatibles con ese diagnóstico, libres de evento cardiovascular previo y que son seguidos en consulta a través de la historia clínica electrónica.

Para el estudio Escarval Renal, se seleccionan exclusivamente los pacientes con diabetes tipo 2, que cumplen también el resto de criterios de selección. El diseño del estudio ha sido publicado previamente<sup>407</sup>, fueron excluidos también los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.

### **4.4 Determinación del tamaño muestral. Muestreo**

Al tratarse de un estudio poblacional, la potencia estadística es máxima y no sería preceptivo un cálculo de tamaño muestral.

#### **a) Tamaño muestral de Estudio Escarval Riesgo**

No obstante, el cálculo muestral estimado del estudio Escarval RIESGO debería considerar tres tipos de prevalencias (hipertensión, dislipemia y/o diabetes) y la población total de habitantes de 30 años o más en la Comunidad Valenciana.

Datos poblacionales de la Comunidad Valenciana del Instituto Nacional de Estadística (Tabla 23)

<b>Tabla 23.- Datos poblacionales según INE</b>			
	Total	Varones	Mujeres
30-34	412.317	215.924	196.393
35-39	392.597	202.948	189.649
40-44	362.686	184.509	178.177
45-49	320.342	160.703	159.639
50-54	276.053	136.374	139.679
55-59	266.883	130.011	136.872
60-64	241.979	117.123	124.856
65-69	206.362	98.749	107.613
70-74	203.439	93.389	110.050
75-79	160.701	68.121	92.580
80-84	107.913	41.224	66.689
85 y más	73.346	22.532	50.814
<b>TOTAL</b>	<b>3.024.618</b>	<b>1.471.607</b>	<b>1.553.011</b>

La prevalencia de HTA en España se estima en torno al 40% en edades medias <sup>387</sup>.

Un tamaño muestral de 11060 pacientes hipertensos proporciona una precisión  $\pm 1\%$  para estimar el porcentaje de hipertensos en la Comunidad Valenciana de un tamaño poblacional  $\geq 40$  años con un intervalo de confianza del 95% y suponiendo un porcentaje de pérdidas del 20% (más aún si tenemos en cuenta el periodo de seguimiento).

Según el estudio “Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España Recommendations for the control of cholesterolemia in Spain <sup>388</sup>, un 18% (18,6% en varones y 17,6% en mujeres) de la población española de más de 35 años, tiene un colesterol total (CT)  $\geq 250$  mg/dl y un 57,8%  $\geq 200$  mg/dl. Así mismo, el estudio Hispalipid <sup>410</sup>, realizado por las sociedades de Cardiología y Arterioesclerosis nacionales, la prevalencia de dislipemia de pacientes atendidos en el SNS es de 24,3%, teniendo en cuenta un límite para el CT  $\geq 240$  mg/dl.

Un tamaño muestral de 11240 pacientes dislipémicos para la prevalencia del 57,8%, 11204 (CT  $\geq$  200 mg/dl), proporciona una precisión  $\pm$  1% para estimar el porcentaje de dislipémicos en la Comunidad Valenciana de un tamaño poblacional  $\geq$  30 años con un intervalo de confianza del 95% y suponiendo un porcentaje de pérdidas del 20%.

La prevalencia poblacional de la diabetes mellitus (la mayoría diabetes tipo 2) se estima en torno al 10% en España. Un tamaño muestral de 4148 pacientes diabéticos proporciona una precisión  $\pm$  1% para estimar el porcentaje de diabéticos en la Comunidad Valenciana de un tamaño poblacional  $\geq$  30 años con un intervalo de confianza del 95% y suponiendo un porcentaje de pérdidas del 20%.

En este sentido, el tamaño muestral de Estudio Escarval Riesgo es el siguiente:

(ver tabla 24)

<b>Tabla 24.- Tamaño muestral de Estudio Escarval Riesgo</b>							
Factor	Población	%	Imprecisión	✓	Hipótesis	n	n'
HTA	3.024.618	40,0	1,0%	0,95	bilateral	9217	11060
HTA	3.024.618	40,0	1,1%	0,95	unilateral	7618	9142
DLP (CT $\geq$ 200 mg/dl)	3.024.618	57,8	1,0%	0,95	bilateral	9367	11240
DLP (CT $\geq$ 200 mg/dl)	3.024.618	57,8	1,1%	0,95	unilateral	7742	9290
DM	3.024.618	10,0	1,0%	0,95	bilateral	3457	4148
DM	3.024.618	10,0	1,1%	0,95	unilateral	2857	3428

Por lo tanto, teniendo en cuenta la precisión del 1%, la muestra estimada debería componer 11.060 pacientes hipertensos, 11.240 pacientes dislipémicos y 4.148 pacientes diabéticos, es decir, un total de 26.448 pacientes como mínimo.

Basándonos en estas prevalencias de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus en España y/o en la Comunidad Valenciana, los tamaños muestrales representativos resultan inferiores al ya obtenido con este estudio poblacional.

## b) Tamaño muestral de Estudio Escarval Renal

En relación al objetivo principal del presente subestudio Escarval Renal que pretende valorar el impacto del filtrado glomerular sobre la incidencia de eventos CV en personas con diabetes tipo 2, el tamaño muestral para estimar la incidencia de eventos CV entre los pacientes con filtrado glomerular normal ( $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y alterado ( $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) se calcula en base a los siguientes parámetros:

- Tipo de test bilateral
- Riesgo alfa 1%, nivel de confianza o seguridad 99%
- Riesgo beta 1%, potencia del estudio 99%
- Incidencia esperada de eventos CV en el grupo expuesto (Filtrado glomerular alterado,  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>): 12,3%
- Incidencia esperada de eventos CV en el grupo no expuesto (Filtrado glomerular normal,  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>): 6,7%
- Proporción esperada de pérdidas: 15%

Estas características permiten establecer un tamaño muestral de 1543 sujetos en cada grupo, cifra ampliamente superada por la muestra obtenida en el estudio.

Se han empleado criterios que mejoran de forma notable los parámetros habituales (nivel de confianza 95% y potencia 80%) y aumentan la precisión del estudio.

Para el cálculo se ha utilizado la calculadora de tamaño muestral propuesta por Fistera (Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>. Última visita: 06/05/2017) para un contraste de hipótesis basado en diferencia de proporciones.

### 4.4.1 Método de muestreo

Se realiza por muestreo consecutivo no probabilístico de pacientes que cumplen los criterios de inclusión que acuden a consulta de atención primaria.

## 4.5 Recursos materiales y estructurales

Se contó con la colaboración de la Consellería de Sanitat, de la Secretaría Autonómica y de las Direcciones Generales de Asistencia Sanitaria, Investigación, Farmacia y Salud

Pública. Se contó con la participación de 900 colaboradores clínicos (ver apartado de “Recogida de Datos”) distribuidos en los centros de salud, de todos los departamentos de la Comunidad Valenciana, que registraron las visitas a los pacientes.

Para garantizar la calidad de los registros, los colaboradores clínicos recibieron cursos de formación online con talleres presenciales sobre patología cardiovascular a través de la Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES).

Se contó con la infraestructura de la historia clínica electrónica. Es un registro único poblacional para los 5 millones de habitantes de la Comunidad Valenciana. Sin este recurso un estudio de cohortes con amplia base poblacional como el que se presenta, no sería posible. Toda la información generada en el acto asistencial, es registrada en el sistema. Cada paciente dispone de un número único correspondiente a la tarjeta SIP (Sistema de Información Poblacional) que permita vincular todas las actuaciones sanitarias realizadas al mismo: consultas (en atención primaria, especializada o en urgencias), tratamientos, petición de pruebas de laboratorio, de imagen, ingresos hospitalarios.

#### 4.6. Variables del estudio

##### Variable Principal

Se define como variable principal la incidencia de un nuevo evento CV en un paciente con diabetes tipo 2, previamente libre de enfermedad CV conocida (prevención primaria). El evento CV es un *endpoint* u objetivo compuesto, definido por la aparición de alguna de los siguientes motivos:

- Ingreso hospitalario por enfermedad isquémica del corazón: Códigos CIE 402.9; 404.9, 410-414.
- Ingreso hospitalario por enfermedad cerebrovascular: Códigos CIE 430-438, 444.
- Muerte por cualquier causa, identificada en el registro civil. Las causas se identifican por las bases de datos de mortalidad de la Conselleria de Sanitat con arreglo a los códigos de la clasificación internacional de enfermedades CIE-9<sup>389</sup>.

## Otras Variables

Diagnóstico de diabetes: Definida por la existencia diagnóstico registrado en la historia clínica electrónica (HCE), o una glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl en dos registros diferentes y/o inicio de toma de antidiabéticos orales o Códigos 250, 250.00, 250.02, 250.4, 250.6, 250.5, 250.9. Se excluyeron pacientes con DM1 (250.01 y 250.03).

Diagnóstico de Hipertensión Arterial: Definida por una PAS  $\geq 140$  mmHg y/o PAD  $\geq 90$  mmHg o inicio de toma de antihipertensivos, o Códigos 401, 403, 404, 405, 405.1, 405.11, 405.19, 997, 997.91, 401.0, 401.1, 401.9.

Diagnóstico de Dislipemia: Definida por LDL-colesterol  $>130$  mg/dl y/o HDL  $<35$  en varones y 40 en mujeres y/o triglicéridos  $>150$  mg/dl y/o el inicio de toma de fármacos para su tratamiento o Códigos 272, 272.0, 272.2 y 272.4 (También se considera dislipemia CT  $> 200$  con FR o  $> 250$  sin FR).

Síndrome Metabólico: Códigos 277.7. Obesidad: Códigos 278. Retinopatía: Códigos 362.0, 362.11, 362.12, 362.81, 362.82, 363.41, 362.83.

## Variables Secundarias

Inicialmente, se integraron como variables secundarias todos los datos registrados de tipo clínico y/o resultados de las pruebas complementarias (edad, sexo, peso, talla, índice masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca, trastornos clínicos asociados, tratamientos, analítica...), así como cualquier diagnóstico relacionado con patología cardiovascular que se haya producido durante el transcurso del estudio.

Las variables incluidas fueron las siguientes:

### ● Datos generales:

- Número de codificación del paciente: se le asignó a cada paciente de forma automática un número codificado por un procedimiento de encriptación del número SIP
- Sexo: varón o mujer.
- Fecha de nacimiento y de recogida de la información: formato dd/mm/aaaa.
- Centro de Salud y provincia.

- Medio: rural, semiurbano o urbano. Se consignaba automáticamente conociendo el centro al que pertenece el paciente.

- Rural si el paciente vive en una población de menos de 5.000 habitantes
- Semiurbano si es una población de 5.000-20.000 habitantes.
- Urbano si vive en una población de más de 20.000 habitantes.

- Año de la menopausia (mujer). Se consignará al menos el año de la menopausia.

● Datos antropométricos:

- Estatura: en cm.

- Peso: en kg.

- Índice de masa corporal calculado automáticamente

- Perímetro abdominal: en cm. Se calculará con el paciente en pie y con una cinta métrica flexible a la altura del ombligo.

● Hábitos:

- Consumo de tabaco:

- Nunca: si nunca ha sido fumador.
- Sí, actual: si en la actualidad es fumador, o si lleva sin fumar menos de un mes.
- Ex fumador: si lleva más de 1 mes sin fumar.

- Consumo de alcohol: en base a la ingesta estimada del paciente al día.

- No ingesta. Aquel paciente que no ingiere alcohol o lo hace sólo en situaciones especiales.
- Ingesta leve (< 20 g/día en la mujer, o < 40 g/día en el varón)
- Ingesta moderada (20-39 g/día en la mujer; 40-59 g/día en el hombre)
- Ingesta severa ( $\geq$  40 g/día en la mujer,  $\geq$  60 en el hombre)

- Hábito de ejercicio:

- Activo o no sedentario. Persona laboralmente activa o que realiza ejercicio al menos moderado (caminar media hora al día).
- Sedentario.



● Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular:

- Antecedentes familiares de primer grado: se consignó como SI/NO. El antecedente familiar de enfermedad CV referido a los familiares de primer grado (madre antes de 65 años y padre antes de 55 años, o hermanos).

● Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular:

- Al tratarse de un estudio en prevención primaria, los pacientes con antecedentes personales de enfermedad CV fueron excluidos del estudio.

● Incidencia de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento

Todos ellos se consignaron como Sí/No.

En las visitas de seguimiento se consignó si el paciente había sufrido algún evento cardiovascular de acuerdo a los informes de alta hospitalarios (CMBD) o al diagnóstico clínico realizado en la consulta de atención primaria. De haber sufrido algún evento, se consigna la fecha en que se produjo (al menos mes y año).

- Angina de pecho: aparición de dolor torácico opresivo coincidente con esfuerzos, sin ondas Q nuevas en el electrocardiograma.

- Infarto de miocardio: aparición de ondas Q nuevas en el electrocardiograma.

- Insuficiencia cardíaca: según el cuadro clínico-radiológico compatible.

- Claudicación intermitente: dolor en miembros inferiores al caminar, que mejora con el reposo.

- Accidente cerebrovascular: se incluye el tipo:

- Accidente isquémico transitorio: el paciente tuvo un ACV de menos de 24 horas de duración con recuperación completa.
- Ictus sin secuela o ictus recuperado: el paciente tuvo un ACV con defecto que duró más de 24 horas pero que finalmente se recuperó por completo.
- Ictus con secuelas o ictus con defecto neurológico residual: el paciente tuvo un ACV y ha persistido algún defecto neurológico.

● Electrocardiograma

Se recomienda disponer de un electrocardiograma basal y al menos, uno anual.

Los datos a registrar fueron:

- Ritmo: se consignó si el paciente estaba en ritmo sinusal o presentaba fibrilación o flutter auricular. A efectos de tratamiento de datos, la fibrilación o el flutter se tratarán del mismo modo.

- Presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo: se consigna como SI/NO. Se recomienda que, para el diagnóstico, se utilicen los criterios de Cornell y de Sokolow-Lyon, para aumentar la sensibilidad de la detección de la hipertrofia. Se considera que existe hipertrofia ventricular izquierda si uno de los dos criterios es positivo. Otros criterios de acuerdo al clínico también serán válidos:

- Criterio de Cornell: suma  $RaVL + SV3 > 20$  mm en mujeres, o  $> 28$  mm en varones.
- Criterio de Sokolow-Lyon: suma  $SV1 + RV5-6 > 38$  mm.
- Criterios de fibrilación auricular.
- Alteraciones de la repolarización.

● Analítica basal

Se realizó al menos una analítica en el momento basal y posteriormente de forma bianual. En caso de que por las necesidades del paciente se precisaran realizar analíticas intermedias, se consignó semestralmente. En la analítica se incluían los siguientes parámetros:

- Colesterol total (mg/dL)
- Colesterol LDL (mg/dL)
- Colesterol HDL (mg/dL)
- Triglicéridos (mg/dL)
- Glucosa (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- Ácido úrico (mg/dL)
- Hemoglobina (g/dL)
- Hemoglobina glicada (diabéticos)
- Filtrado glomerular estimado.

- Medición albuminuria

Es recomendable que se realice al menos una basal y posteriormente anualmente. El método de medida recomendado es:

- Índice o cociente albúmina/creatinina (en mg/g).

- Fármacos

Se registraron los fármacos utilizados para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes y antitrombóticos) clasificados como grupo terapéutico.

Se puso en marcha un sistema de evaluación de la calidad de los registros de las variables principales mediante el contraste de la información con otros registros hospitalarios o epidemiológicos de la Comunidad Valenciana y la comprobación directa de forma aleatoria. Para ello se contó con la colaboración de la Consellería, de la Secretaría Autonómica y de las Direcciones Generales de Asistencia Sanitaria, Investigación y Salud Pública.

#### Definición de exposición

- Estudio Escarval Riesgo. En el estudio Escarval Riesgo la exposición es múltiple y viene definida por la existencia o no de cada uno de los factores de riesgo CV analizados considerando SI, si el paciente ha sido diagnosticado y NO, si no lo ha sido.

