

CAPÍTULO XIII

COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES.

Dra. Kattyuska Valero, Dra. Daniela Marante, Dr. Manuel Torres R., Dra. Gema Ramírez, Dr. Rafael Cortéz, Dr. Raúl Carlini.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y la definición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) descansa principalmente en la hiperglucemia; sin embargo, el impacto principal de esta enfermedad asienta en la vasculatura, con la hiperglucemia favoreciendo las complicaciones micro y macrovasculares. A pesar que los eventos clínicos derivados de estas últimas son los que atraen más la atención, la morbilidad asociada con el daño microvascular, incluyendo la neuropatía, retinopatía, nefropatía y la isquemia de extremidades inferiores ha mostrado un incremento importante en los últimos años. Los mecanismos que llevan al daño vascular son múltiples e implican diversas alteraciones metabólicas y estructurales como la producción de productos finales de la glicosilación avanzada, activación anormal de cascada de señales (tales como la proteína quinasa C), mayor estrés oxidativo y la consiguiente disfunción endotelial.

El objetivo de este capítulo es describir brevemente las morbilidades derivadas del daño microvascular, los factores de riesgo y las estrategias terapéuticas disponibles con especial énfasis en las medidas preventivas.

A. NEUROPATÍA DIABÉTICA

Entre las neuropatías diabéticas (ND), la polineuropatía diabética distal es la más frecuente, y se identifica como uno de los factores agravantes de mayor prevalencia; además, es la base etiopatogénica de otra complicación grave y devastadora como lo es el pie diabético. Por tanto, es de vital importancia, realizar un oportuno y precoz diagnóstico, ya que su presentación clínica inicial es insidiosa o silenciosa, sobre todo en las etapas iniciales, representando un desafío, para el médico tratante, teniendo en cuenta que¹:

- El 25% de los pacientes diabéticos son portadores de ND.

- El 50% de los pacientes con ND poseen micro o macro albuminuria. • El 74% de los pacientes con ND refieren dolor. • El 26% cursa sin dolor, esto ocurre generalmente en mujeres.

- El 24% presenta disminución de la sensación superficial (test del monofilamento de Semmes-Weinstein).

- La ND está asociada a la duración de la diabetes mellitus (DM), HbA1c, género masculino, hipertensión arterial (HTA), niveles elevados de LDL-C, y triglicéridos, hábito tabáquico, y presencia de otra complicación como nefropatía diabética, retinopatía diabética, y/o neuropatía autonómica.

- La presencia de anormalidad a la sensación vibratoria está asociada con mayor gangrena, ulceración, amputación y mortalidad.

DEFINICIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA (ND)

Esta complicación puede ser de aparición subclínica o clínica y ocurre en pacientes diabéticos a los cuales se les ha descartado otras causas de neuropatía periférica. La ND, puede incluir alteraciones somáticas y/o autonómicas que se clasifican de acuerdo a las características clínicas².

Clasificación de las neuropatías diabéticas³

I. Neuropatía dependiente de la longitud del nervio y duración de la DM:

1. Polineuropatía diabética (somática y autonómica).

2. Polineuropatía de fibras delgadas.

II. Neuropatía independiente de la longitud del nervio:

1. Neuropatía oculomotora.

2. Radiculopatía toracolumbar.

3. Radiculoplexoneuropatía lumbosacra.

4. Neuropatías por atrapamiento (nervio mediano, cubital y peroneo).
5. Neuropatía isquémica de los miembros inferiores.
6. Neuropatía hipoglucémica.

DEFINICIÓN DE POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (PND)

Es la presencia de signos y/o síntomas de disfunción nerviosa en personas diabéticas, después de excluir otras causas. Está asociada a una serie de factores de riesgo entre los cuales se incluye: sexo masculino, mal control glucémico, dislipidemia, duración de la diabetes, altura, obesidad visceral, HTA, edad avanzada, hábito tabáquico e hipoinsulinemia. Es una polineuropatía sensitivo-motora y simétrica debida a la hiperglucemia crónica, que afecta predominantemente el segmento distal de los miembros inferiores, con una presentación clínica variable desde el inicio

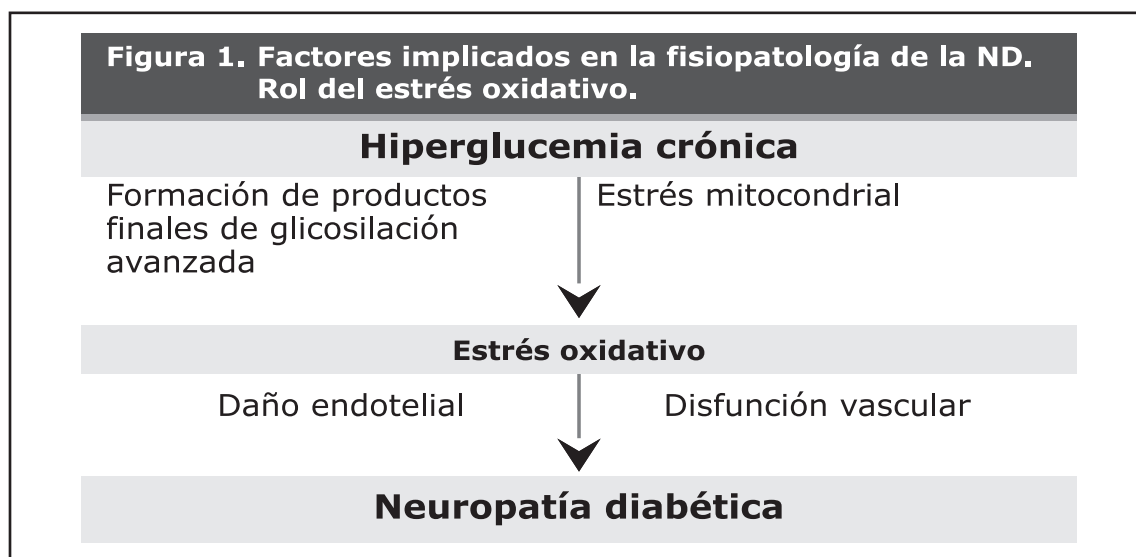
de una forma aguda, hasta la forma crónica, irreversible e insidiosa, acompañada de dolor neuropático crónico en un 10 a 15% de los pacientes.

La identificación de pacientes con alto riesgo y las medidas preventivas oportunas, pueden prevenir la ulceración por pie diabético (PD), disminuir los costos por atención médica y disminuir su morbilidad.

La PND dolorosa, interfiere en líneas generales con la calidad de vida y la habilidad para trabajar, dormir, caminar y disfrutar la rutina de la vida diaria⁴.