- Estudio Escarval Renal. En el estudio Escarval Renal la exposición es positiva si el paciente presente un filtrado glomerular menor de  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  y es negativa si el paciente presenta un filtrado glomerular mayor o igual a  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Posteriormente se analiza la exposición también al resto de factores de riesgo CV.

Las variables de exposición son medidas siguiendo la misma metodología del estudio Frammingham, en la situación basal o de entrada del paciente al estudio, incluyendo una ventana de registro de más menos 3 meses sobre la fecha índice de entrada, para disminuir la pérdida de registros.

### Definición de evento

Ya fue definido anteriormente, como la presencia de un episodio nuevo de enfermedad CV, considerado como tal el ingreso hospitalario por cardiopatía isquémica y/o ictus o muerte por cualquier causa.

### **4.7. Seguimiento**

El seguimiento se realizó en el periodo 2008-2012. En las visitas de seguimiento se pedía el registro de las siguientes variables:

- *Datos generales, antropométricos y hábitos.*
- Datos de exploración incluyendo las cifras de presión arterial.
- En cuanto a los *nuevos diagnósticos*, se consignará SI / NO y la fecha:
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes mellitas
  - Hipercolesterolemia
- *Nuevos episodios cardiovasculares* (incluir la fecha de diagnóstico)
  - Infarto de miocardio
  - Angina de pecho
  - Insuficiencia cardíaca
  - Claudicación intermitente
  - Accidente isquémico transitorio.
  - Ictus.
  - Fibrilación auricular o flutter.
  - Muerte cardiovascular.
  - Muerte no cardiovascular.
  - Otros de interés.
- *Datos del Electrocardiograma, ritmo e hipertrofia del ventrículo izquierdo*
- *Datos de la analítica básica* (iguales a los basales)
- *Datos de la analítica de orina*
- *Tratamientos del paciente*

## 4.8 Recogida de datos

### Selección de Colaboradores Clínicos

Además de los investigadores principales pertenecientes a las tres Universidades públicas de la Comunidad Valenciana (Universidad Miguel Hernández de Alicante, Jaume I de Castellón y Universitat de Valencia), formaron parte del estudio investigadores colaboradores de los servicios centrales de la *Conselleria* de Sanitat relacionados con los Sistemas de Información y la Direcciones Generales de Salud Pública y Farmacia.

El registro de la información es el de la atención sanitaria habitual a través de la historia clínica electrónica en la Comunidad Valenciana. Para garantizar la calidad de los registros se contó con la participación de 900 colaboradores clínicos, médicos y enfermeros de atención primaria de los centros de salud de la Comunidad con participación de todos los Departamentos y áreas de salud. La selección de los colaboradores clínicos fue realizada por los investigadores principales conjuntamente con los gerentes y/o directores de cada Departamento para mejorar la viabilidad del proyecto. La participación de los colaboradores clínicos fue voluntaria. Fueron criterios de inclusión: ser profesionales sanitarios de su departamento (Médicos y enfermeros de Atención Primaria), que trabajen en Centros de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana, que tengan implantada la Historia Clínica Electrónica, es decir, que trabajen diariamente en su consulta con el sistema Abucasis y con cupo de pacientes asignados.

### Fuentes de información

Las fuentes principales de recogida de la información fueron:

- Historia clínica electrónica (HCE). La Conselleria de Sanitat permite la petición de información sobre la HCE basada en protocolos de investigación de calidad avalados por instituciones oficiales como universidades o sociedades científicas, y en la aprobación de un Comité Ético de Investigación Clínica y de una Comisión de la Conselleria (comisión PROSIGA) que valora la idoneidad de la petición.
- Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Este documento oficial y obligado recoge los motivos del alta hospitalaria tanto para hospitales públicos como concertados o privados. Por tanto, se contó con la información del CMBD de los hospitales de la Comunidad Valenciana durante el periodo estudiado. De esta forma se completaba la información registrada en la HCE con la del CMBD para garantizar sobretodo la validez en la recogida del evento CV que es la variable principal del estudio.
- Registro de Mortalidad. Aunque cuando un paciente fallece es dado de baja en la HCE y se consigna el motivo, el registro de mortalidad es un registro de mayor fiabilidad y por ello se contó también con la información del mismo para garantizar la validez de la información.

#### 4.9. Análisis estadístico

##### Procesamiento de datos

Se realizaron comprobaciones computarizadas de la totalidad de los datos grabados durante el estudio. Una vez depurada la matriz de datos se procedió a declarar el estado de “fichero depurado” (“clean file”) y se convirtió la matriz de datos en fichero de “sólo lectura”. No se modificó ningún valor durante la fase de análisis. El análisis se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS v.18 y el programa R v3.2.5.

##### Descripción del Análisis Estadístico General: Estudio Escarval Riesgo.

Los datos son referidos como valores medios  $\pm$  desviación estándar en las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Previamente se analiza la normalidad de las distribuciones y en el caso de vulnerarse se aplicarán las pruebas no paramétricas correspondientes.

Se comparan los resultados entre los distintos grupos de riesgo calculado y se relacionan dichos grupos con otras características. Así mismo, se tienen en cuenta enfermedades concomitantes existentes y el género. Para la comparación simple de grupos bivariante, se utiliza la t-Student para grupos independientes. Cuando interviene otro factor categórico, se utiliza el ANOVA factorial. En los casos en los que se vulneren las condiciones de aplicación, se utiliza la estadística no paramétrica. Cuando se trate de relacionar variables categóricas, se han calculado tablas de doble entrada y el test Chi-Cuadrado.

En el análisis del objetivo principal, se realiza análisis de grupos apareados relativo a la variable riesgo cardiovascular, con y sin otros factores (extrínsecos) tratados dentro del ANOVA.

Finalmente se realizó un análisis multivariante, aplicando la prueba específica en cada caso, es decir, Regresión Lineal Múltiple, Regresión Logística o Regresión de Cox, con análisis previo como escalamiento multidimensional o de conglomerados que aportarán información complementaria muy valiosa.

En el análisis multivariante que se aplique, se utilizarán tanto los métodos automáticos como por bloques en la inclusión de variables independientes en el modelo.

Sin embargo, en un estudio de este tipo, se tendrá en cuenta la fecha exacta de aparición de evento cardiovascular en los pacientes, lo que permitirá la creación de modelos predictivos utilizando la estadística relacionada con la supervivencia como es la regresión de Cox, a partir de la que se calcula posteriormente la probabilidad concreta de ocurrencia de la enfermedad en función de los factores incluidos en el modelo si éste tiene un muy alto nivel predictivo. También se calculan curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) con sus intervalos de confianza.

*Descripción del Análisis Estadístico Específico: Estudio Escarval Renal.*

La variable exposición filtrado glomerular (FG) se ha categorizado en patológico menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y normal mayor o igual a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Se han caracterizado a los pacientes de cada grupo de exposición de FG en las variables explicativas categóricas mediante el cálculo de tablas de doble entrada y el test Chi-Cuadrado de asociación. Para las variables explicativas cuantitativas se ha calculado el número, la media, desviación estándar y el test T de Student en cada grupo de exposición.

Para medir la asociación entre el evento y las variables explicativas categóricas se han calculado tablas de doble entrada y el test Chi-Cuadrado. Para las variables explicativas cuantitativas se ha calculado el número, la media, desviación estándar y el test T de Student.

Se ha estimado la magnitud de las asociaciones entre las variables explicativas sobre el evento mediante el cálculo de Odds Ratio (OR) y un intervalo de confianza al 95% (IC95%) ajustando modelos logísticos a la variable aparición de evento (Si/No). Se ha realizado un ajuste simple para cada variable por separado y un ajuste de un modelo multivariante. Se presentan indicadores de bondad de ajuste y predicción del modelo multivariante. Se ha calculado la curva ROC asociada.

Hallar el punto de corte óptimo de FG a partir de su forma continua, que maximice la capacidad predictiva del modelo multivariante ajustado es un problema complejo de optimización no lineal. Se ha seguido un enfoque empírico con el siguiente procedimiento: Para cada posible punto de corte entero de FG del rango (30,100), o sea, para cada uno de los 71 posibles cortes con valores enteros de FG entre 30 y 100, se ha ajustado el modelo logístico multivariante anterior. Para cada modelo se ha calculado el



área bajo la curva ROC (indicador de predicción) y el valor Chi-Cuadrado de bondad de ajuste del modelo (indicador de bondad de ajuste). Se ha representado gráficamente el área bajo la curva ROC y el valor Chi-Cuadrado en cada punto de corte de FG. El punto de corte óptimo de FG vendrá dado por aquel que maximice el área bajo la curva ROC y el valor Chi-Cuadrado.

El análisis se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS v.18 y el programa R v3.2.5.

#### **4.10 Aspectos Éticos**

Este estudio se realizó de acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

Se trata de un estudio naturalístico en condiciones de práctica clínica habitual y, por lo tanto, sin intervención alguna sobre el individuo que se derive de su participación en el estudio. El individuo no va a soportar un riesgo adicional por participar en el estudio ya que su inclusión no conlleva práctica diagnóstica, evaluadora o terapéutica adicional a la que de por sí estime oportuna su médico para el manejo de la patología en estudio. Por lo tanto, la participación en el presente estudio no implica riesgo sobreañadido alguno para el paciente, más aún cuando se trata de una recogida de datos realizada sobre el registro habitual de su la práctica clínica.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación de Salud Pública (DGSP-CSISP).

##### **4.10.1 Confidencialidad de los datos**

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. En relación a este tema se siguió el siguiente protocolo:

- La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes derivados de la red ABUCASIS durante el estudio, deberán

documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a una clave única y sin sentido fuera del contexto del sistema, de manera que únicamente ABUCASIS podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

- En lo referente a los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”.
- La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que dicho código no identificable por el que no será posible desvelar su identidad.
- Más concretamente la recepción por parte de los investigadores de los datos obtenidos desde las bases de datos de ABUCASIS en función de la codificación anterior, se realiza siguiendo las premisas de Seguridad que marcan para tal fin los Criterios de Seguridad aplicados por la Generalidad Valenciana, recomendados desde el Ministerio de Administraciones Públicas.
- Aun encontrándose desagregados los datos, la exportación de los mismos se realiza sobre un fichero tipo plano de texto formateado que se procesará posteriormente e incluirá en un servidor de bases de datos robusto y seguro. Este texto plano se comprime y encripta usando un algoritmo seguro usando para ello como base de encriptación un Certificado Digital emitido por la Autoridad de Certificación de la Comunidad Valenciana (ACCV).
- Los datos cumplimentados por el Colaborador clínico y el paciente, tan solo serán accesibles por él mismo y por los responsables del sistema informatizado de la oficina de ABUCASIS. El estadístico no dispondrá de datos identificativos de los pacientes y seguirá los aspectos referentes a la confidencialidad comentados anteriormente.
- El análisis estadístico se realizará mediante una base de datos creada con este objetivo, donde cada variable tenga una relación directa con una variable de la base de datos de Abucasis aportada por el sistema. Previamente al inicio del análisis de los datos se realizará la validación de la base de datos y una vez validada se realizará su cierre para proceder al análisis estadístico.

#### 4.11 Estrategia de búsqueda bibliográfica

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Glomerular Filtration Rate"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("2012/06/08"[PDat] : "2017/06/06"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Glomerular Filtration Rate"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh]) AND "Primary Health Care"[Mesh]





## 5.RESULTADOS





## 5. RESULTADOS

### 5.1 Asociación entre el Filtrado Glomerular y la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad.

En la tabla 25, se describe las características de los pacientes de la muestra, observando, que son pacientes de una media de edad de 65,17 (10.7) años y con un ligero predominio de varones (54,2%). Es una población con un IMC medio de 30,5 y una prevalencia de obesidad del 49,6%, lo que da una idea de una población con un componente de obesidad importante. A pesar de ello presentan un relativo buen control glucémico con un 62% de los pacientes con una HbA1c menor o igual de 7% y un 81% con una HbA1c menor o igual de 8%.

En cuanto al tratamiento recibido se observa ver una elevada proporción de sujetos (47.6%) sin tratamiento farmacológico, cuando en el análisis se incluyen tanto los pacientes con diagnóstico de diabetes registrado como los pacientes con cifras de glucemia basal elevadas de forma repetida en la historia, pero sin diagnóstico codificado de diabetes. Este porcentaje se reduce al 23.3%, cuando solo se incluyen los pacientes con diagnóstico de DM registrado. La proporción de pacientes con insulina es algo baja, representado un 12.2% en el caso de pacientes con diagnóstico registrado de diabetes. Se observa un elevado uso de antidiabéticos orales y de dieta y un relativamente menor uso de insulina.

En la figura 21, se describe la distribución de los valores de Filtrado Glomerular (FG) de los de pacientes incluidos en el estudio. Y en la tabla 26, se describe la distribución por categorías observando que un 14,7% presentan un FG patológico ( $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ).

**Tabla 25.- Descripción de la muestra estudiada.**

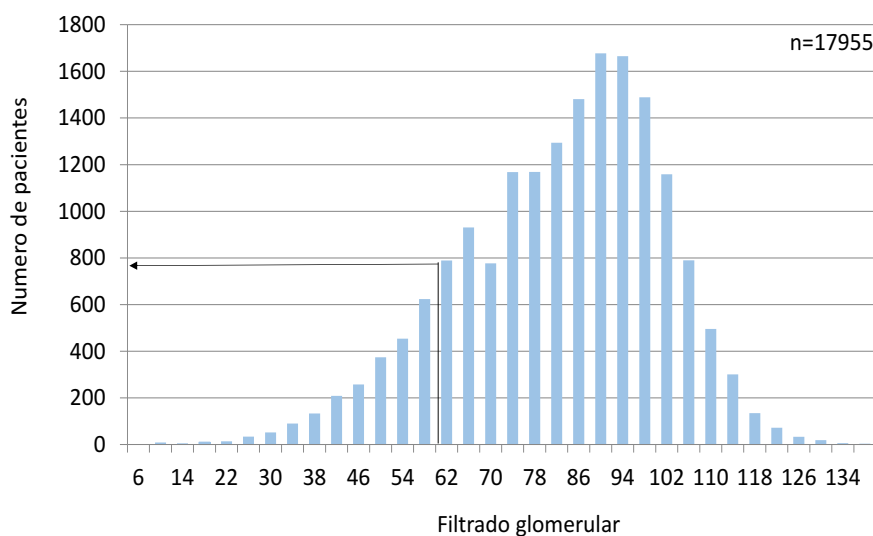
	n=17.955
Edad, media (DE)	65,17 (10,7)
Hombres	54,2 %
Índice de Masa corporal, media (DE)	30,5 (4,9)
HbA1c, media (DE)	7,0 (1,4)
HbA1c < 7%	62,2 %
HbA1c < 8%	81,5 %
Filtrado glomerular- CKD EPI, media (DE)	80,4 (18,6)
Obesidad (IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> )	49,6 %
<i>Tratamiento (1)</i>	
Dieta	47,6 %
Antidiabéticos Orales (ADOs)	44,1 %
ADOs mas Insulina	4,6 %
Insulina sin ADOs	3,7 %
<i>Tratamiento (2)</i>	
Dieta	23,3 %
Antidiabéticos Orales (ADOs)	64,6 %
ADOs mas Insulina	6,7 %
Insulina sin ADOs	5,5 %

DE= Desviación estándar

(1) Pacientes con diagnóstico de Diabetes registrado y/o cifras elevadas de glucemia en historia clínica en al menos dos ocasiones.

(2) Pacientes con diagnóstico de Diabetes registrado en la historia

**Figura 21.- DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE FILTRADO GLOMERULAR**





**Tabla 26.- Distribución de los valores de filtrado glomerular según categorías.**

n=17.955		
< 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	126	0,7 %
30-44 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	615	3,4 %
45-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.891	10,5 %
60-89 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	9.140	50,9 %
≥ 90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	6.183	34,4 %
Total	17.955	100,0 %

En la tabla 27, se describe las características de los pacientes, medidas en forma cualitativa en función de su nivel de filtrado glomerular (normal o patológico).