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Existen numerosos eventos moleculares tanto metabólicos como vasculares que se han descrito, como base etiopatogénica, para explicar la disfunción nerviosa por causa relacionada a la DM (Figura1).



La hiperglucemia crónica está relacionada con la aparición de complicaciones microvasculares; compromete el metabolismo por varias vías, entre otras, la del sorbitol, de los polioles, de la fructosa y las hexosaminas, lo cual favorece la formación de productos finales de glicosilación avanzada y especies reactivas de oxígeno, reducción de la eliminación de radicales libres y disfunción endotelial con daño neuronal.

La hiperglucemia sostenida (HbA1c > 9%), no sólo reduce la densidad de la fibra

nerviosa, también deteriora su velocidad de conducción. El estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia crónica, se describe, como la vía final común del desarrollo de las complicaciones como la ND; este estrés oxidativo, provoca la liberación y activación de especies reactivas de oxígeno (aniones superóxido y peróxido de hidrógeno); en la mitocondria celular provocan la interrupción de la neuroprotección celular, por cambios en el flujo sanguíneo neuronal, dando como resultado la isquemia e hipoxia y la activación de las otras vías antes descritas. (Tabla 1)⁵⁻⁷.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA PND

La PND es la manifestación clínica más frecuente de la ND y se caracteriza por su forma sensitiva, simétrica distal, pudiendo existir además una disfunción autonómica asociada. El inicio de la sintomatología es insidioso, inaparente, si no se evalúa en etapas tempranas; luego, esta puede progresar y seguir un curso crónico^{7,8}.

Las características de ambas formas se resumen en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es fundamental para detectar la ND, sobre todo en las fases iniciales de la misma; para ello, en cada consulta o visita clínica del paciente se debe

Tabla 1. Anomalías implicadas en la patogénesis de la neuropatía diabética⁵⁻⁷.

Anomalías vasculares:

- Glicosilación avanzada en la pared del vaso.
- Oclusión capilar.
- Estrechez y replicación de la membrana basal.
- Lesión neuronal proximal isquémica multifocal.
- Aterosclerosis del vaso endoneuronal.
- Reducción de la actividad del sistema del óxido nítrico endotelial.

Anomalías metabólicas:

- Acumulación del sorbitol.
- Disminución de la actividad de la ATPasa Na/K.
- Disminución de los niveles de L-carnitina.
- Anomalías del metabolismo de los ácidos grasos esenciales y prostaglandinas.
- Acumulación de los productos finales de glicosilación avanzada (PFGA).
- Aumento de la actividad de proteína quinasa C.
- Hipoxia neuronal.

Otras anomalías:

- Edema del nervio.
- Aumento de la permeabilidad nerviosa.
- Deterioro de los factores de crecimiento del nervio.

Tabla 2. Características clínicas comparativas entre formas de la PND^{7,8}

Características	Sensorial aguda	Sensitivo motora crónica
Inicio	Relativamente rápido	Gradual, insidiosa
Tipo de fibra afectada	Pequeñas no mielínicas o fibras C	Gruesas mielínicas o fibras A
Síntomas	Dolor quemante severo, pérdida de peso usual	Dolor crónico, quemante, usualmente nocturno, parestesias. No hay pérdida de peso.
Severidad de los síntomas	+++	0 a ++
Signos	Leve sensorial; motor no usual	En forma de "media" o "guante" pérdida de la sensibilidad y ausencia de los reflejos
Otras alteraciones	Raras	Generalmente, aparece en los puntos de apoyo o zonas de mayor presión plantar: callosidades, deformidades y úlceras
Otras complicaciones diabéticas	Inusuales	Frecuentes
Estudio de electrofisiología	Puede ser normal o con cambios mínimos	Anormalidades motoras y sensoriales

Síntomas neuropáticos típicos⁸:

Dolorosos	No dolorosos
Dolor lancinante, urente o cortante	En forma de guante o calcetín
Calambres	Hinchazón
Frialdad	Rigidez
Alodinia, hiperalgesia	Adormecimiento

interrogar sobre la presencia de dolor, y sus características clínicas; así como también, detallar los cambios observados y/o la aparición de nuevos datos que apoyen el diagnóstico de ND. La referencia a tiempo a un médico especialista puede mejorar el pronóstico y evitar la progresión de la misma.

Desde el punto de vista semiológico, se sugiere seguir un esquema de diagnóstico, que evite las omisiones de puntos clave, como sigue:

1. Interrogatorio y examen físico.
2. Descartar otras causas de neuropatía.
3. Exploración de la sensibilidad: utilizando diapasón de 128 Hz, uso del test de monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramos (Figura 2), exploración de los reflejos patelar y aquiliano, uso de la percepción de la temperatura en el dorso del pie (hielo, y/o agua fría).
4. Exploración de la marcha.

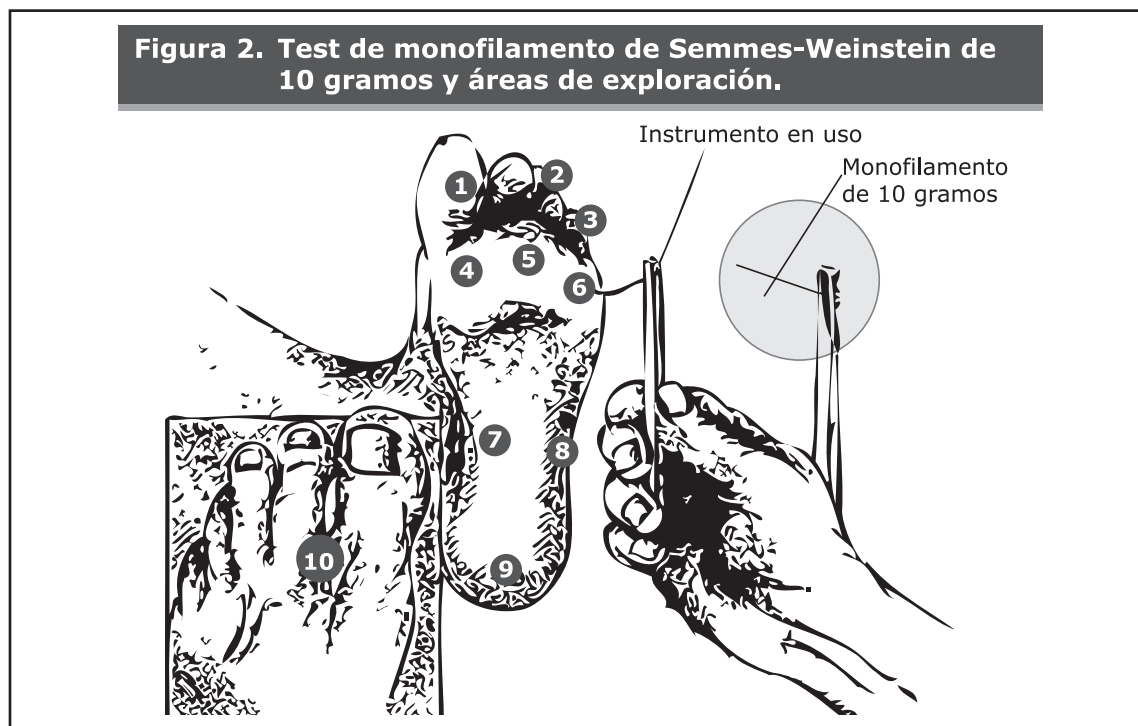
5. Exploración de callosidades en áreas de alta presión plantar, deformidades de los pies, dedos y uñas (desde engrosamiento hasta incluso la atrofia).