Puede observarse que las mujeres presentan significativamente mayor prevalencia de FG patológico que los hombres (18,2% versus 11,7%).

En relación al consumo de tabaco, se observa que los no fumadores y ex-fumadores presentan significativamente mayor prevalencia de FG patológico que los fumadores.

Y finalmente, que los pacientes con hipertensión arterial, dislipemia en tratamiento, fibrilación auricular, presencia de proteinuria o retinopatía, la coexistencia de arteriopatía periférica, diabetes con insulina o antidiabéticos orales y el tratamiento con anticoagulantes presentan significativamente mayor prevalencia de FG patológico.

**Tabla 27.- Descripción de la muestra estudiada según filtrado normal o patológico.**

**Variabes cualitativas.**

(en ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		FG ≥ 60 normal		FG < 60 patológico		p-valor
		n	%	n	%	
Sexo	Hombre	8593	88,3%	1139	11,7%	<0,001*
	Mujer	6730	81,8%	1493	18,2%	
Tabaco	Fumador	3579	93,2%	263	6,8%	<0,001*
	No fumador	8081	81,5%	1832	18,5%	
	Ex-fumador	3663	87,2%	537	12,8%	
HTA	No	3586	94,9%	194	5,1%	<0,001*
	Si con tratamiento	6962	80,9%	1639	19,1%	
	Si sin tratamiento	4775	85,7%	799	14,3%	
DLP	No	3637	86,9%	548	13,1%	<0,001*
	Si con tratamiento	5513	83,5%	1091	16,5%	
	Si sin tratamiento	6173	86,1%	993	13,9%	
FA	No	15235	85,4%	2598	14,6%	<0,001*
	Si	88	72,1%	34	27,9%	
HVI	No	15284	85,4%	2621	14,6%	0,142
	Si	39	78,0%	11	22,0%	
Sd. Metabólico	No	15225	85,3%	2623	14,7%	0,067
	Si	98	91,6%	9	8,4%	
Proteinuria	No	15209	85,4%	2592	14,6%	<0,001*
	Si	114	74,0%	40	26,0%	
Retinopatía	No	15186	85,4%	2587	14,6%	<0,001*
	Si	137	75,3%	45	24,7%	
Art. Periférica	No	15221	85,5%	2585	14,5%	<0,001*
	Si	102	68,5%	47	31,5%	
Tratamiento con insulina DM2	No	14142	85,9%	2326	14,1%	<0,001*
	Si	1181	79,4%	306	20,6%	
Tratamiento con orales (ADO) DM2	No	7843	85,1%	1375	14,9%	0,316
	Si	7480	85,6%	1257	14,4%	
Tratamiento con Anticoagulantes	No	10903	88,3%	1451	11,7%	<0,001*
	Si	4420	78,9%	1181	21,1%	

\* p-valor < 0,05

En la tabla 28, se describe las características de los pacientes, medidas en forma cuantitativa, en función de su nivel de filtrado glomerular (normal o patológico).

Puede observarse que los pacientes con FG patológico presentan mayor edad media, mayor TAS, menor TAD, menor peso y menor talla.

Asimismo, los pacientes con FG patológico presentan niveles medios menores de glucosa, mayor creatinina, menor colesterol no HDL, menor LDL, menor colesterol total y menor hemoglobina glicosilada (HbA1c). No se observan diferencias en función del Índice de Masa Corporal (IMC), perímetro abdominal, colesterol HDL y triglicéridos.

**Tabla 28.- Descripción de la muestra estudiada según filtrado normal o patológico. Variables cuantitativas.**

(en ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	FG ≥ 60 normal			FG < 60 patológico			p-valor
	n	Media	DS	n	Media	DS	
Edad	15323	64,0	10	2632	74,0	8,0	<0,001*
TAS	15319	137,9	17,9	2632	139,2	18,5	<0,001*
TAD	15319	79,1	10,4	2632	75,8	10,4	<0,001*
Peso	15323	80,6	15,1	2632	77,6	14,2	<0,001*
Talla	15323	162,4	9,7	2632	159,5	9,8	<0,001*
IMC	15321	30,5	5,0	2632	30,6	7,7	0,562
Per. Abdominal	9145	104,1	11,8	1538	104,4	11,6	0,321
Glucosa	13501	144,8	48,4	2416	141,6	45,4	0,002*
Creatinina sangre	15323	0,8	0,2	2632	1,3	0,48	<0,001*
Colesterol no HDL	13975	149,1	39,5	2413	143,9	37,9	<0,001*
HDL-col	13985	48,9	12,6	2414	48,6	12,9	0,182
LDL-col	11092	119,4	34,2	1986	113,6	33,6	<0,001*
Colesterol total	15180	198,4	40,4	2611	192,7	39,1	<0,001*
Triglicéridos	15176	162,5	114,7	2611	163,5	89,2	0,659
HbA1c	15309	7,0	1,5	2631	6,9	1,4	<0,001*

\* p-valor < 0,05

En la tabla 29, se describe las características de los pacientes, medidas en forma cualitativa, en función de la aparición o no de evento cardiovascular.

Se observa que hay mayor incidencia significativa de eventos en pacientes con FG patológico, hombres, ex-fumadores, con hipertensión arterial, con dislipemia, con

fibrilación auricular, con retinopatía, con arteriopatía periférica, con tratamiento para diabetes con antidiabéticos orales o insulina, y con tratamiento anticoagulantes.

**Tabla 29.- Descripción de la muestra estudiada según aparición o no de evento cardiovascular. Variables cualitativas.**

		Evento No		Evento Si		p-valor
		n	%	n	%	
FG en (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	≥ 60 normal	14299	93,3%	1024	6,7%	<0,001*
	< 60 patológico	2308	87,7%	324	12,3%	
Sexo	Hombre	8899	91,4%	833	8,6%	<0,001*
	Mujer	7708	93,7%	515	6,3%	
Tabaco	Fumador	3598	93,6%	244	6,4%	<0,001*
	No fumador	9213	92,9%	700	7,1%	
	Ex-fumador	3796	90,4%	404	9,6%	
Hipertensión arterial (HTA)	No	3634	96,1%	146	3,9%	<0,001*
	Si con tratamiento	7871	91,5%	730	8,5%	
	Si sin tratamiento	5102	91,5%	472	8,5%	
Dislipemia (DLP)	No	3996	95,5%	189	4,5%	<0,001*
	Si con tratamiento	6021	91,2%	583	8,8%	
	Si sin tratamiento	6590	92,0%	576	8,0%	
Fibrilación auricular (FA)	No	16500	92,5%	1333	7,5%	0,044*
	Si	107	87,7%	15	12,3%	
Hipertrofia ventricular izq.	No	16561	92,5%	1344	7,5%	-
	Si	46	92,0%	4	8,0%	
Síndrome. Metabólico	No	16506	92,5%	1342	7,5%	0,454
	Si	101	94,4%	6	5,6%	
Proteinuria	No	16465	92,5%	1336	7,5%	0,839
	Si	142	92,2%	12	7,8%	
Retinopatía	No	16446	92,5%	1327	7,5%	0,038*
	Si	161	88,5%	21	11,5%	
Art. Periférica	No	16485	92,6%	1321	7,4%	<0,001*
	Si	122	81,9%	27	18,1%	
Tratamiento DM2 con insulina	No	15295	92,9%	1173	7,1%	<0,001*
	Si	1312	88,2%	175	11,8%	
Tratamiento DM2 con orales (ADO)	No	8597	93,3%	621	6,7%	<0,001*
	Si	8010	91,7%	727	8,3%	
Tratamiento con Anticoagulantes	No	11754	95,1%	600	4,9%	<0,001*
	Si	4853	86,6%	748	13,4%	

\* p-valor < 0,05

En la tabla 30, se describe las características de los pacientes, medidas en forma cuantitativa, en función de la aparición o no de evento cardiovascular.

Se observa que los pacientes con eventos presentan de forma significativa mayor edad, mayor TAS, menor TAD, menor peso, menor IMC, mayor nivel de glucosa, mayor creatinina, menor colesterol no HDL, menor colesterol HDL, menor colesterol LDL, menor colesterol total, mayor hemoglobina glicosilada (HbA1c) y menor FG.

**Tabla 30.- Descripción de la muestra estudiada según aparición o no de evento cardiovascular. Variables cuantitativas.**

	Evento No			Evento SI			p-valor
	n	Media	DS	n	Media	DS	
Edad	16607	65	11	1348	69	10	<0,001*
TAS	16603	137,8	17,8	1348	141,7	19,1	<0,001*
TAD	16603	78,7	10,4	1348	77,4	10,8	<0,001*
Peso	16607	80,3	15,1	1348	78,8	14,1	<0,001*
Talla	16607	162,0	9,8	1348	161,7	9,3	0,268
IMC	16605	30,6	5,5	1348	30,1	4,6	<0,001*
Per. Abdominal	9881	104,1	11,8	802	104,3	10,9	0,742
Glucosa	14654	143,8	47,7	1263	150,4	50,4	<0,001*
Creatinina sangre	16607	0,9	0,3	1348	1,0	0,3	<0,001*
Colesterol no HDL	15177	148,6	39,1	1211	145,3	41,5	0,006*
HDL-col	15188	49,0	12,7	1211	47,4	12,6	<0,001*
LDL-col	12042	118,8	34,0	1036	115,5	36,2	0,005*
Colesterol total	16452	197,9	40,1	1339	193,4	42,1	<0,001*
Triglicéridos	16450	162,8	112,3	1337	161,0	98,5	0,570
HbA1c	16593	7,0	1,5	1347	7,2	1,5	<0,001*
FG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	16607	80,9	18,5	1348	74,2	19,1	<0,001*

\* p-valor < 0,05

**Tabla 31.- Variables cualitativas asociadas a la aparición de evento cardiovascular.  
Análisis bivariante.**

		OR	IC 95%	p-valor
FG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	>= 60 normal	1		
	< 60 patológico	1,96	(1,71-2,24)	< 0,001*
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	1,40	(1,25-1,57)	< 0,001*
Tabaco	Fumador	1		
	No fumador	1,12	(0,96-1,30)	0,139
	Ex-fumador	1,57	(1,33-1,85)	< 0,001*
HTA	No	1		
	Si con tratamiento	2,31	(1,92-2,77)	< 0,001*
	Si sin tratamiento	2,30	(1,90-2,79)	< 0,001*
DLP	No	1		
	Si con tratamiento	2,05	(1,73-2,42)	< 0,001*
	Si sin tratamiento	1,85	(1,56-2,19)	< 0,001*
FA	No	1		
	Si	1,74	(1,01-2,99)	0,047*
HVI	No	1		
	Si	1,07	(0,38-2,98)	0,895
SM	No	1		
	Si	0,73	(0,32-1,67)	0,456
Proteinuria	No	1		
	Si	1,04	(0,57-1,88)	0,893
Retinopatía	No	1		
	Si	1,62	(1,02-2,57)	0,040*
Art. Periférica	No	1		
	Si	2,76	(1,81-4,21)	< 0,001*
Tratamiento DM con insulina	No	1		
	Si	1,74	(1,47-2,06)	< 0,001*
Tratamiento DM con ADO Orales	No	1		
	Si	1,27	(1,12-1,40)	< 0,001*
Tratamiento con Anticoagulantes	No	1		
	Si	3,02	(2,69-3,38)	< 0,001*

\* p-valor < 0,05

En la tabla 31, se describe las variables cualitativas asociadas a la aparición del evento cardiovascular (ECV), describiendo el grado de asociación de cada variable con el evento mediante el cálculo de la Odds Ratio, su intervalo de confianza y el p-valor. En el ajuste simple, se observa que hay incremento del riesgo de manera significativa para la aparición del ECV en pacientes con FG patológico, en hombres, ex-fumadores, pacientes con hipertensión arterial, con dislipemia o con fibrilación auricular, con retinopatía, con arteriopatía periférica, con tratamiento farmacológico para la diabetes insulina y/o

antidiabéticos orales (ADO) y con tratamiento anticoagulante. Asimismo, no se observa un aumento de riesgo de manera significativa en los pacientes con Hipertrofia ventricular izquierda, Síndrome metabólico, o proteinuria.

En la tabla 32, se describe las variables cuantitativas asociadas a la aparición del ECV, describiendo el grado de asociación de cada variable con el evento mediante el cálculo de la Odds Ratio, su intervalo de confianza y el p-valor. En el ajuste simple, se observa que hay incremento del riesgo de manera significativa a mayor edad, presión arterial sistólica, glucosa, creatinina y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Y hay menor riesgo de evento a mayor presión arterial diastólica, peso, índice de masa corporal, colesterol no HDL, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total y filtrado glomerular.

**Tabla 32.- Variables cuantitativas asociadas a la aparición de evento cardiovascular. Análisis bivariante.**

	OR	IC 95%	p-valor
Edad	1,045	(1,039-1,051)	< 0,001*
TAS	1,012	(1,009-1,015)	< 0,001*
TAD	0,988	(0,983-0,994)	< 0,001*
Peso	0,993	(0,989-0,997)	< 0,001*
Talla	0,997	(0,991-1,002)	0,267
IMC	0,981	(0,969-0,992)	0,001*
Perímetro abdominal	1,001	(0,995-1,007)	0,757
Glucosa	1,003	(1,001-1,004)	< 0,001*
Creatinina sangre	1,776	(1,533-2,058)	< 0,001*
Colesterol no HDL	0,998	(0,996-0,999)	0,006*
HDL-colesterol	0,990	(0,985-0,994)	< 0,001*
LDL-colesterol	0,997	(0,995-0,999)	0,003*
Colesterol total	0,997	(0,996-0,999)	< 0,001*
Triglicéridos	1,000	(0,999-1,001)	0,570
HbA1c	1,097	(1,060-1,136)	< 0,001*
FG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,982	(0,979-0,985)	< 0,001*

\* p-valor < 0,05

En la tabla 33, se describe las variables asociadas a la aparición del ECV, tras realizar el análisis multivariante, describiendo el grado de asociación de cada variable con el evento mediante el cálculo de la Odds Ratio, su intervalo de confianza y el p-valor, una vez ajustado por el resto de variables incluidas en el modelo.

Puede observarse que presentar un filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> aporta un riesgo significativo de sufrir ECV o muerte por cualquier causa, de 1,27 respecto a presentar filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, ajustado por todas las demás variables. Es decir, incremento el riesgo de ECV o mortalidad de un 27%.

Ser varón, con hipertensión arterial, con dislipemia, en tratamiento con insulina, o con tratamiento anticoagulante presenta un aumento significativo del riesgo de evento. A mayor edad, mayor presión arterial sistólica y mayor nivel de HbA1c, mayor riesgo de evento. Sin embargo, la presión arterial diastólica y el índice de masa corporal se asocian de forma inversa con el ECV.

**Tabla 33.- Variables asociadas a la aparición de evento cardiovascular. Análisis multivariante.**

		OR	IC 95%	p-valor
FG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$\geq 60$ normal	1		
	$< 60$ patológico	1,27	(1,10-1,47)	0,001*
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	1,71	(1,52-1,93)	$< 0,001^*$
Hipertensión arterial (HTA)	No	1		
	Si con tratamiento	1,35	(1,11-1,64)	0,003*
	Si sin tratamiento	1,95	(1,59-2,39)	$< 0,001^*$
Dislipemia (DLP)	No	1		
	Si con tratamiento	1,79	(1,50-2,14)	$< 0,001^*$
	Si sin tratamiento	2,10	(1,76-2,50)	$< 0,001^*$
Tratamiento DM con insulina.	No	1		
	Si	1,25	(1,04-1,51)	0,016*
Tratamiento con Anticoagulantes	No	1		
	Si	2,89	(2,54-3,28)	$< 0,001^*$
Edad		1,034	(1,027-1,042)	$< 0,001^*$
TAS		1,010	(1,006-1,013)	$< 0,001^*$
TAD		0,991	(0,984-0,997)	0,006*
IMC		0,986	(0,974-0,999)	0,034*
HbA1c		1,128	(1,085-1,172)	$< 0,001^*$

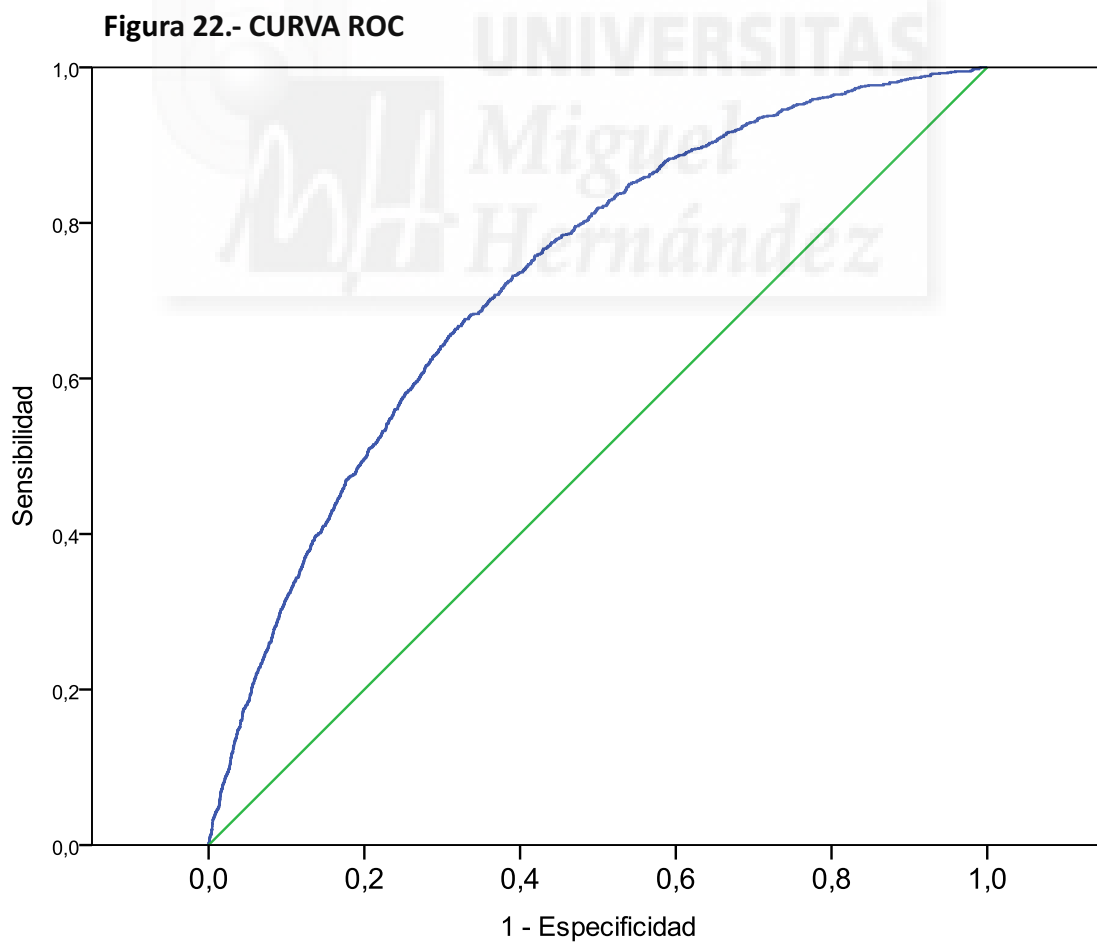
\* p-valor  $< 0,05$



En la tabla 34 se presentan los indicadores del modelo multivariante, especificando el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). El modelo se ajusta bien a los datos, con un tamaño de muestra alto y todos los términos son significativos. Presenta buenos indicadores explicativos, y el área bajo la curva es aceptable, 0,730 (0,717-0,744) indicando moderada capacidad predictiva.

**Tabla 34.- Indicadores del modelo multivariante. Área bajo la curva ROC.**

N	17932
Nº eventos	1347
Chi-Cuadrado	846,8
p-valor	< 0,001
Área bajo curva ROC (IC 95%)	0,730 (0,717-0,744)



En la tabla 35, se describen diferentes niveles de riesgo de aparición del *endpoint* principal (morbilidad CV o mortalidad por cualquier causa) con los indicadores de validez (sensibilidad, especificidad y sus intervalos de confianza) para cada uno de ellos.

Se destaca en color rojo aquellos niveles de riesgo que se asocian a una mayor sensibilidad o especificidad. No existe un nivel de riesgo con un alto poder predictivo, pues el punto de riesgo de 8,13% presenta una sensibilidad de 65,03% y una especificidad de 69,38%, es decir unos indicadores de validez moderados, aunque similares a otras escalas de riesgo cardiovascular ampliamente usadas en la práctica clínica.

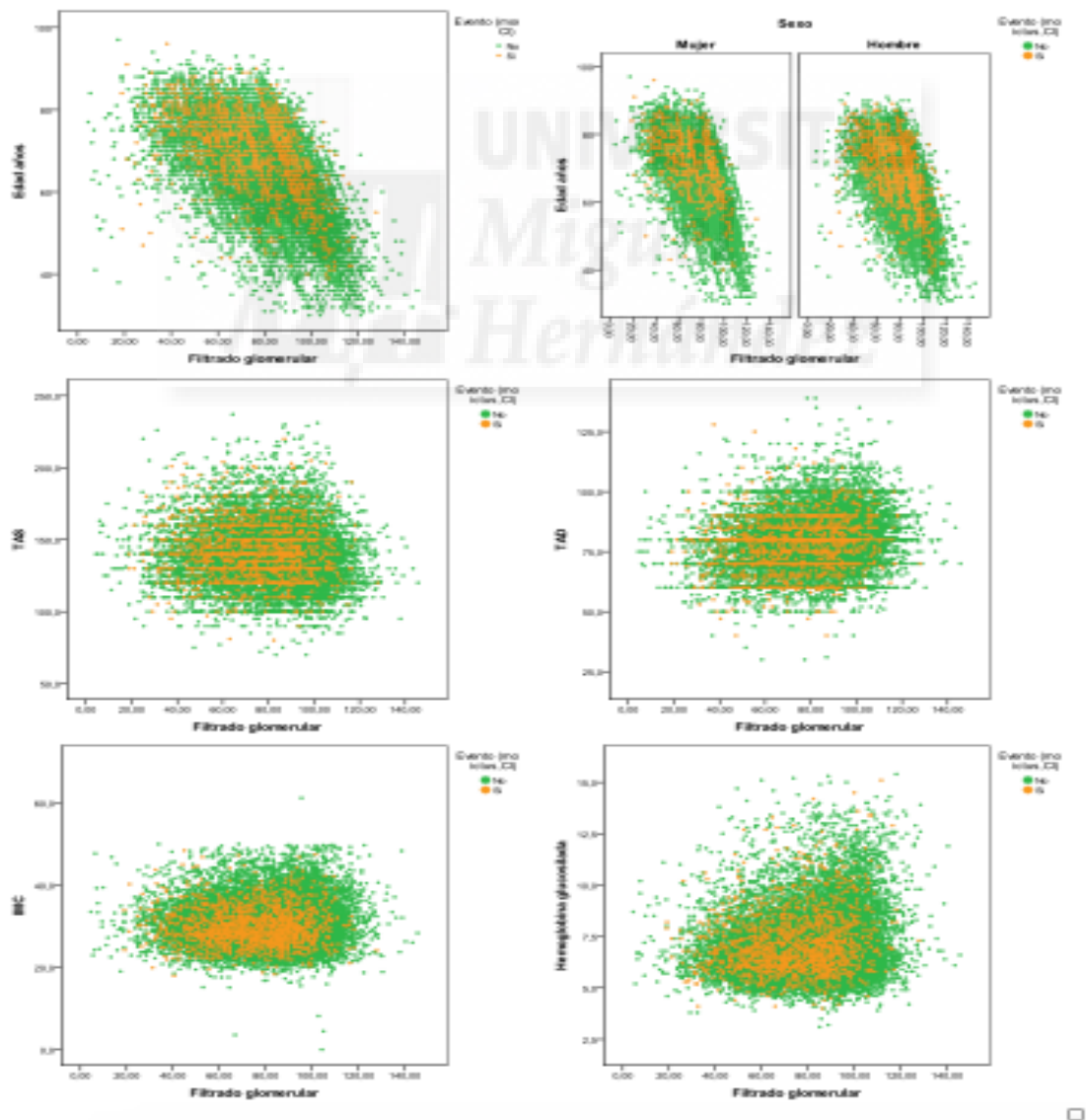
**Tabla 35.- Indicadores de sensibilidad y especificidad para la determinación del nivel de riesgo con mejor validez y capacidad predictiva, para un futuro evento en un paciente nuevo.**

Critero	Sensibilidad	IC 95%	especificidad	IC 95%
>0,0068	100,00	99,7 - 100,0	0,83	0,7 - 1,0
>0,0068	99,93	99,6 - 100,0	0,83	0,7 - 1,0
>0,0389	90,05	88,3 - 91,6	35,85	35,1 - 36,6
>0,039	89,98	88,2 - 91,5	35,85	35,1 - 36,6
<b>&gt;0,0485</b>	<b>85,00</b>	<b>83,0 - 86,9</b>	<b>45,99</b>	<b>45,2 - 46,7</b>
>0,0552	80,03	77,8 - 82,1	51,87	51,1 - 52,6
>0,064	75,06	72,7 - 77,3	58,56	57,8 - 59,3
>0,0718	70,01	67,5 - 72,4	63,94	63,2 - 64,7
<b>&gt;0,0813</b>	<b>65,03</b>	<b>62,4 - 67,6</b>	<b>69,38</b>	<b>68,7 - 70,1</b>
>0,0889	60,06	57,4 - 62,7	72,96	72,3 - 73,6
>0,1073	50,04	47,3 - 52,7	79,74	79,1 - 80,4
<b>&gt;0,1294</b>	<b>40,01</b>	<b>37,4 - 42,7</b>	<b>85,89</b>	<b>85,4 - 86,4</b>
>0,141	35,04	32,5 - 37,7	88,36	87,9 - 88,8
>0,1548	30,07	27,6 - 32,6	90,74	90,3 - 91,2
>0,1841	20,04	17,9 - 22,3	94,48	94,1 - 94,8
>0,1899	18,11	16,1 - 20,3	95,01	94,7 - 95,3
>0,2806	4,23	3,2 - 5,4	99,00	98,8 - 99,1
>0,5013	0,15	0,02 - 0,5	100,00	100,0 - 100,0
>0,6098	0,00	0,0 - 0,3	100,00	100,0 - 100,0

## 5.2 Analizar el punto de corte de filtrado glomerular que mejor discrimina el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares.

El segundo objetivo de la tesis era identificar el punto de corte de filtrado glomerular a partir del cual se observe un incremento del riesgo de eventos. En la figura 23, se expresa de manera gráfica la asociación entre la aparición de ECV, los niveles de filtrado glomerular y determinadas variables como la edad, el IMC, la presión arterial sistólica y diastólica o la HbA1c.

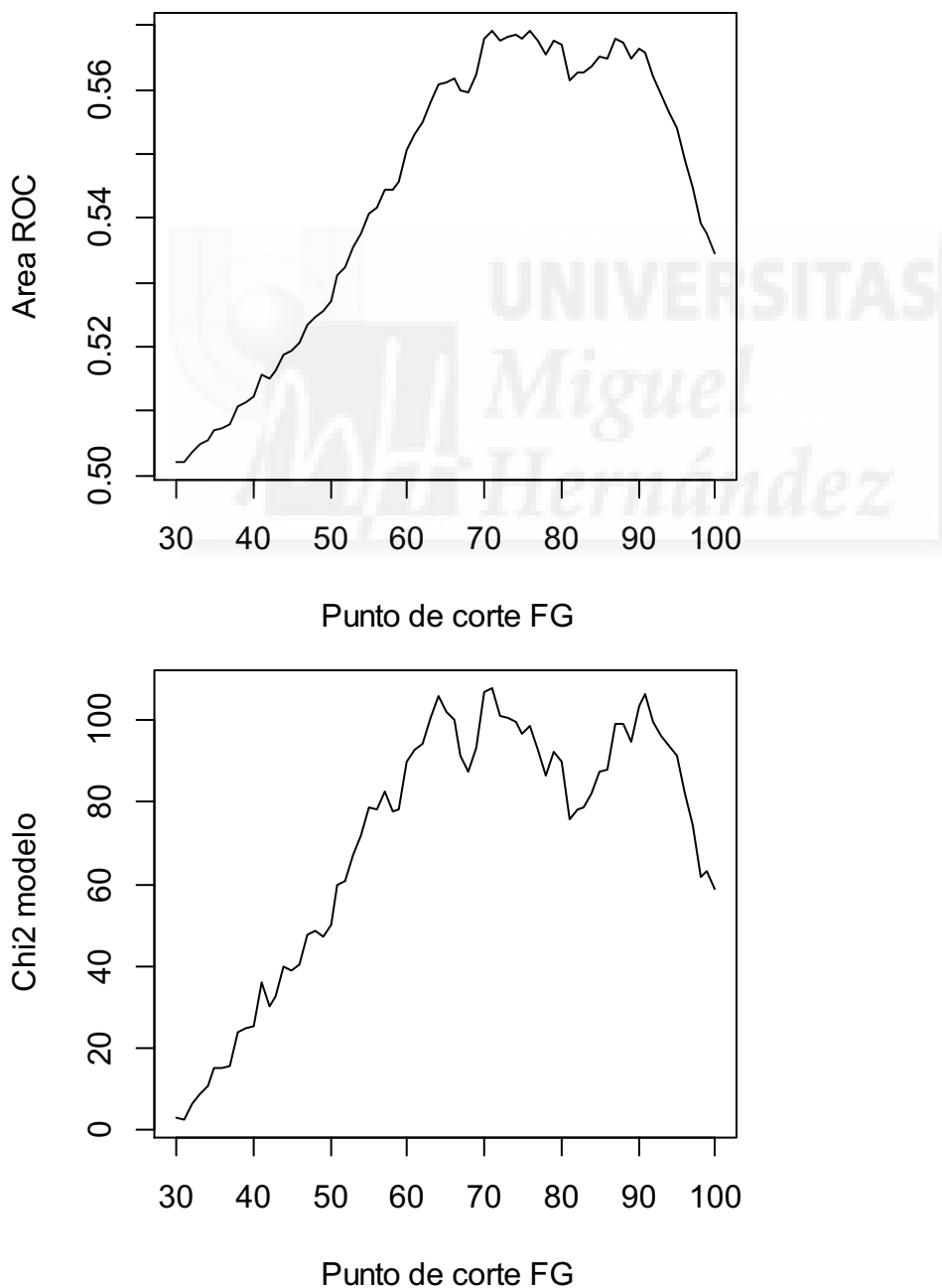
**Figura 23. Modelos gráficos de asociación entre eventos cardiovasculares, filtrado glomerular y diferentes variables.**



En la figura 24, se describe el área bajo la curva ROC para cada valor de filtrado glomerular en relación con la incidencia de ECV.

En el ajuste simple, puede observarse como el área bajo la curva sigue incrementándose en niveles superiores a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, que son los que actualmente definen el punto de normalidad, sugiriendo en nuestro estudio que un punto de corte de valor superior a 60 sería más adecuado.

**Figura 24. Área bajo la curva ROC para diferentes puntos de corte de filtrado glomerular. Ajuste simple.**



Observando los valores de la tabla 36, parece que un filtrado glomerular entre 71 y 76 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, definiría mejor el punto de inflexión para definir el aumento de riesgo y por tanto para discriminar entre valor normal y patológico.