6. Identificación de sitios de amputaciones y/o ulceraciones previas.

7. Observación de la pérdida y/o ausencia de vello en la parte inferior de la pierna.

8. Observar desgaste del calzado.

La ALAD ha publicado la Guía Práctica en el Manejo de la Polineuropatía Diabética (NEUROALAD 2010)⁹ y la del Manejo del Pie Diabético (GLEPED 2010)¹⁰ donde establecieron la utilización de, al menos, dos pruebas para el diagnóstico de la PND, siendo la aceptada el uso del monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramos (sensibilidad superficial) + la utilización del diapasón de 128 Hz (sensibilidad vibratoria) y/o exploración de los reflejos (aquiliano)⁹⁻¹² (Figura 2).



CONDUCTA Y TRATAMIENTO^{6,9,11,13,14}

Como complicación crónica, su manejo debe ser prioritariamente el control metabólico, incluyendo la dislipidemia, y presión arterial. Están propuestos dos modelos de tratamiento, el etiopatogénico y el paliativo; lo importante al momento de iniciar la terapéutica es

reconocer la sintomatología y elegir el fármaco que proporcione menos efectos adversos al paciente.

i.Tratamiento de remisión:

- Control glucémico.
- Control de la presión arterial.

- Control de la dislipidemia.

ii. Tratamiento etiopatogénico:

Ácido tióctico. Se utiliza por vía oral como antioxidante y regulador del estrés oxidativo. Existen estudios aleatorizados^{14,15} que avalan su uso como terapia fisiopatológica, con respuesta adecuada, sobre el control del dolor, parestesias, sensibilidad al tacto y

mejoría de la disfunción autonómica asociada. Puede emplearse dosis de 600 a 1800 mg/día. Los estudios *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* (DEKAN) y *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* (ALADIN II) demostraron su efectividad en la mejoría de la función nerviosa entre los 4 a 24 meses de tratamiento.

iii. Tratamiento paliativo (control del dolor). Resumido en la tabla 3 y 4.

Tabla 3. Terapia oral para la neuropatía dolorosa

Clases	Drogas	Dosis diaria	Observaciones
Primera línea			
a) Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	25-150	EA muy frecuentes
b) IRS	Paroxetina Citalopram	20-40 20	Utilizar por intolerancia a los antidepresivos tricíclicos
c) IRSN	Duloxetina	20-60	EA frecuentes tipo GI
d) Anticonvulsivantes	Gabapentina Pregabalina	900 a 3600 150-600	EA menos frecuentes: náuseas, sedación, somnolencia, cefalea, edema periférico y ganancia de peso.
Segunda línea			
e) Antiarrítmicos	Mexiletina	675 mg	Acción rápida, poco eficaz, mala tolerabilidad y requiere de monitoreo ECG
f) Analgésicos	Tramadol	50 a 400	Debe ser empleado en combinación

EA: eventos adversos; GI: gastrointestinal; IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Tabla 4. Diferencias entre las opciones de tratamiento de la PND

	Duloxetina	Pregabalina	Tricíclicos	Ácido tióctico
Depresión	+	N	+	N
Obesidad	N	-	-	N
Trastornos del sueño	+	+	+	NR
Neuropatía autonómica	NR	NR	-	+

NR: no reportado

CONCLUSIONES

1. El 27 % de la ND leve a moderada es subdiagnosticada.
2. El estrés oxidativo es el factor determinante en la patogénesis de la ND.
3. El examen físico debe incluir por lo menos dos herramientas diagnósticas⁹.
4. El fármaco ideal para el tratamiento de la ND es aquel que mejora los déficits neurológicos.
5. El ácido tióctico es un factor metabólico y un potente antioxidante, a su vez ha demostrado ser eficaz para el tratamiento patogénico.
6. El uso de las combinaciones es recomendado en casos de dolor neuropático crónico, muy intenso; pero debe ser supervisado o indicado por un médico especialista.

B. PIE DIABÉTICO (PD)

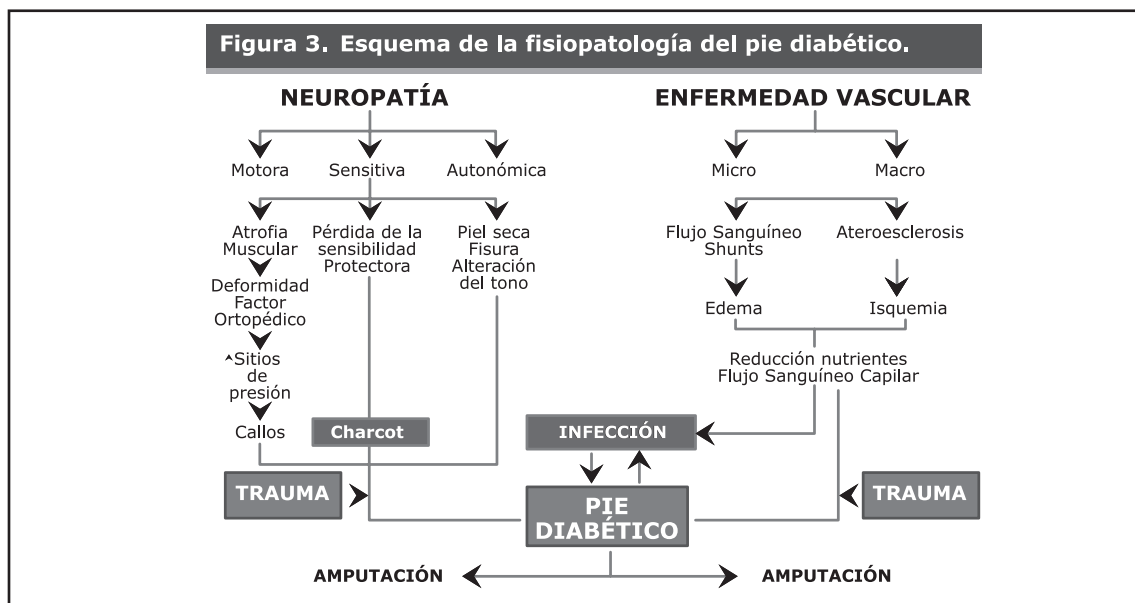
Tiene una base etiopatogénica mixta: neuropática, isquémica e infecciosa como consecuencia del mal control glucémico y caracterizado por la presencia de lesiones ulcerosas localizadas en los pies. Es considerada la primera causa de hospitalizaciones por DM y las úlceras en los pies de estos pacientes son frecuentes, complejas en su tratamiento y de larga evolución en el proceso de cicatrización, por lo cual, su tratamiento ambulatorio e intrahospitalario genera altos costos. El manejo multidisciplinario es fundamental para evitar y prevenir la(s) amputación(es) y garantizar la preservación de las extremidades inferiores.