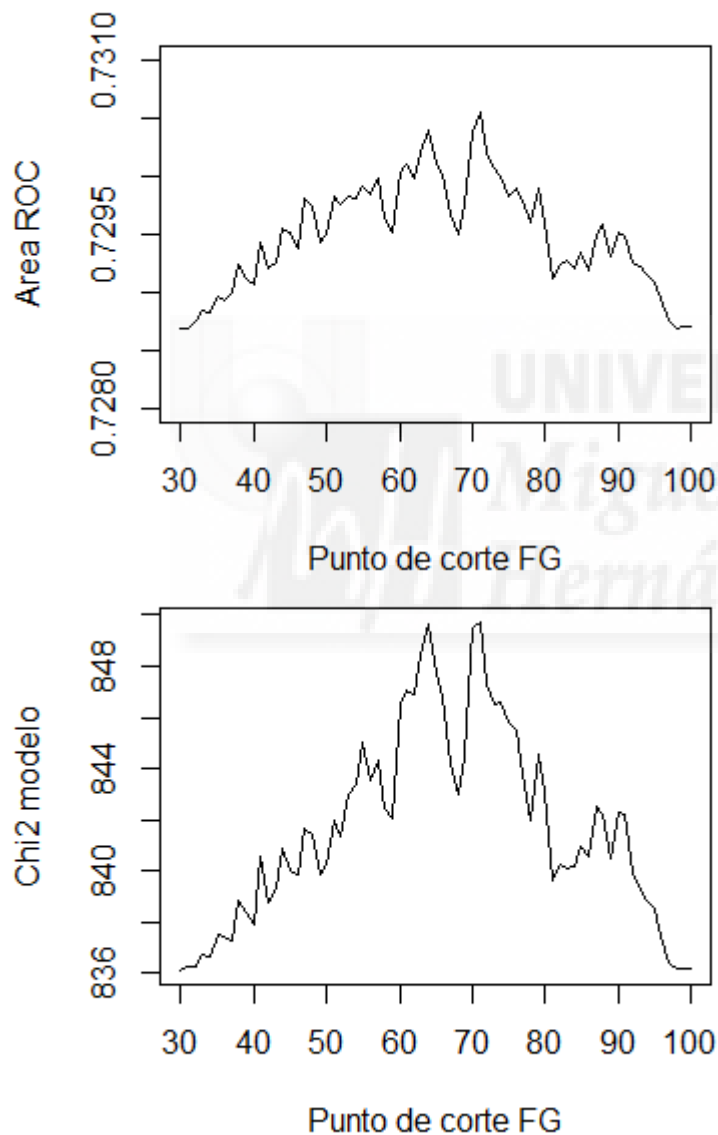
**Tabla 36. Área bajo la curva ROC para diferentes puntos de corte de filtrado. Ajuste simple.**

Corte FG	Area ROC	Chi-Cuadrado
66	0,5616559	100,2
67	0,5598638	91,4
68	0,5594253	87,4
69	0,5622853	93,2
70	0,5678610	106,9
<b>71</b>	<b>0,5690856</b>	<b>107,9</b>
72	0,5677029	101,2
73	0,5681447	100,4
74	0,5684769	99,6
75	0,5679962	96,6
<b>76</b>	<b>0,5691907</b>	<b>98,8</b>
77	0,5674768	93,0
78	0,5653330	86,5
79	0,5676390	92,1
80	0,5669066	89,7

En la figura 25 y la tabla 37, se describe el área bajo la curva ROC para cada valor de filtrado glomerular en relación con la incidencia de eventos CV.

En el ajuste multivariante puede observarse como el área bajo la curva marca un punto superior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, que debería estar situado entre 64 y 71 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Figura 25. Área bajo la curva ROC para diferentes puntos de corte de filtrado glomerular. Ajuste multivariante.**



**Tabla 37. Área bajo la curva ROC para diferentes puntos de corte de filtrado. Ajuste multivariante.**

Corte FG	Área ROC	Chi-Cuadrado
59	0,7295110	842,0
<b>60</b>	<b>0,7300302</b>	<b>846,5</b>
61	0,7301061	847,1
62	0,7299799	846,9
63	0,7302104	848,4
<b>64</b>	<b>0,7303938</b>	<b>849,6</b>
65	0,7301099	847,8
66	0,7300191	846,8
67	0,7296692	844,2
68	0,7294926	843,0
69	0,7297529	844,4
70	0,7303853	849,5
<b>71</b>	<b>0,7305476</b>	<b>849,7</b>
72	0,7302010	847,3
73	0,7300743	846,5







## 6. DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, analítico de cohortes en el ámbito de atención primaria de la Comunidad Valenciana, con seguimiento, durante un período de cinco años (2008-2012).

### 6.1 Limitaciones y fortalezas del estudio

Este estudio se enmarca dentro del estudio Escarval Riesgo que realiza un seguimiento de más de 50 mil pacientes de la Comunidad Valenciana (CV) desde 2008 para analizar la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad en población con hipertensión arterial, diabetes o dislipemia en Atención Primaria (AP).

Los estudios de cohortes son estudios que representan el mundo real, en contraposición a los ensayos clínicos que representan condiciones ideales, especialmente, cuando los criterios de selección son muy estrictos. Por eso ambos estudios son necesarios, ya que se complementan. Por otro lado, algunas variables solo pueden ser analizadas desde estudios observacionales, pues no sería ético inducir de manera experimental a los pacientes a exponerse a variables que pudieran ser nocivas.

Por eso los estudios que analizan factores de riesgo, son estudios observacionales de cohortes, donde la exposición al factor correspondiente se produce sin intervención del investigador.

Entre las ventajas de los estudios de cohortes destacan:

1. La secuencia temporal, entre exposición y enfermedad, puede ser claramente establecida.
2. Permite el cálculo de la incidencia en los sujetos expuestos y no expuestos.
3. Permiten el análisis de múltiples efectos subsiguientes a la exposición. De la misma exposición podemos esperar múltiples efectos y evaluarlos como tal.
4. Calcula el riesgo relativo como medida de asociación entre el factor de riesgo y la variable respuesta.
5. Para estudios largos, minimiza sesgos en la verificación del grado de exposición.

Pero también presentan limitaciones:

1. Carece de eficacia para la evaluación de enfermedades no comunes, salvo en el caso de que exista un alto porcentaje de riesgo atribuible.
2. En estudios largos, puede resultar extremadamente costoso y necesitar de mucho tiempo para llevarse a cabo.
3. Existe riesgo de pérdidas en el seguimiento. Esto se deriva de lo anterior, ya que al tener que buscar el efecto, mediante un seguimiento muy largo en el tiempo, hace necesario invertir muchos recursos para poder minimizar las pérdidas. Aunque depende del tiempo entre la exposición y el evento pues según la patología puede ser corto y en ese caso no resultar muy costoso (ej.- enfermedades infecciosas).
4. La validez de los resultados puede verse seriamente afectada por pérdidas producidas en el proceso de seguimiento.

Otra posible limitación del estudio realizado, es la falta de calidad en los registros, pues se trata de personal sanitario que voluntariamente introduce la información en el sistema como arte de su práctica asistencial. Pero cabe decir que, para evitarlo, se hicieron 3 cursos de formación sobre patología cardiovascular, para unificar los criterios e impulsar el registro de actividades realizadas. Fruto de ello fue el análisis realizado en 2014, como auditoría interna, donde se observó que el grado de registro era de mayor calidad entre los investigadores de Escarval que en el resto de la plantilla de la Consellería en AP.

Otra fuente posible de sesgo, es el origen de la información empleada y su grado de validez. Para evitarlo, en este estudio se emplearon varios registros cruzados para garantizar la validez del dato. Así por ejemplo los “endpoints” primarios o variables primarias, que eran el evento cardiovascular o fallecimiento por cualquier causa, se obtuvo del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos), de la historia clínica electrónica Abucasis y del registro de mortalidad. De esta manera, se obvia un posible sesgo de registro muy importante. De hecho, se observó que alrededor de un 10% de los ingresos hospitalarios por enfermedad Cardiovascular no se habían registrado en el seguimiento del paciente en AP, que se realiza con el programa Abucasis.

El CMBD registra los motivos de ingreso hospitalario y se realiza al alta de cada paciente, siendo una actividad obligatoria para los Hospitales, que permite recoger los motivos de ingreso hospitalario de la CV, con mucha fiabilidad especialmente al ser cruzada la información con el programa Abucasis.

Otros de los avances producidos con el estudio Escarval, fue el estimular algunas mejoras del programa Abucasis, como la prescripción electrónica y el laboratorio online. La prescripción y dispensación electrónica permite a los profesionales realizar de forma más cómoda la prescripción, de forma más ordenada e inteligible y permite el seguimiento de la misma, toda vez que, más del 95% de las prescripciones se realizan por esta vía, que es la oficial, lo que permite hacer un seguimiento de las mismas por medios electrónicos con relativa facilidad y permite asimismo el desarrollo de actividades de investigación.

Por su parte, el laboratorio online, se solicitó al comprobar por el estudio Escarval, que en el registro de la dislipemia predominaban los valores alterados, con infraregistro de los valores normales, lo que producía un sesgo de registro.

Por ello toda la información proveniente de pruebas de laboratorio se carga directamente en la historia de salud electrónica sin manipulación o intervención de otro profesional tras ser validada por el analista.

Si bien las determinaciones de laboratorio no se realizaron en un laboratorio central y único, pero en cada departamento, sí existe un solo laboratorio que centraliza la petición de pruebas, disminuyendo la variabilidad. Todos los laboratorios pertenecen al sistema público de salud de la Comunidad Valenciana y han sido auditados en cuanto a la calidad que prestan. Por otro lado, comentar que la HbA1c que es una variable que en el pasado ha sufrido modificaciones en su determinación, en el presente estudio está estandarizada con un método certificado por el programa nacional de estandarización de la glucohemoglobina (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) y según el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). (Rango normal 4-6%).

Para el cálculo del filtrado glomerular se utilizó el método CKD-EPI, en base a valor estandarizado de creatinina.

Finalmente se puede observar que no se aportan datos de albuminuria, por falta de registro en las historias. Por ello esta es una variable que muy a nuestro pesar no se ha podido analizar. En la literatura los eventos cardiovasculares se asocian de forma

independientemente a TFGe < de 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> y a albuminuria patológica, tanto en pacientes diabéticos<sup>390</sup>, como en población general<sup>391</sup>.

Un gran estudio de 1.102.581 individuos (75% asiáticos, 21% blancos y 4% negros) encontró que la TFGe baja se asoció independientemente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad CV en las tres principales razas<sup>392</sup>.

Por contra el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I study, informó que insuficiencia renal moderada no se asoció con mortalidad por todas las causas y mortalidad CV, después del ajuste para los factores de riesgo CV tradicionales<sup>393</sup>. En la misma línea el Framingham Heart Study<sup>394</sup>, no encontró que la enfermedad renal estuviera asociada con la mortalidad CV en análisis multivariante.

En el estudio de Matsushita K et al<sup>395</sup>, se sugiere que el CAC, podría tener mayor capacidad preventiva del evento cardiovascular que el filtrado glomerular, si bien es un estudio que recoge 24 cohortes diferentes, unas de población general, otras de diabetes y otras de enfermedad renal crónica, por lo que los resultados pueden tener una interpretación más dificultosa. Además, se ha realizado en diferentes países y en periodos de tiempo distintos por lo que la atención sanitaria podría haber sido diferente en cada cohorte.

En otro estudio más reciente<sup>396</sup>, realizado en una población de personas con diabetes en prevención primaria, más homogénea, con normoalbuminuria, en un seguimiento de 4 años (2004-2008) encontraron que el filtrado se asociaba con los eventos cardiovasculares, pero no con el CAC.

So et al<sup>397</sup>, en un estudio de pacientes chinos con DM2, sin albuminuria, pero con TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tenían un mayor riesgo CV significativo. Drury et al<sup>398</sup>, informaron que los pacientes diabéticos de ancestros europeos con TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y normoalbuminuria presentaban mayor riesgo cardiovascular.

Knobler et al<sup>399</sup>, también informaron que TFGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> predecían mayor número de eventos, independientemente de la albuminuria.

Todos estos estudios refrendan pues la validez de nuestros hallazgos, estableciendo que la TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, si se asocia con ECV, siendo lo mismo que la albuminuria anormal, un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares como ya es clásico en la literatura.

## **Fortalezas**

Los obstáculos y dificultades de realizar estudios longitudinales radican en que necesitan un tiempo mínimo de seguimiento, para que se puedan cuantificar eventos en función del riesgo basal. En la mayoría de países, estos estudios son muy costosos y prácticamente fuera del alcance de cualquier administración sanitaria por la existencia de una atención primaria que no trabaja de forma integrada y con un seguimiento de sus pacientes controlado en el tiempo.

La existencia de una historia clínica ambulatoria única, integrada, e informatizada en la Comunidad Valenciana, garantiza la viabilidad de este tipo de investigación analítica poblacional y permite dar respuesta a muchas preguntas clínicas que permanecen sin resolver, facilitando y haciendo efectiva la toma de decisiones médicas.

La información que aporta este estudio es fundamental para los profesionales sanitarios de AP, valencianos y españoles, ya que dispondrán de herramientas que sin lugar a duda van a mejorar su práctica clínica en todas las etapas del proceso de la atención preventiva en población general y en pacientes hipertensos, diabéticos y dislipémicos. Podrán conocer el peso específico ajustado, que tiene cada factor de riesgo en las valoraciones uni y multifactoriales de sus pacientes, pudiéndose prevenir situaciones de enfermedad cardiovascular futuras. Estos resultados mejorarán de forma directa la salud de los ciudadanos y globalmente la eficiencia del sistema sanitario.

Los resultados de este estudio suscitarán a medio plazo, nuevas hipótesis de trabajo, en este ámbito e impulsarán nuevos estudios de investigación en el campo de las enfermedades cardiovasculares en el ámbito nacional e internacional.

Se trata de un estudio en práctica clínica real pues utiliza el registro de la historia clínica electrónica Abucasis que es la empleada para la asistencia sanitaria en Atención Primaria a toda la población de la Comunidad Valenciana. Además, se realiza sobre una muestra muy amplia, de casi dieciocho mil pacientes con DM2, que garantiza su representatividad. Se realiza un seguimiento de 5 años, tiempo suficiente para valorar la incidencia de eventos cardiovasculares en poblaciones de riesgo como la de personas con diabetes.

## 6.2 Interpretación de Resultados y comparación con la literatura existente

En relación a las características de la muestra estudiada (tabla 25), se trata de una muestra muy amplia, 17.955 pacientes atendidos en práctica clínica real en la Comunidad Valenciana.

La edad de los pacientes es similar o ligeramente más joven, que otros estudios de base poblacional publicados, como el estudio transversal de Cataluña <sup>400</sup>, sobre más de 300.000 pacientes que analizaba el grado de control de la diabetes en un periodo de 2007-2013, datos referidos al 2008, para comparar con nuestra corte, son una edad media de 65,2+/-10,7 vs 67,9+/-11,8 años y un poco más de varones (54,2 vs 52,7%). Pero realmente las diferencias son mínimas. Respecto a las demás variables como el IMC con una media (30,5 vs 30,1 Kg/m<sup>2</sup>), obesidad (49% vs 45,5%), media de HbA1c (7,0+/-1,4 vs 7,23 +/- 1,48%), HbA1c ≤ 7% (62,2% vs 52,8%), HbA1c ≤ 8% (81,5 vs 77,8%), mostrando en nuestro estudio un ligero mejor control de la HbA1c.

En relación al tratamiento debe destacarse que según la metodología del estudio se consideró el diagnóstico de DM tanto al individuo que tenía el código CIE-9 diagnóstico registrado, como el que presentaba en su historia dos cifras elevadas de glucemia basal mayores de 125 en momentos diferentes. Se trata de pacientes con criterios de diabetes pero que no estaban diagnosticados o al menos registrados como tal con el código CIE. Por ello la proporción de pacientes con dieta o mejor dicho sin fármacos es de 47,6% más elevada de lo usual en los estudios.