Consideraciones generales¹⁶⁻¹⁹

1. El 25% de los pacientes diabéticos desarrollan PD en algún momento de su vida.
2. La incidencia de úlcera por PD es del 1-4%.
3. La prevalencia es del 5 a 10,5%.
4. Las amputaciones son 17 a 40% más altas en pacientes diabéticos.
5. Existe un 50% de riesgo de una amputación contralateral, antes del quinto año de haberse realizado la primera amputación.
6. El 85% de las amputaciones están precedidas por una úlcera.
7. El 40% de las amputaciones pueden prevenirse con un tratamiento inicial apropiado, apoyado por un equipo multidisciplinario.

FISIOPATOLOGÍA

El PD se puede presentar por disfunción neurológica (neuropatía) en un 40-60% de los casos, por afectación sensitiva (pérdida de la sensación superficial y/o profunda), por afectación motora caracterizada principalmente por la presencia de deformidades en los dedos o en uno o ambos pies, con aumento de los sitios de presión plantar y/o por afectación autonómica (Figura 3). Esta complicación es frecuente, en aquellos pacientes que usan calzados inadecuados o muy ajustados en un pie previamente insensible. Esta condición de pérdida de la sensibilidad aumenta el riesgo de aparición de ulceraciones debido a la exposición repetida al trauma, en condiciones extremas puede presentarse como neuroartropatía de Charcot o pie de Charcot.



La afección vascular presente puede ser de dos tipos: la macroangiopatía, caracterizada por la aterosclerosis de medianos (troncos tibioperoneos y poplíteos) y/o de los pequeños vasos del pie, comúnmente presente en pacientes diabéticos y/o la microangiopatía caracterizada por la existencia de shunts arterio-venosos, que puede evidenciarse clínicamente por la presencia de edema local, y distensión venosa en posición horizontal que cede con elevación de la pierna a 36 cm y que actualmente se ha descrito, como uno de los factores agravantes a considerar.

Inicialmente, no todas las úlceras por PD se encuentran infectadas, pero cuando el componente infeccioso está presente, puede poner en riesgo la extremidad y la vida del paciente.

La infección presente por debajo de los maléolos incluye desde paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, fascitis necrotizante, artritis, tendinitis y osteomielitis. Dependerá esta, de la profundidad, tamaño y tiempo de evolución de la úlcera. La infección se caracteriza por la presencia de secreción purulenta y al menos 2 signos y/o síntomas de inflamación (eritema, calor, induración, dolor). La existencia de una úlcera que presenta más de 30 días de evolución, complicada con fistulas, cavidades y/o tunelización, debe hacer sospechar de la presencia de infección, particularmente de osteomielitis.

La infección en úlceras por PD es la vía final común para la amputación parcial o total del pie o pierna y siempre debe de sospecharse en las úlceras que no responden adecuadamente al tratamiento¹⁹⁻²².

Principales factores de riesgo de úlceras en el pie diabético:

- Neuropatía diabética.
- Enfermedad vascular periférica.
- Ulceración previa en los pies.
- Control metabólico deficiente.
- Diabetes mellitus de larga evolución.
- Tabaquismo.
- Retinopatía.
- Nefropatía.
- Edad.
- Sexo masculino.
- Uso de calzado inadecuado.
- Higiene deficiente de los pies.

DIAGNÓSTICO

Para realizar un diagnóstico de PD es necesario aplicar los principios fundamentales de la semiología; este sistemático plan diagnóstico facilitará el abordaje inicial del paciente, así como la toma de decisiones, la cual debe incluir la referencia al o los servicios médicos especializados según sea la evidencia reportada. La exploración de la úlcera incluye su clasificación, identificación de la etiología y las exploraciones complementarias que fundamenten nuestra sospecha clínica.

Elementos esenciales para el diagnóstico:

• Interrogatorio:

antecedentes personales, incluyendo la historia clínica de la DM, antecedentes de ulceraciones previas, intervenciones quirúrgicas previas, antibioticoterapia, presencia de dolor, factores de riesgo asociados.

• Examen físico:

-Inspección de los dedos y pies: detección de cambios en la coloración, edema, grietas, fisuras, maceración, hiperqueratosis, úlcera.

-Deformidades en las uñas: engrosamiento, onicogripos, onicocriptosis, descamación.

-Deformidades en los pies: dedos en garra, dedos en martillo, rigidez del dedo, hallux (primer dedo), hallux valgus.

-Palpación simétrica de los pulsos de la extremidad inferior: femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio. Reportar las características de los mismos (ausencia, disminución, normal).

-Exploración neurológica: utilizar herramientas diagnósticas para (véase guía NEUROALAD⁹ y GLEPED¹⁰): Sensibilidad superficial: monofilamento Semmes-Weinstein 10 gramos. En por los menos tres

sitios anatómicos: área plantar del primer dedo, área correspondiente a la cabeza del primer y tercer metatarsiano. Sensibilidad de 66-93% y especificidad 34-88%¹².

Sensibilidad profunda: diapason de 128 Hz, para detectar sensibilidad vibratoria. Los sitios a explorar deben ser prominencias óseas del tobillo (maléolo externo) y pie (primer dedo). Utilización de aguja, para valorar la presencia de puntos dolorosos. La zona a explorar son varios sitios de la planta del pie. *Función motora:* movimientos activos del pie, del dedo hallux y/o reflejo aquileo o rotuliano.

• **Inspección de la úlcera:** se debe identificar la etiología de la misma y describir en la historia clínica y/o hoja de evaluación: tiempo de evolución, localización anatómica, número e áreas afectadas (una, dos, múltiples), clasificarla (ver tabla), lo cual permitirá realizar un abordaje terapéutico basado en una completa identificación y/o sospecha clínica.

Con respecto a la clasificación de PD, recomendaremos la sugerida por el Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), el cual propone la clasificación de Texas. Tablas (5 y 6)^{10,23}.