Al analizar solo los pacientes registrados con código CIE-9 de diabetes, los datos no difieren mucho de los de Mata et al <sup>400</sup>. Así, la proporción de pacientes con dieta fue de 23,3%. vs 18% y la proporción de pacientes tratados con insulina es 14,2% vs 17,5% en el estudio de Mata et al <sup>400</sup>, estos datos pertenecen al año 2007 del estudio de Cataluña <sup>400</sup>, que luego subieron, hasta 20% en 2013.

Por tanto, puede decirse que la muestra es bastante representativa del perfil medio del paciente con DM2 en la vertiente mediterránea, obviando la posibilidad de sesgos de selección de la muestra.

Respecto a la distribución de los valores de TFGe (figura 21 y tabla 26), se observa que un 14.6% de los pacientes con diabetes tipo 2, poseen una TFGe < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, es decir, patológica.



En el estudio EPIRCE <sup>311</sup> (Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), en población general española la TFGe patológica fue de 6.83% y el estudio PERCEDIME 2 <sup>314</sup>, en pacientes con DM2 en España, sobre una muestra de 1145 pacientes, eso sí mayores de 40 años, (nuestra muestra es en  $\geq 30$  años), fue del 18%, si bien los pacientes fue seleccionada de forma sistemática, con pacientes que acudía a consulta, tenía una proporción de varones más alta y un nivel de control metabólico más pobre, además en este estudio se incluyeron pacientes en prevención secundaria, y en el análisis multivariante, la historia de enfermedad cardiovascular, por haber tenido un evento previo, se relacionaba con la presencia de ERC.

En el estudio PERCEDIME 2 <sup>314</sup>, también se registraron un 9,9% de pacientes en estadios 1 y 2, (por su TFGe), que presentaban una albuminuria alterada, lo que eleva el total de pacientes con ERC a 27,9%, estos datos relacionados con la tasa de albuminuria, no se han recogido en nuestro estudio.

En la tabla 27, se describen las variables cualitativas asociadas al FG patológico, observado en el análisis bivariante, que el sexo femenino y los pacientes con factores de riesgo (HTA, DLP, FA, HVI, arteriopatía periférica) tienen mayor prevalencia de FG alterado. Igualmente, los pacientes con retinopatía o con proteinuria. Por otro lado, los pacientes tratados con antidiabéticos orales tienen más prevalencia de FG alterado que los que están con dieta, así como los tratados con insulina tiene mayor prevalencia de FG alterado que los que están con ADOs. En general se observa que el FG alterado se asocia a todos los factores de riesgo CV, así como a la retinopatía.

El estudio EPIRCE <sup>311</sup>, también encuentra una mayor prevalencia de ERC en las mujeres (9,65% vs 8,62%), aunque menor que en nuestro estudio (18,2% vs 11,7%).

El tabaquismo merece un comentario diferenciado, pues en diversos estudios <sup>401</sup>, se observa que hay mayor riesgo CV en los pacientes exfumadores que en los fumadores. Ello podría ser debido, a que los pacientes con más riesgo, o que han presentado algún evento relacionado con el tabaco, han dejado de fumar. También podría ser debido a que al tratarse de una variable “soft” que depende de la anamnesis que no es contrastada con una determinación analítica, la validez de la respuesta puede estar condicionada con la opinión del paciente o su interés o no, en que ese dato, quede registrado en la historia clínica. Otro hecho a tener en cuenta es que las personas de mayor edad no fuman en mayor proporción y son pacientes de más riesgo CV.

En relación a las variables cuantitativas, puede observarse que el FG patológico se asocia a la edad y a la TAS de forma que a más edad y más TAS mayor prevalencia de FG alterado. Esto coincide con lo esperado por el conocimiento previo de la literatura publicada.

Sin embargo, el FG alterado se asocia con un nivel más bajo de glucemia y de perfil lipídico. En el estudio Escarval la variable del perfil lipídico más asociada con el evento CV fue el HDL bajo, lo que concuerda con los datos observado en la tabla 28, pero no se observó una relación clara del resto del perfil lipídico (LDL colesterol, colesterol total) con el evento CV.

El perfil glucémico basal más bajo se asoció al FG patológico probablemente porque en pacientes con FG alterado se ha intensificado más el tratamiento. De hecho, el 11,6% de los pacientes con FG patológico estaban tratados con insulina vs el 7,7% de los pacientes con FG normal. E igualmente la proporción de pacientes con mal control glucémico fue menor entre lo que tenían FG patológico, con un 15,5% de pacientes con HbA1c > 8% vs 19% entre los pacientes con FG normal.

En 2004 un amplio estudio sobre más de un millón de sujetos de población general de Estados Unidos perteneciente a la organización Kaiser Permanente con un seguimiento medio de casi 3 años y publicado en NEJM <sup>402</sup>, mostró en población general la relación inversa entre FG y morbimortalidad.

En la tabla 38 y figura 26 se describe la incidencia de mortalidad por cualquier causa comparada en nuestro estudio y el de Go AS et al <sup>402</sup>.

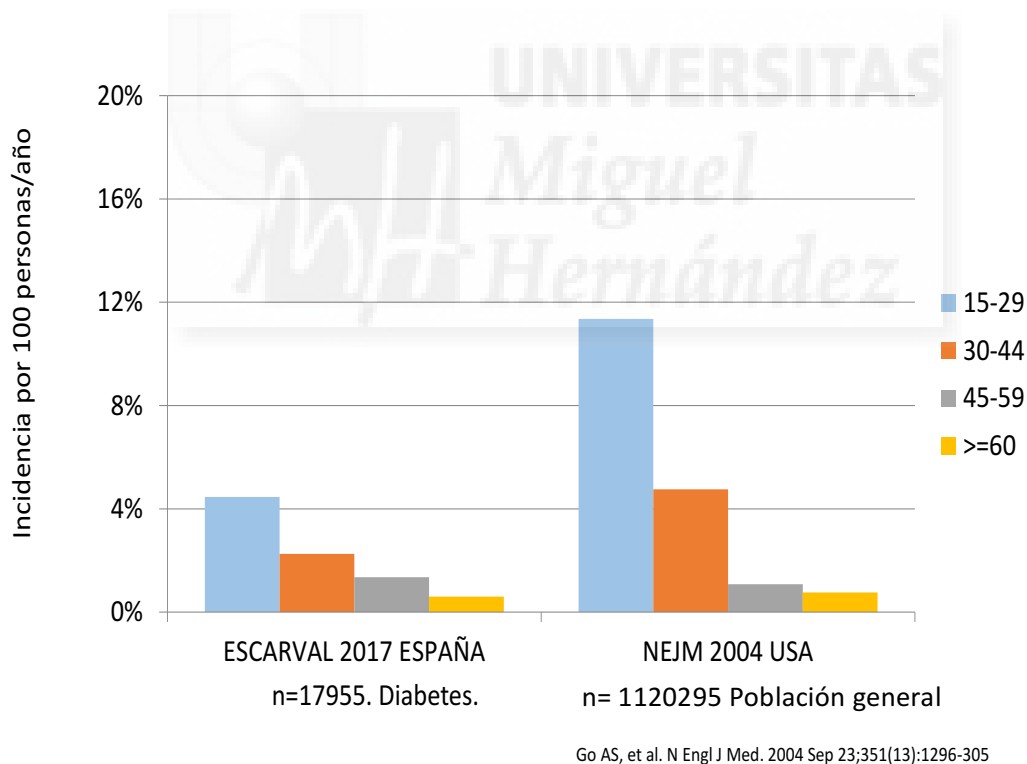
**Tabla 38.- Incidencia de mortalidad total (x 100 personas/año) en función del filtrado glomerular. Comparación entre EEUU y España.**

	España (1) (2017)	EE. UU (2) (2004)
15-29 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	4,46	11,36
30-44 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	2,26	4,76
45-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1,36	1,08
≥ 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	0,60	0,76

(1) España. Estudio Escarval-renal; (2) EEUU. AS Go et al; NEJM 2004.

Se observa que en los niveles de filtrado glomerular estadio 1 y 2 ( $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o estadio 3a (45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) la incidencia de mortalidad es similar en pacientes con diabetes en España y en población general de EEUU. Y en los filtrados más bajos la mortalidad en la población de EEUU es mayor que en la población con diabetes de España. El estudio de EEUU fue realizado en el periodo 1996-2000 aunque fue publicado en 2004. Escarval fue realizado en el periodo 2008-2012. Hay por tanto una diferencia de 12 años en el periodo estudiado, que debe tenerse en cuenta, pero quizá no justificaría por si sola la importante diferencia. Es probable que diferencias en los sistemas de salud entre ambos países lo justifique mejor, aunque es una hipótesis que habría que confirmar con nuevos estudios.

**Figura 26.- Incidencia de mortalidad total (x 100 personas/año) en función del filtrado glomerular. Comparación entre EEUU y España.**



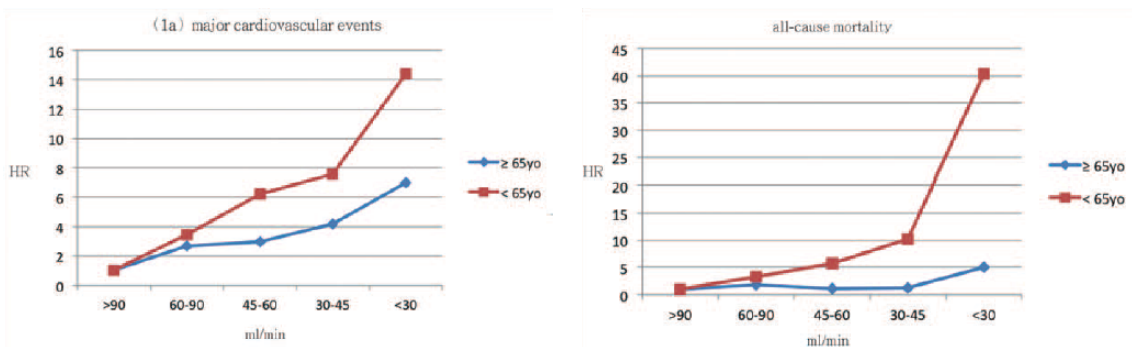
En el estudio de Go AS, la mortalidad por cualquier causa se asoció a un FG entre 45-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, con un riesgo de 1,2 (1,1-1,2), y a un filtrado entre 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> con un riesgo de 1,8 (1,7-1,9), con FG 15-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> un riesgo de 3,2 (3,1-3,4) y con FG < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, un riesgo un 5,2 (5,4-6,5).

Igualmente, la morbilidad cardiovascular presentó para cada valor de FG descrito

respectivamente unos riesgos de 1,4 (1,4-1,5), 2,0 (1,9-2,1), 2,8 (2,6-2,9) y 3,4 (3,1-3,8). El riesgo de hospitalización con una TFG estimada reducida siguió un patrón similar. Se observó una asociación independiente, entre una TFG estimada reducida y los eventos cardiovasculares, a menor TFGe mayor número de eventos, hospitalización y muerte, en una población de 1.102.995 pacientes. Estos hallazgos destacan la importancia clínica y de salud pública de la enfermedad renal crónica.

En otro reciente estudio de cohortes <sup>403</sup>, realizado en 1.291 pacientes con DM2, en prevención primaria, con normoalbuminuria, (CAC < 30 mg/g) en un seguimiento de 4 años (2004-2008), recibiendo un tratamiento multifactorial, se estudió, la aparición de eventos cardiovasculares (IAM y accidente cerebrovascular), así como mortalidad, en pacientes con valores de TFGe entre 61-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, considerados normales; siendo el grupo comparador los pacientes con TFGe > 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (calculado por MDRD y CKD-EPI). Encontraron que, los pacientes con TFGe entre 61-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> asociaban un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, pero no de muerte por cualquier causa, (después de ajustar por las variables, sexo, IMC, Colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, CAC y edad), tanto en personas mayores como menores de 65 años (figura 27). En el comparativo de las muestras con nuestro estudio, nuestros pacientes tenían: más edad (65,7 versus 59,8), había más hombres (54,2 versus 44,8%), mejor control de HbA1c (7,0 versus 7,5%), y fundamentalmente se diferenciaban en el IMC (30,5 versus 25,4), explicado esto último por ser población asiática.

**Figura 27.- Incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en función del filtrado glomerular.**



Hsieh YT et al. Medicine \_ Volume 95, Number 2, January 2016

## Asociación de variables con el evento cardiovascular

En el estudio, Escarval renal, tras el análisis bivariante que permite explorar algunas asociaciones, el análisis multivariante permite establecer el grado de asociación ajustado por la presencia de las demás variables. En él se observa que las variables asociadas al incremento de riesgo de presentar un evento cardiovascular en personas con DM2, son: el filtrado glomerular, el sexo, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tratamiento con insulina o anticoagulantes, la edad, la presión arterial y la HbA1c.

Un filtrado glomerular menor de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  presentó un riesgo ajustado de 1,27. Es decir que incrementa un 27% la probabilidad de un evento cardiovascular o muerte. Por tanto, puede interpretarse que el FG es factor independiente de riesgo cardiovascular en personas con diabetes una vez ajustado por otros factores de riesgo clásicos.

Otros factores identificados como el sexo y la edad, la hipertensión arterial, la dislipemia, confirman lo conocido sobre el tema. Los eventos son más frecuentes en varones, ser varón incrementa un 71% el riesgo (ver tabla 33), respecto a ser mujer con diabetes. Aunque se decía que la mujer pierde su protección frente al evento CV al ser diabética, no parece confirmarse en nuestro estudio, donde el varón sigue teniendo un riesgo mayor. Los pacientes con más edad presentan más eventos como era de esperar. Es importante también comentar como los pacientes con hipertensión arterial o dislipemia tienen más riesgo si no están tratados. Algo que era de esperar pero que refuerza un mensaje para evitar la inercia terapéutica y la falta de adherencia por los pacientes.

Los pacientes con insulina o con anticoagulantes tienen más riesgo, probablemente como consecuencia de una mayor evolución de la enfermedad y de más comorbilidades, más que por el tratamiento en sí.

El IMC y la presión arterial diastólica se asocian de forma inversa al evento CV. Respecto a la obesidad y el evento CV, en el estudio Escarval, no se encontraba una asociación positiva. Probablemente los pacientes con diabetes más delgados, sean pacientes más mayores, con menos expectativa de vida o también pacientes con diabetes tipo LADA, que utilizan insulina con más frecuencia.

Respecto a la presión arterial diastólica, la asociación es débil. Los pacientes con eventos presentaron una presión arterial diastólica de 77,4 mmHg, versus 78,7 mmHg los que no tuvieron eventos, es decir, una diferencia de solo 1.4 mmHg. Esta diferencia, aunque sea significativa desde el punto de vista estadístico, por la amplia muestra estudiada, desde el punto de vista clínico puede tener poca relevancia.

El modelo multivariante presenta un área bajo la curva de 0,730 que supone una capacidad predictiva moderada y muy en la línea de otros modelos predictivos de escalas de riesgo CV, (Ver tabla 34 y figura 22)

En la tabla 35, se muestran los puntos de corte de probabilidad estimados mediante el modelo multivariante, a partir de los cuales clasificaríamos a un nuevo paciente, la posibilidad de sufrir un futuro evento CV, a partir de las variables del modelo, y con los indicadores de Sensibilidad y Especificidad aportados en la tabla.

Puede tomarse un punto, maximizando la sensibilidad, como, por ejemplo, el punto de riesgo de 4,85% de evento, que supondría tener una sensibilidad del 85%, es decir un 15% de falsos negativos, lo que podría emplearse como una prueba de cribado para identificar pacientes con DM2 y un mayor riesgo CV. Aunque presenta una baja especificidad de 45,99% que daría muchos falsos positivos, un 54,01%. En cualquier caso, podría resultar interesante dada la tendencia actual a considerar a todos los pacientes con diabetes como de muy alto riesgo. Permitiría maximizar el esfuerzo terapéutico en un grupo más reducido de pacientes.