Tabla 5. Características clínicas distintivas entre las úlceras neuropáticas e isquémicas.

Características	Neuropática	Isquémica
Localización	Áreas de presión (planta del pie)	Borde del pie, talón, punta de los dedos, interdigitales
Número	Pueden ser múltiples	Únicas
Bordes	Irregulares	Regulares y bien delimitados
Fondo	Tejido de granulación	Tejido necrótico, granulación escasa
Piel perilesional	Hiperqueratosis, no dolorosas	Sangrado fácil, muy dolorosas

Tabla 6. Clasificación del pie diabético de la Universidad de Texas²³

Estadio/Grado	0	1	2	3
A	Lesiones pre o post ulcerosas	Herida superficial	Herida que penetra cápsula o tendón	Herida que penetra articulación o hueso
B	Infección	Infección	Infección	Infección.
C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
D	Isquemia + infección	Isquemia + infección	Isquemia + infección	Isquemia + Infección

•Exámenes complementarios:

-Radiología: Proyección AP y lateral con apoyo.

Permite identificar: desmineralización, reacción perióstica, destrucción ósea para identificación de osteomielitis en un 30-50%²¹, presencia de cuerpos extraños, presencia de gas, osteólisis, fracturas, calcificaciones de la arteria pedia.

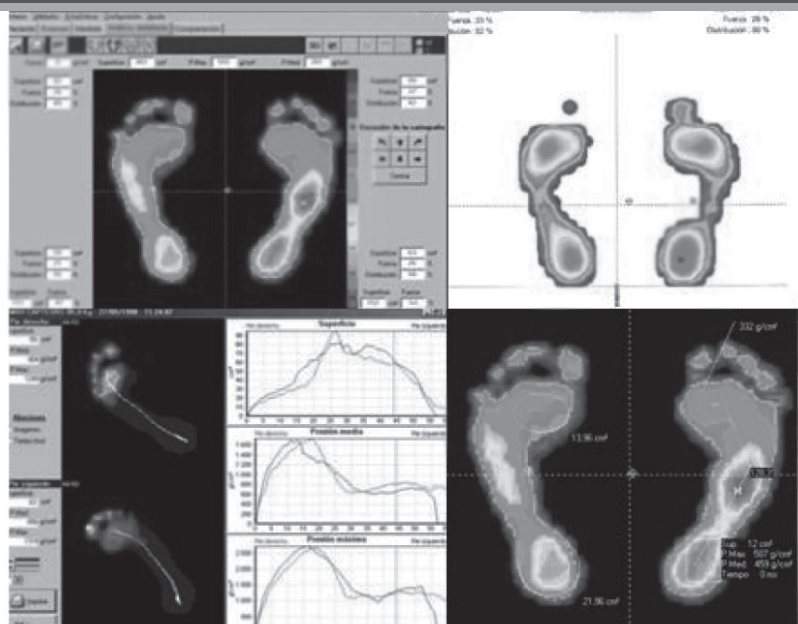
-Otros estudios: Biopsia del hueso, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear y gammagrafía ósea pueden ser considerados en algunos casos.

-Podoscopio y podograma: Estudio de la huella plantar, y sitios de mayor presión. De gran utilidad al momento de indicar ortesis (plantillas) y/o calzado especial (Figuras 4 y 5).

Figura 4. Podograma. Registro de la huella.



Figura 5. Fotopodograma.



El estudio pasivo y activo de la huella plantar permite el registro de la pisada en reposo y con la marcha. Valora la diferencia de presión entre la parte anterior del pie (antepié) y la parte posterior (retropié).

SITUACIONES ESPECIALES

Al momento de realizar el diagnóstico de PD, no deben olvidarse dos condiciones clínicas frecuentes, que pueden pasar desapercibidas si no se tiene la experticia clínica:

A. NEUROARTROPATÍA DE CHARCOT O PIE DE CHARCOT.

Es una condición asociada a la disfunción neurológica y a cambios vasculares dinámicos frecuentes en la extremidad inferior. En la fase aguda existe fragmentación ósea, lo cual se traduce en la presencia de signos y/o síntomas locales de inflamación. En la fase crónica existe marcada deformidad osteo-articular con la existencia de colapso y prominencias óseas las cuales pueden conllevar a la presencia de ulceraciones secundarias (que hasta en un 40% de los casos se asocian con osteomielitis). La sospecha clínica proviene en aquellos con antecedentes de DM de 10 o más años con pobre control glucémico y asociado a otras complicaciones como neuropatía, nefropatía y/o retinopatía diabética. Su prevalencia corresponde a un 5-13% en pacientes diabéticos. El diagnóstico diferencial incluye: tromboflebitis, enfermedad venosa crónica, celulitis, osteomielitis, y patología reumatológica como osteoartritis²⁴.

B. PIE DIABÉTICO INFECTADO:

Existen varias formas de presentación de las infecciones de los miembros inferiores siendo la más frecuente la úlcera infectada, cuyo diagnóstico es eminentemente clínico, caracterizado por la descarga purulenta, y la presencia de signos o síntomas clínicos de infección. Para sospechar infección del PD se debe recordar el examen integral del paciente, ya que debido al compromiso inmunológico, pueden existir pocos cambios clínicos y de laboratorio. La ausencia de signos clínicos generales no descarta la infección. Puede haber infección sin cambios en la cuenta de leucocitos, pero ha de sospecharse en caso de mantener hiperglucemias a pesar del tratamiento apropiado. En consecuencia es necesario ser cuidadoso durante el examen clínico, determinar los signos vitales y explorar exhaustivamente la úlcera, tamaño, cambios en la piel alrededor de la úlcera, descarga purulenta, crepitación. El estudio bacteriológico permite confirmar o descartar

la sospecha e identificar el agente microbiano presente. Para la toma adecuada de la muestra se recomienda:

- Tomarla del fondo de la úlcera, previa limpieza del área con solución fisiológica (No es recomendado el uso previo de jabón y/o desinfectantes).
- Obtener muestra por aspiración en heridas cerradas o abscesos.
- Realizar hemocultivos cuando existe compromiso sistémico.
- Identificar correctamente la boleta que se enviará al laboratorio: nombre completo del paciente, servicio donde asiste o se encuentra, número de historia, edad, tipo de úlcera (neuropática o isquémica), localización de la misma (planta, dorso, dedos del pie), tratamiento antimicrobiano previo^{18,25,26}.

Una vez realizado el diagnóstico clínico iniciar el tratamiento empírico, considerando que las infecciones pueden ser monomicrobianas, cuyo patógeno más frecuente son los cocos Gram positivos: *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus beta hemolítico*. Usualmente en la úlcera crónica, las infecciones son polimicrobianas con afectación de tejidos profundos, incluyendo tejido óseo; los microorganismos principalmente aislados corresponden al grupo de bacilos Gram negativos, asociados a la presencia de anaerobios con alto grado de resistencia.

El manejo de estas dos condiciones clínicas implica el compromiso del equipo multidisciplinario de salud con el objetivo principal de garantizar la extremidad y la vida del paciente. Las infecciones leves pueden ser tratadas con terapia antibiótica oral y de forma ambulatoria, las más severas o graves deben ser tratadas de forma intrahospitalaria y por vía parenteral.

TRATAMIENTO

Inicialmente considerar dos estrategias:

a. Manejo integral del paciente: su educación y de sus familiares con especial énfasis en el autocuidado de los pies. La temprana identificación de lesiones puede contribuir a que el paciente acuda precozmente a su centro de salud más cercano para ser atendido por

su médico de atención primaria junto con el control metabólico y de los factores de riesgo ya descritos.

b. Tratamiento local de la úlcera.

Recomendaciones para el autocuidado de los pies:

- Mantener los pies calzados, para evitar cortarse o lastimarse al pisar algún objeto.
- Utilizar medias de algodón preferiblemente de color blanco que no sean muy ajustadas y/o apretadas.
- Escoger un calzado holgado, sin costuras en su interior, de puntera ancha y alta, preferiblemente de cuero, con tacón de 2 centímetros y suela anti resbalante con trenzas o cierre mágico.
- Evitar usar bolsas o compresas de agua caliente u otras fuentes de calor.
- Mantener la piel suave e hidratada (emplear lociones humectantes).
- Limar la uñas en línea recta. No usar cortauñas.
- Eliminar el uso de talcos, callicidas, piedra pómez, maquinillas de afeitar, desinfectantes y soluciones yodadas (pueden provocar quemaduras locales, o irritación de la piel local).
- No utilizar adhesivos sobre la piel, en presencia de heridas o úlceras (pueden lesionar la piel local).
- Secar bien entre los dedos.
- Inspeccionar diariamente los pies y los calzados. Utilizar un espejo para observar la planta o cuando existan limitaciones visuales.

TRATAMIENTO LOCAL ESPECÍFICO

Incluye:

- Control glucémico.
- Control de las zonas o áreas de presión del pie.
- Control del dolor con tratamiento adecuado de la neuropatía diabética dolorosa (Ver anexo 1).
- Desbridamiento.
- Adecuación del lecho de la herida.

El manejo local se implementará al unísono del tratamiento sistémico; si existe infección, dolor, o sitios de mayor presión plantar se debe guardar reposo, sin apoyo de la extremidad afectada en caso de presencia de úlcera.

La regla de oro para la preparación del lecho de la herida, debe ser: *remover el tejido desvitalizado, control de la infección y/o inflamación, mantener la humedad (uso apropiado de apósitos), estimulación de los bordes epiteliales*. La remoción del tejido necrótico, desvitalizado o la escara debe ser ejecutada por un médico con habilidades para el manejo quirúrgico mínimo y uso del bisturí. En caso contrario se corre el riesgo de ocasionar efectos deletéreos en el paciente. Es importante la utilización de apósitos por las siguientes razones: representa un tipo de desbridamiento y favorece la granulación por estimulación de la angiogénesis. Su uso debe ser el adecuado, porque se debe evaluar el fondo de la úlcera y la piel que rodea a la misma (piel perilesional). Los apósitos, pueden además de proteger la úlcera, proporcionar un ambiente húmedo que favorezca la cicatrización, aparte de proporcionar en algunos casos, control antimicrobiano local^{27,28} (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación entre apósitos y sus características generales.			
Tipos de apósitos	Mantiene humedad	Proporciona humedad	Recomendación por tipo de úlcera
Hidrofibra Aquacel®, Aquacel Ag®, Kaltostat®	Negativa acción	Alta absorción en el caso del Aquacel® y Aquacel Ag®. Kaltostat® proporciona humedad	Heridas limpias Aquacel® Aquacel Ag® úlceras exudativas infectadas Kaltostat® Heridas con abundante tejido desvitalizado. Sangrantes.
Hidrocoloide Duoderm®	+ +	Puede provocar maceración de la piel alrededor de la lesión	Heridas limpias, con exudado de leve a moderado.
Gel Duoderm Gel® Saf-gel® Cutimed® Likacín gel®	Donadora de humedad	Desbridamiento autolítico	Heridas superficiales o cavitadas en combinación con otros apósitos.
Gasa parafinada Deraín gasas® Cuticell clasic® Batigras®	No	No	Protección de piel perilesional. Heridas superficiales.

El control de las presiones plantares o disminución de las zonas de apoyo, en pacientes con úlceras plantares, al descargar las zonas de presión estimula la cicatrización favoreciendo la aproximación de los bordes epiteliales; se recomienda, desde el uso de férulas de contacto total, walkers de marcha, hasta calzados especiales^{29,30}.

CONSIDERACIONES FINALES

- La elección de una modalidad terapéutica dependerá del grado de educación, entrenamiento y destreza del médico que se enfrente a un paciente con úlcera por PD.

- El éxito, preservación de la extremidad y de la vida del paciente también dependerá en algunos casos de referirlo a tiempo y de la atención integral.

- Tener en cuenta que en estos pacientes, además de su problema en las extremidades inferiores, concurren otras complicaciones. Por este motivo el grupo de trabajo de PD de la ADA recomienda clasificar el riesgo del paciente para garantizar su adecuada atención³¹ (Tabla 8).

- La educación médica continua y el manejo por parte del equipo multidisciplinario son parte vital del tratamiento.

Tabla 8. Clasificación del paciente según el riesgo³¹.

Categoría de Riesgo	Definición	Recomendaciones	Seguimiento
0	Sin neuropatía Sin EAP	Educación Educación	Anual. Médico general
1	Neuropatía y/o deformidad	Uso de calzado adecuado Cirugía correctora	Cada 3-6 meses. Médico especialista.
2	Neuropatía y/o EAP	Educación. Calzado adecuado. Evaluación vascular	Cada 2 a 3 meses. Médico especialista.
3	Historia de úlcera o amputación	Educación Evaluación vascular	Cada 1 a 2 meses. Médico especialista.

EAP: enfermedad arterial periférica.

CONCLUSIONES:

1. De los factores involucrados (neuropático, vascular, infeccioso), el de mayor jerarquía y más frecuente es el neuropático.