#### Identificar el punto de corte de filtrado glomerular a partir del cual se observe un incremento del riesgo de eventos

Se han calculado diferentes áreas bajo la curva para todos los puntos de filtrado glomerular, para intentar identificar un punto o grupo de puntos que permitiera definir un incremento del riesgo de eventos CV. Parece que una TFGe entre 71 y 76 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, definiría mejor el punto de inflexión para identificar el aumento de riesgo y por tanto para discriminar entre un valor normal y patológico.

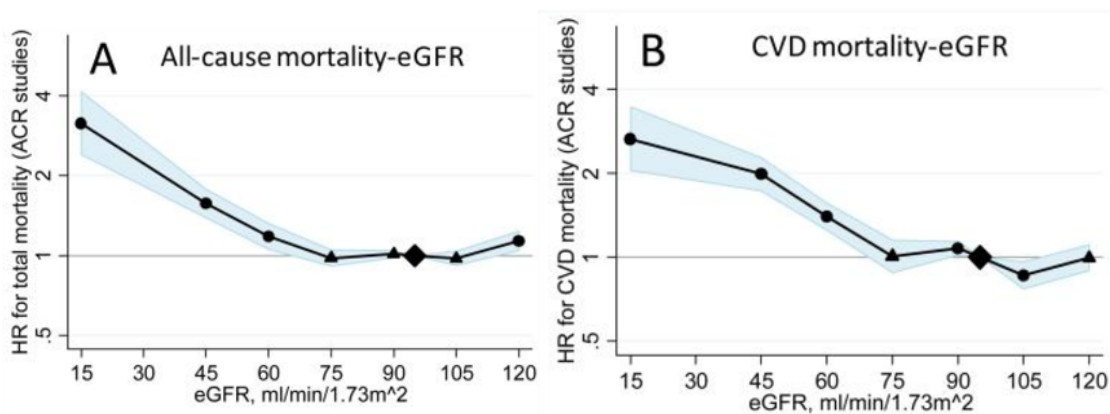
En clínica, como puede observarse en la tabla 39, considerar el punto de corte en 71 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, supondría casi duplicar el número de pacientes con filtrado glomerular alterado, pasando de un 14,7% a un 29,3% aunque permitiría también actuar de forma más precoz, en pacientes que presentan riesgo CV más elevado.

**Tabla 39.- Proporción de pacientes con filtrado glomerular alterado según se considere el punto de corte de 60 o 71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

	N	%		N	%	Diferencia
≥ 60 (normal)	15323	85,3	≥ 71 (normal)	12691	70,7	
< 60 (patológico)	2632	<b>14,7</b>	< 71 (patológico)	5264	<b>29,3</b>	+14,6
Total	17955	100,00	Total	17955	100,00	100,00

Otros estudios que han analizado la relación entre el filtrado glomerular y los eventos cardiovasculares han descrito también valores superiores a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, asociados a mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Así en el metanálisis de Matsushita et al <sup>417</sup>, publicado en 2015, este estudio incluyó 24 cohortes, 19 de población general, 3 de personas con diabetes y 2 de personas con enfermedad renal crónica, evaluaron la incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales con un seguimiento de 4 años. En la figura 28 puede observarse como el riesgo (hazard ratio) de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas, permanece elevado en valores de filtrado mayores de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En el caso de la mortalidad cardiovascular alcanza significación en torno a 72 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Figura 28. Relación punto de corte de filtrado glomerular e incidencia de mortalidad total y cardiovascular**

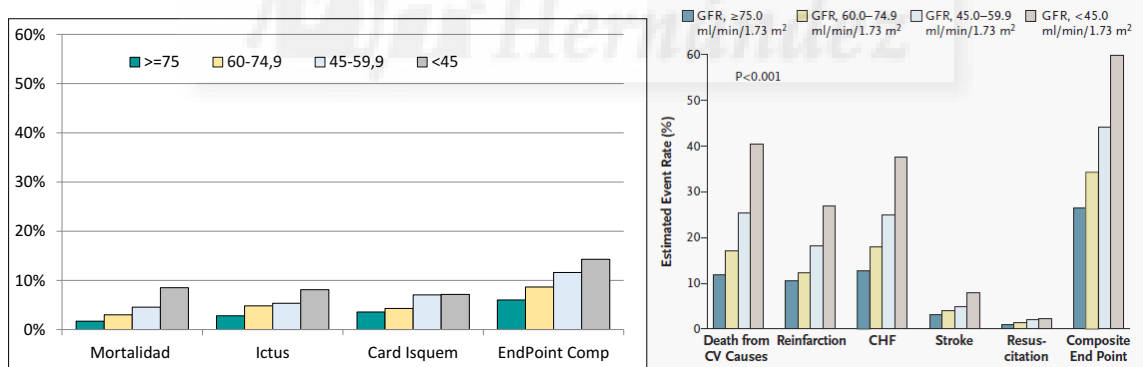


Matsushita K et al. Lancet Diabetes Endocrinol.2015 July; 3(7):514-525

En este mismo estudio, también se correlacionaba la presencia de insuficiencia cardíaca con valores superiores a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, sin embargo, la relación del filtrado con el incremento de riesgo de ictus era en torno a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En 2004, Anavekar NS et al, publican en NEJM <sup>384</sup>, un estudio, en pacientes en prevención secundaria, como parte del estudio VALIANT, sobre 14527 pacientes, una muestra similar a la de nuestro estudio. En la figura 29, se comparan las incidencias de eventos de este estudio con las del estudio Escarval (prevención primaria) aplicando los mismos puntos de corte de filtrado glomerular. El estudio de Anavekar, en prevención secundaria, concluye que el punto de corte a partir del cual se incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares, en pacientes en prevención secundaria, es de 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en el modelo sin ajustar. Y que, en el modelo ajustado, a partir de 81 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Por cada 10 unidades de decremento en el filtrado, se incrementa el riesgo (hazard ratio) en 1,10 (IC 95% 1,08-1,12).

**Figura 29.- Incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en función del filtrado glomerular.**



(1) Estudio Escarval; (2) Anavekar NS et al. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1285-95.





## 7. CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

1. En la cohorte de 17.955 pacientes con diabetes tipo 2, de la Comunidad Valenciana (estudio Escarval-Riesgo), la tasa de filtrado glomerular se asocia a eventos cardiovasculares y mortalidad.
2. Una tasa de filtrado glomerular menor de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  se asocia a un incremento de riesgo de 27%, una vez controlados el resto de los factores de riesgo.
3. Otros factores de riesgo identificados son la edad, el sexo varón, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tratamiento con insulina o anticoagulantes, y la hemoglobina glicosilada.
4. Tras ajustar por las principales variables confusoras, un umbral más alto de filtrado glomerular, en torno a  $71 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , identifica mejor a aquellos pacientes con mayor riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, respecto al punto de corte de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  comúnmente establecido.
5. La aplicación del punto de corte de  $71 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , duplicaría el número de pacientes considerados de alto riesgo en comparación al punto de corte de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  actualmente utilizado en los pacientes diabéticos de la Comunidad Valenciana (Escarval Renal).





**8.-BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Alberti, K.G.M.M. and Zimmet, P.Z. (1998), Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1:diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, 15: 539–553.
2. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1872–1894.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017 *Diabetes Care* Volume 40, Supplement 1, January 2017
4. Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* 2013;167:32-39
5. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is Nondiabetic Hyperglycemia a Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Meta-analysis of Prospective Studies. *Arch Intern Med.*2004; 164(19):2147-2155. doi:10.1001/archinte.164.19.2147.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
7. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
8. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF et al. A1c level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 26:3160-3167.
9. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezcurra-Loyola P et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clin Esp* 2014.
10. World Health Organization (WHO) 2011. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111. [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c 2011.pdf? ua=126](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c%2011.pdf?ua=126)
11. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800.

12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1):S81–S90.
13. Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, Oriola, J, Gomis R, Con get I. Adult onset atypical (type 1) diabetes. Additional insights and differences with type 1 diabetes in a european Mediterranean population. *Diabetes Care* 2004; 27:1108-14.
14. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008;31:899-904.
15. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773.
16. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
17. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012.
18. ADA Position Statement. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389
19. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:322– 32. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.040.
20. Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Whiting D, Shaw J, da Rocha Fernandes JD, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimates for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* in press.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of Diagnosed Diabetes per 1,000 Population Aged 18–79 Years, by Age, 1980 -2013
22. Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner SM, Stern MP. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996. Results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1450-56.
23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (6th edition). Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/>
24. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, Herder C, Rathmann W. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Feb;103(2):206-17.

25. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60.
26. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012 Jan;55(1):88-93.
27. Catalá M, Girbés J (Coord.) Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitas y síndrome metabólico. Generalitat Valenciana, 2010. 20162016; 387:1513-30
28. Catalá M, Girbés J (Coord.) Estudio Valencia (II): prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y resistencia a la insulina. Generalitat Valenciana, 2010.
29. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:534-9.
30. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007 Sep;30(9):2258-63.
31. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, Valdés S, García-Fuentes E, García-Escobar E, Cardona I, Gomez-Zumaquero JM, Oliveira-Fuster G. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38(2):126-33.
32. Huerta JM, Tormo MJ, Chirlaque MD, Gavrila D, Amiano P, Arriola L, Ardanaz E, Rodríguez L, Sánchez MJ, Mendez M, Salmerón D, Barricarte A, Burgui R, Dorronsoro M, Larrañaga N, Molina-Montes E, Moreno-Iribas C, Quirós JR, Toledo E, Travier N, González CA, Navarro C. Risk of type 2 diabetes according to traditional and emerging anthropometric indices in Spain, a Mediterranean country with high prevalence of obesity: results from a large-scale prospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2013 Feb 6;13:7.



33. NCD Risk Factor Collaboration (NCD\_RisC) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 721 population-based studies with 4,4 million participants. *Lancet* 2016; 387:1513-30.
34. Navarro-Pérez J, Franch-Nadal F, Artola-Menéndez S, Díez-Espino J, García-Soidan J, en representación de la redGDPS. La historia clínica electrónica y los registros sobre diabetes en España. *Av Dia-betol* 2011;27(4):128-13
35. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middleaged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* 2014;24:581-7.
36. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and nondiabetic individuals with and without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856-61
37. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162-172.
38. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004;90:1398-403.
39. Fox C, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8
40. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–2736
41. Ryden L, Granta PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchina N, et al.; Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67(2):136. e1-56.

42. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244-2251
43. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-2898
44. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555
45. Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C, Bordet R. Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J Neurol.* 2002;249:507-17
46. Kissela BM, Lhoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients with Diabetes The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28:355-9.
47. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613-1624
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics, Division of Health Care Statistics. Crude and age-adjusted hospital discharge rates for major cardiovascular disease as first-listed diagnosis per 1,000 diabetic population, United States, 1988-2006 [Internet]. Available from <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/cvdhosp/cvd/fig3.htm>
50. Ezkurra-Loiola P, et al. Fundación redGDPS. GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES 2016. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
51. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jun;13(6):365-374.

52. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
53. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-2206
54. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369: 145-154
55. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068
56. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-1183
57. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? *Curr Cardiol Rev* 2012;8: 77-84
58. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
59. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
60. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:1189-1195
61. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326

62. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-2076
63. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 232-242
64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.;EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
65. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12.
66. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
67. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1607141
68. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
69. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15
70. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
71. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
72. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; ARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with

- atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
73. Voulgari C, Katsilambros Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456-64
  74. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:884.
  75. . Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S84–7.
  76. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. 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
  77. ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013;36:1266–71.
  78. Kempen JH, O’Colmain BJ, Leske MC, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552–63
  79. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
  80. , Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *AmJ Ophthalmol* 2006;141:446–55.
  81. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30:387–98.
  82. López IM, Diez A, Velilla S, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9:205–14
  83. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, et al. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:251–65

84. Kostev V and Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013;56:109–11
85. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA* 2010;304:649–56
86. Olafsdottir E, Andersson DK, Dedorsson I, et al. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014;92:133–7
87. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabet Res Clin Pract* 2010; 87:4
88. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications* 2009; 23:229–38
89. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307–13
90. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143
91. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156–63
92. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233–44.
93. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, et al. Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:45–51.
94. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wyckoff CC, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418.
95. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.

96. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1318-9. doi: 10.2337/dc10-2308. Epub 2011 May 11.
97. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48
98. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
99. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995; 44:603.
100. Lee AY, Chung SK, Chung SS. Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:2780.
101. Nyengaard JR, Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Interactions between hyperglycemia and hypoxia: implications for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004; 53:2931
102. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47:859
103. Yeh PT, Yang CM, Huang JS, et al. Vitreous levels of reactive oxygen species in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2008; 115:734
104. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, et al. Olmesartan blocks inflammatory reactions in endothelial cells evoked by advanced glycation end products by suppressing generation of reactive oxygen species. *Ophthalmic Res* 2008; 40:10.
105. Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *J Clin Invest* 2004; 113:1149.
106. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:874
107. Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:561.
108. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:782
109. Hernández C, Fonollosa A, García-Ramírez M, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2006; 29:2028.



110. Katsura Y, Okano T, Noritake M, et al. Hepatocyte growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy and other retinal disorders. *Diabetes Care* 1998; 21:1759.
111. Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007; 13:181
112. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, et al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:947.
113. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest* 1996; 97:2883
114. Kramer CK, RoDiques TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011; 34:1238
115. Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008; 25:45.
116. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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; 329:977
117. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5:1390
118. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1084.
119. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631



120. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:477.
121. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:902.
122. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687.
123. Pareja-Ríos A, López-Gálvez M. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. *Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV"*. Segunda revisión, Mar 2015. Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es)
124. Federación Internacional de Diabetes y La Fundación Fred Hollows. Diabetes y salud ocular: una guía para los profesionales de la salud. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2015. Disponible en [www.idf.org/eyecare](http://www.idf.org/eyecare)
125. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA: Guidelines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 15:508–514, 1998
126. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014;14:528
127. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31-38
128. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-430
129. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136-154
130. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:60–84.
131. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–469

132. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013;36:1141–1146.
133. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al.; Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* 2016; 39:801–807.
134. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 1996;45:1508–1513
135. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–534
136. Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011; 34:2244–2249.
137. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103–117
138. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013; 36:3208–3215
139. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393
140. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403

141. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20:216–223
142. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:844–849.
143. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620–628
144. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci* 2013;36:439–449
145. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956–962.
146. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications study *Diabetologia* 1996; 39:1377–1384
147. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33:1090–1096.
148. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293
149. Sosenko JM, Gadia MT, Fournier AM, O’Connell MT, Aguiar MC, Skyler JS. Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med* 1986; 80:1031–1034
150. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2015; 30:1193–1203

151. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am* 2013;97:775–790.
152. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, et al. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care* 2002; 25:1983–1986
153. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–1522
154. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009; 9:423-431
155. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942–2947
156. Jaiswal M, Divers J, Isom S, et al. Prevalence and correlates of cardiovascular autonomic neuropathy in youth with type 1 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study [Abstract]. *Diabetes* 2014;63 (Suppl. 1):A145
157. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:447-454
158. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012;107:82–88
159. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of SudoScan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-516
160. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
161. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:79-92

162. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173
163. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:639-649
164. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015;29:146-156
165. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-2625
166. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain* 2014;30:379-390
167. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus nonneuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118-126
168. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-1420
169. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21-26
170. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-162
171. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37:2302-2309

172. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:639-649
173. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:18-37;quiz 38
174. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, Price PE; International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:16-24
175. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25
176. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): e132-e173.
177. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 2003; 26: 1435-8.
178. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (Wif I). *J Vasc Surg* 2014; 59(1): 220- 34.e1.
179. Skrepnek GH, Mills JL Sr, Lavery LA, Armstrong DG. Health Care Service and Outcomes Among an Estimated 6.7 Million Ambulatory Care Diabetic Foot Cases in the U.S. *Diabetes Care* 2017 May 11.
180. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med* 2014; 31: 1498-504.
181. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157-1629

182. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: Suppl 1: 136-44.
183. Bus SA, Armstrong DG, van Deursen RW, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: Suppl 1:25-36.
184. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: the eURODIALE Study. *Diabetologia* 2008; 51:747-55.
185. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl.):3S-21S
186. Bonner T, Foster M, Spears-Lanoix E. Type 2 diabetes-related foot care knowledge and foot self-care practice interventions in the United States: a systematic review of the literature. *Diabet Foot Ankle* 2016;7:29758
187. Piwkowska A. Role of Protein Kinase G and Reactive Oxygen Species in the Regulation of Podocyte Function in Health and Disease. *J Cell Physiol* 2017; 232:691
188. Gnudi L, Coward RJ, Long DA. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27:820.
189. Haraldsson B, Nyström J. The glomerular endothelium: new insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:258.
190. Hoyer JR, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1979; 16:279-89
191. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (Accessed on March 04, 2013)
192. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:e61.



193. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18:572.
194. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2):S12].
195. Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, et al. screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159:835.
196. Parving HH, Gall MA, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:758..
197. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care* 2014; 37:867.
198. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
199. Cari Urine Protein As Diagnosis Test Guidelines Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-7
200. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: Suppl 1: S1-S266
201. ADA Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1: S11-S61
202. SEN-SEMFYC Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González PE, Álvarez GF, et al. Documento de consenso S.E.N.-semFYC sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2008; 28:273-82.
203. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care* 1994; 17:1357.



204. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1355.
205. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
206. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543.
207. Jefferson IG, Greene SA, Smith MA, et al. Urine albumin to creatinine ratio-response to exercise in diabetes. *Arch Dis Child* 1985; 60:305.
208. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1034.
209. Lopes de Faria JB, Moura LA, Lopes de Faria SR, et al. Glomerular hematuria in diabetics. *Clin Nephrol* 1988; 30:117.
210. Matsumura N, Hanatani M, Nishino T, et al. [The clinico-pathological significance of hematuria in diabetics]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36:1036.
211. O'Neill WM Jr, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 1983; 74:389.
212. Wakisaka M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 nov 3;375(18):1799-1800. doi: 10.1056/NEJMc1611290.
213. Lloyd CE, Stephenson J, Fuller JH, Orchard TJ. A comparison of renal disease across two continents; the epidemiology of diabetes complications study and the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1996;19:219-25.
214. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225.
215. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9:iii.

216. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560.
217. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69:2057.
218. Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43:552.
219. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995; 44:916.
220. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:2983.
221. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:1727.
222. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2784.
223. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEngl J Med* 2008; 358: 580-591.
224. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney Int* 2005; 67:82.
225. Vasylyeva TL, Chen X, Ferry RJ Jr. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates cytokine-induced mesangial cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15:207.
226. Marrón B, Ortiz A, Egidio J. Factores patogénicos en la nefropatía diabética ¿de dónde venimos, hacia dónde vamos? *Nefrología* 2001;21(Supl. 3):18-23.
227. Wallner EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Srivastava SK, Kanwar YS. Relevance of aldo-keto reductase family members to the pathobiology of diabetic nephropathy and renal development. *Ren Fail* 2001; 23: 311-320
228. Ramana KV, Friedrich B, Tamali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase

- C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 2005; 5:818-829.
229. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001; 18:945-959.
230. Maxhimer JB, Somenek M, Rao G, et al. Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: a potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54:2172.
231. Van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70:2100.
232. Vlassara H. Protein glycation in the kidney: role in diabetes and aging. *Kidney Int* 1996; 49:1795.
233. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 2005; 83:876-886.
234. Forbes JM, Thorpe SR, Hallas-Bonke V, Pete J, Thomas MC, Deemer ER, Bassal S, El-Osta A, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Olicka T, Cooper ME. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2363-2372.
235. Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:130-143.
236. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404:787-790.
237. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530- 2532.
238. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F863-869.
239. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Daross R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion

- molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701-710.
240. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:433-442.
241. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, et al. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006; 69:1654.
242. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, DeVriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004; 65: 2003-2017.
243. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M, et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:993.
244. Sharma K, Ziyadeh FN: Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator. *Diabetes* 1995, 44:1139-46.)
245. Wang S, de Caestecker M, Kopp J, et al. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2504.
246. Perico N, Remuzzi G. Inhibition of TGF-beta expression: a novel role of thiazolidinediones to implement renoprotection in diabetes. *Kidney Int* 2007; 72: 1419-1421.
247. Schmidt-Ott KM. Unraveling the role of connective tissue growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;73: 375-376.
248. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: S57-S65.
249. Lely AT, Hamming I, Van Goor H, et al. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004; 204:587-593.
250. Ruggenenti P, Macia M, Remuzzi G. Angiotensin receptor blockers for renal protection in type 2 diabetes. *Anging Health* 2006; 2: 1-7.
251. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugimoto T, Iwashiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007; 50:867-873.

252. Nakamura A, Shikata K, Hiramoto M, Nakatani T, Kitamura T, Wada J, Ito T, Makino H. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2890-2895.
253. Rodríguez-Morán M, González-González G, Bermúdez-Barba MV, Medina de la Garza CE, Tamez-Pérez HE, Martínez-Martínez FJ, Guerrero-Romero F. Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clin Nephrol* 2006;66:3-10.
254. Harmankaya O, Seber S, Yilmaz M: Combination of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces an additional reduction in albuminuria moderately increased in hypertensive type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 2003;25:465-470.
255. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J: Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2119-2126.
256. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent DM. *N Engl J Med* 1988;318:140-5.
257. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1306-131. doi: 10.2215/CJN.02560607.
258. Blech I, Katzenellenbogen M, Katzenellenbogen A, Wainstein J, Rubinstein A, Harman-Boehm I, Cohen J, Pollin TI, Glaser B. Predicting diabetic nephropathy using a multifactorial genetic model. *PLoS One*. 2011;6(4):e18743. doi: 10.1371/journal.pone.0018743
259. Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1995; 126:342.
260. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438.

261. Nazir N, Siddiqui K, Al-Qasim S, Al-Naqeb D. Meta-analysis of diabetic nephropathy associated genetic variants in inflammation and angiogenesis involved in different biochemical pathways. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:103. doi:10.1186/s12881-014-0103-8.
262. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45:1572.
263. Chiarelli F, Trota D, Verrotti A, Mohn A. Kidney involvement and disease in patients with diabetes. *Panminerva Med* 2003;45(1):23-41.
264. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2157-69.
265. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66:2095
266. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:556.
267. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2032.
268. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37:2864-2883
269. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvasta-tin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728-34
270. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-93.
271. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829.

272. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086.
273. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941
274. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907.
275. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151:11
276. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870
277. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952.
278. Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, et al. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1775..
279. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281
280. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892.
281. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547.
282. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204.
283. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106:672

284. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1801-2.
285. Cooper ME, Perkovic V, Mc Gill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:441-449
286. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou RL, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD006800.
287. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617.
288. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473.
289. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340:1326
290. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830.].
291. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69:399
292. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992.
293. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:47-48.
294. Oh MS. Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 1993; 63:255.
295. Di Micco L, Quinn R, Ronksley P, Bellizzi V, Lewin A, Cianciaruso B, Ravani P, for the Alberta Kidney Disease Network: Urine creatinine excretion and clinical outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1877–1883, 2013



296. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17:309.
297. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305.
298. Gràcia-García S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ, Díez-de Los Ríos MJ, Jiménez-García JÁ, Macías-Blanco C, et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. *Nefrologia* 2012;32(4):508-16
299. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54
300. Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective [Editorial]. *Am J Kidney Dis* 2008;52:645-8.
301. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol* 2010;11:8.
302. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: common, harmful, and treatable—World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:175-9.
303. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:57
304. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941
305. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:622
306. Salvador-González B, Rodríguez-Latre LM, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, Tovillas-Morán FJ. Estimation of glomerular filtration rate by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI in individuals of 60 years of age or older in primary care. *Nefrologia*. 2013;33(4):552-63. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11929. English, Spanish.

307. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD 1998. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072127.pdf> (Accessed on September 03, 2014).
308. Stevens LA, Levey AS. Use of the MDRD study equation to estimate kidney function for drug dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:465.
309. NKDEP: CKD and Drug Dosing: Information for Providers <http://nkdep.nih.gov/resources/CKD-drug-dosing.shtml> (Accessed on May 13, 2014).
310. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
311. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010; 30:78---86.
312. Zhang QL, othenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*2008; 8:117.
313. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28(3):273-282.
314. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, Coll-de Tuero G, and RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013 feb 22;14(1):46
315. Cruz DN, Bagshaw SM. Heart kidney interaction: Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrology* 2010; 2011: 351291
316. Keith DS Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164(6):659-663.
317. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337: a1530

318. Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. [Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient- specific data]. *Nefrologia* 2010;30(4):403-412
319. Pons R, Torregrosa E, Hernandez-Jaras J et al. [Estimation of the cost in the pharmacologic treatment of chronic renal failure]. *Nefrologia* 2006;26(3):358-364
320. Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1): S1-266.
321. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1): S1-290
322. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100
323. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150
324. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernánd-Moreno J, Llisterri-Carol JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(2):243-62.
325. Brosius FC, III, Hostetter TH, Kelepouris E et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114(10):1083-1087
326. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147

327. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; published online Dec 8. DOI:10.1038/ki.2010.483.
328. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150
329. Eknoyan G et al, Hostetter T, Bakris GL et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):617- 622 .
330. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008
331. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Int Med* 2007; 167:1130–1136.
332. Orth SR, Schroeder T, Ritz E et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2414–2419.
333. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease *BMC Nephrology* 2008, 9:3 doi: 10.1186/1471-2369-9-3.
334. KDIGO clinical practice guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2 Suppl:340---414..
335. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, et al: “Documento de Consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *NEFROLOGIA* 2014; 34(2): 243-262.
336. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Erikson U. Influence of contrast media on single nephron glomerular filtration rate in rat kidney. A comparison between diatrizoate, iohexol, ioxaglate, and iotrolan. *Acta Radiol.* 1992; 33: 596-9
337. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med.* 2009;122:874-9.
- Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast

- nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1-9.
338. Goergen SK. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010; 254:261-9.
339. Registro de la Sociedad Española de Nefrología/Organización Nacional de Trasplantes. Causas de enfermedad renal crónica estadio 5. Informe de diálisis y Trasplante 2010. XL Congreso Nacional de la SEN. Sevilla, 14-17 octubre 2011.
340. Martínez-Castelao A, De Alvaro F, Gorriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S20-4.
341. Arrieta J, Castro P, Gutierrez Avila G, Moreno Alia I, Sierra T, Estebanez C, et al. Dialysis and transplant situation in Spain 2004. *Nefrologia* 2007;27(3):279-99.
342. Lorenzo V, Martín-Urcuyo R. Analisis epidemiologico del incremento de insuficiencia renal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrologia* 2000;20(supl 5):77-81
343. Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Portoles JM, De Alvaro F, Cases A, Luno J, et al. Baseline characteristics of patients with CKD in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* 2011; 12:53
344. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-362
345. O'Hare AM. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004;109:320-323
346. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Borrás M, Craver L, Amoedo ML et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):3017-2
347. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *AJKD* 2005;46(6):995-1178

348. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD003236. DOI: 10.1002/14651858.CD003236.pub2.
349. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schreiber MJ, Sehgal R, Schold JD. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: v NHANES 1999-2006. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36:1585---90.
350. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334 :13–18, 1996.
351. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 133 :585– 591,2000
352. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Lebranchu Y, Tichet J: Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int*58 :1285– 1292,2000.
353. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, Steffes MW, Weiss NS, Brunzell JD, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol*18 :235– 243,2007.
354. Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR. Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. *Kidney Int* 2002; 61: 2090–8.
355. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Shimada K: Smoking and antihypertensive medication: Interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. *Hypertens Res*28 :631– 638,2005.
356. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, McLaughlin JK, Nyrén O: Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*15 :2178– 2185,2004.
357. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126–31.

358. Jiménez-Ruiz C.A, Guirao García A, Rivero Cuadrado A. La Financiación de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo, ¿es, realmente, un problema?. *Prev Tab* 2007;9(2):49-50.
359. Manley HJ, Stack NM. Smoking cessation therapy considerations for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J* 2008; 35: 357- 363.
360. Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011; 31:397-403
361. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol*. 2011; 43:771-84
362. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease. A systematic review and metaanalysis. *Kidney Int* 2008; 73:19-33.
363. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1565-74.
364. Morales E, Praga M. The Effect of Weight Loss in Obesity and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 170-6.
365. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011; 154:541-548.
366. Schmieder RE, Ruilope LM, Barnett AH. Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand. *J Nephrol*. 2011 Sep- Oct;24(5):569-580.
367. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
368. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European society of Cardiology (ESC).
369. de Boer, MJ, Miedema, K, Casparie, AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980; 18:437.
370. Williams, ME, Lacson, E Jr, Teng, M, et al. Hemodialyzed type I and type2 diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70:1503



371. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de trabajo para el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34:34---45.
372. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17:365---9..
373. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818
374. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-818.
375. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63
376. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
377. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Groñnhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuñthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
- 378.-SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP):randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785–794



379. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; Suppl 3:259---305.
380. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019
381. Cabrera L, Ruiz B, Sancho A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *IT del sistema nacional de salud.* 2009;33(1):3 – 9.
382. Guías SEN. Recomendaciones de la SEN para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología* 2011; 31supl. 1): 1-32
383. Algoritmos en Nefrología. Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. Coordinador R Alcázar. SEN. Grupo Editorial Nefrología. Plus Medical. Barcelona 2011. ISBN 978-84-15134-20-6
384. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1285-95.
385. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Redon J, et al. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health.* 2010 Nov 22; 10:717.
386. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp.* 2002; 202: 12-5. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Ruilope LM, Graciano A, Luque M, Cruz JJ et al. Hipertensión magnitud and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens.* 2002; 20: 2157-64
387. F. Villar, P. Mata, I. Plaza, F. Pérez, A. Maiques, J.A. Casasnovas, J.R. Banegas, L. Tomás, F. Rodríguez Artalejo, E. Gil (el documento íntegro "Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular" puede encontrarse en: *Rev Esp Salud Pub* 2000, 74: 223-261/ *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 815-837/ *Clin Invest Arterioscl* 2000; 12: 125-152
388. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalence of dyslipidemia in outpatients of the Spanish health service: the HISPALIPID Study].

- Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006 Sep 9;127(9):331-4
- The International Classification of Diseases, 9th Revision, 389. Modification. 1978, Commission on Professional and Hospital Activities, Ann Arbor, Michigan 48705
- [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC\\_2014\\_def\\_accessible.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accessible.pdf).
390. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1813–1821.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:2073–2081.
392. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int*. 2014; 86:819–827.
393. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002;61:1486–1494.
394. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999; 56:2214–2219.
395. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:514–525.
396. Hsieh Y-T, Kuo J-F, Su S-L, Chen J-F, Chen H-C, Hsieh M-C. Subnormal Estimated Glomerular Filtration Rate Strongly Predict Incident Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Chinese Population With Normoalbuminuria. *Wall. P, ed. Medicine*. 2016;95(2)
397. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006; 29:2046–2052.

398. Drury PL, Ting R, Zannino D, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2011; 54:32–43.
399. Knobler H, Zornitzki T, Vered S, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2142–2148.
400. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e012463. Doi: 10.1136/bmjopen-2016-012463
401. Bastos-Amador P, Almendro-Delia M, Muñoz-Calero B, Blanco-Ponce E, Recio-Mayoral A, Reina-Toral A, Cruz-Fernández JM, García-Alcántara A, Hidalgo-Urbano R, García-Rubira JC; Grupo SCA plataforma Ariam-Andalucía. The tobacco paradox in acute coronary syndrome. The prior cessation of smoking as a marker of a better short-term prognosis. *Rev Clin Esp*. 2016 Aug-Sep;216(6):301-7.
402. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305
403. Hsieh YT ,Yi-Ting Hsieh, Jeng-Fu Kuo, Shih-Li Su, Jung-Fu Chen, Hung-Chun Chen, Ming-Chia Hsieh,Subnormal Estimated Glomerular Filtration Rate Strongly Predict Incident Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Chinese Population With Normoalbuminuria. *Medicine \_ Volume 95, Number 2, January 2016*.