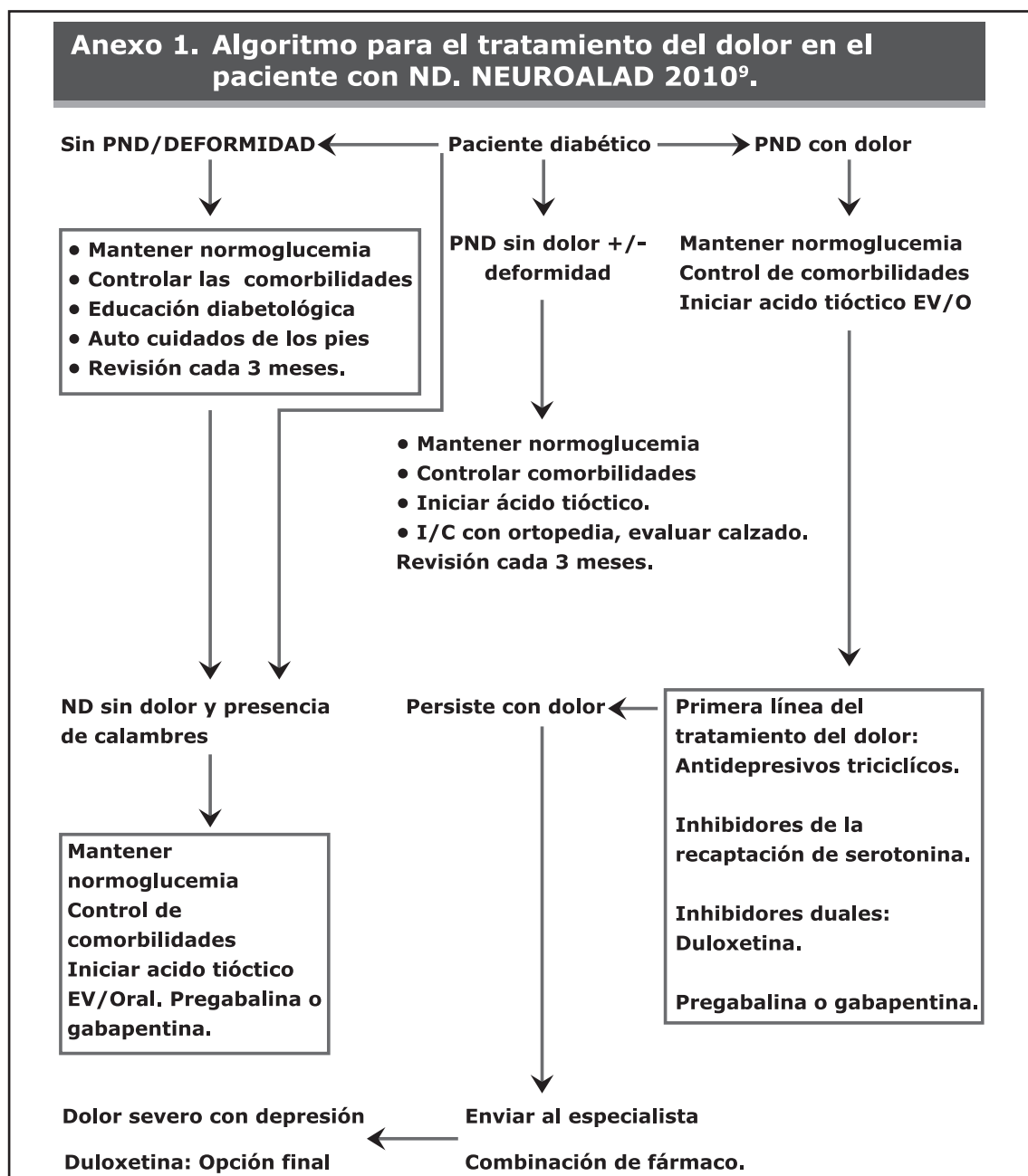
2. Es posible reducir los índices de amputación hasta en un 85% mediante la prevención, el control efectivo de la diabetes y una educación, instrucción y entrenamiento adecuado de nuestro personal de salud.

3. Es indispensable, fomentar la educación a los pacientes y sus familiares, en todos los niveles de atención de salud.

4. El rápido y oportuno diagnóstico y la orientación terapéutica inicial acertada, favorecerá positivamente el pronóstico.

5. Todo médico de atención primaria debe ser capaz de prevenir, reconocer y actuar frente a las diversas situaciones de riesgo. La determinación de la categoría de riesgo facilitará la ubicación del paciente en los diferentes niveles de atención (médico general y/o especialista).

6. A pesar de lo complejo de la enfermedad, el pie diabético puede prevenirse.



C) RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo en la población entre los 20 y 64 años de edad, su prevalencia se incrementa con la edad y con el tiempo de evolución de la enfermedad; es rara en niños por debajo de los 10 años, y el riesgo aumenta después de la pubertad³².

Después de 20 años de diabetes tipo I, el 99% de los pacientes, y el 60% en el tipo 2, tienen algún grado de retinopatía. Entre los

pacientes diabéticos con más de 30 años de la enfermedad, el 1,6% presenta ceguera legal, y el 86 % de los ciegos en grupos jóvenes se atribuye a la RD³².

La causa exacta de la enfermedad microvascular es desconocida, se cree que la exposición prolongada a la hiperglucemia induce cambios bioquímicos y fisiológicos que a la larga alteran el endotelio, específicamente: la pérdida de los pericitos murales y engrosamiento de la membrana basal, lo que produce oclusión capilar y las áreas de no perfusión capilar; la impermeabilidad de la barrera capilar se altera

permitiendo el paso de elementos de la sangre produciéndose las hemorragias, exudados y el edema del tejido³³.

Un gran número de alteraciones hematológicas y bioquímicas condicionan la prevalencia y severidad de la retinopatía: incremento de la adhesividad plaquetaria y de la agregación de los eritrocitos, lípidos en suero anormales, fibrinólisis defectuosa, niveles anormales de hormona de crecimiento, aumento de secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) y anormalidades de la viscosidad sanguínea. El papel que juegan estas anormalidades en la patogénesis de la retinopatía aún no está bien determinado³³.

CONDICIONES DETERMINANTES DEL COMPROMISO DE LA VISIÓN³³

Los mecanismos antes mencionados van a ocasionar dos grandes modificaciones en la microcirculación:

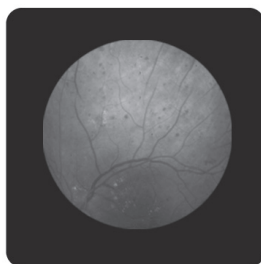
a. la alteración en la permeabilidad vascular que facilitará el paso de líquidos a los tejidos y se manifestará por edema macular, hemorragias intrarretinianas, exudados duros y

b. la oclusión capilar que conlleva a la isquemia y formación de nuevos vasos anormales o neovascularización determinantes en la evolución de la retinopatía a estadios mas avanzados como isquemia de la retina, neovascularización, hemorragias prerretiniana/intravítreas, desprendimiento de la retina.

Clasificación de la Retinopatía diabética³⁴

*** No proliferativa (RDNP):** presencia de microaneurismas, hemorragias superficiales y profundas, edema retinal, exudados duros, áreas de no perfusión capilar, infarto de la capa de fibras nerviosas, alteraciones microvasculares intrarretinianas (AMIR), dilatación venosa (Figura 6)

Figura 6. Retinopatía diabética no proliferativa severa: más de 20 hemorragias en los cuatro cuadrantes



*** Proliferativa (RDP):**

Se le adiciona a las alteraciones anteriores la presencia de neovascularización, lo que

puede conducir a hemorragias prerretinianas e intravítreas, y al desprendimiento de la retina (Figuras 7 y 8)

Figura 7. Retinopatía proliferativa con neovascularización en la superficie de la retina

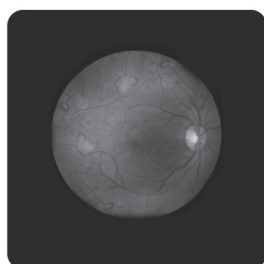


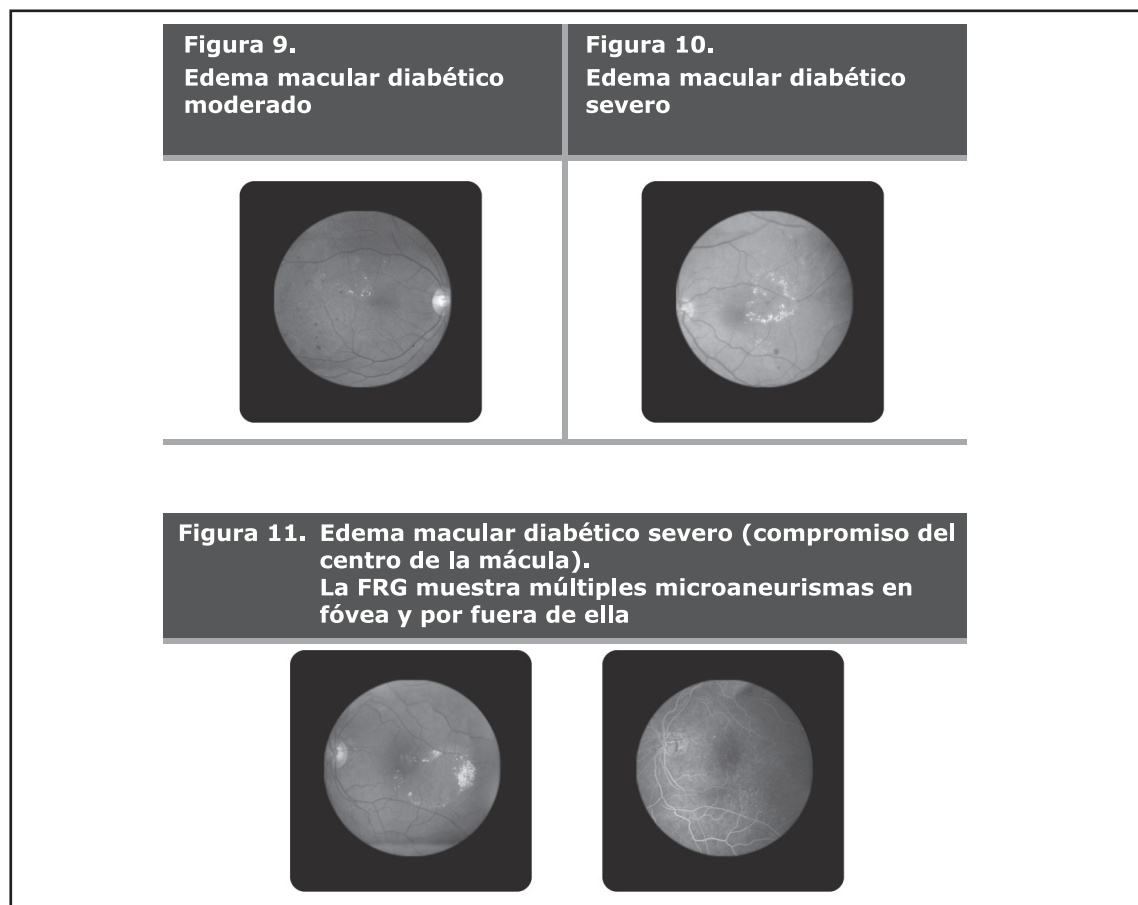
Figura 8. RDP: neovascularización en el disco óptico



Edema macular diabético:

Puede presentarse en cualquiera de las fases de la retinopatía e incluye: engrosamiento del

área macular, presencia de exudados y/o de edema macular cistoide, el porcentaje aumenta con la severidad de la retinopatía (Figuras 9, 10 y 11).



En las tablas 9, 10 y 11 se establecen las distintas categorías de la RDNP, RDP y edema macular según su severidad junto con las alteraciones presentes en cada una de ellas.

Tabla 9. Categorías de la RDNP según la severidad ³⁴	
Categorías	Alteraciones presentes
Leve	Microaneurismas
Moderada	Microaneurismas, hemorragias intrarretinales.
Severa: cualquiera de los siguientes hallazgos	Regla 4/2/1: Más de 20 hemorragias en 4 cuadrantes, arrosamiento venoso en 2+ cuadrantes, AMIR* en 1+ cuadrante (Figura 6).
Muy severa	Presencia de dos o más de la forma severa.

*AMIR: Alteraciones Microvasculares Intrarretinales

Tabla 10. Clasificación de la RDP según la severidad ³⁴	
Categorías	Alteraciones presentes
Retinopatía diabética proliferativa. Uno o más de los siguientes:	Neovascularización, hemorragia vítrea o prerretinal (Figura 7)
RDP Con signos de alto riesgo	Neovasos en disco óptico 1/4- 1/3 del disco (Figura 8)
	Neovasos en la retina
	Hemorragia vítrea o pre-retiniana

Tabla 11. Clasificación del edema macular según la severidad³⁴

Categorías	Alteraciones presentes
Ausente	No engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior.
Presente	Algún engrosamiento retinal o exudados duros en el polo posterior.
-Leve	Engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior, pero distantes del centro de la mácula.
-Moderado	Engrosamiento retiniano o exudados duros aproximándose al centro de la mácula, pero sin comprometer el centro (Figura 9).
-Severo	Engrosamiento retiniano o exudados duros comprometiendo el centro de la mácula (Figura 10 y 11).

DETECCIÓN DE LA RETINOPATÍA. MÉTODOS DE EXAMEN³⁵

Es importante realizar una historia médica, e indagar los factores de riesgo de RD, como son el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de hipertensión arterial, nefropatía, dislipidemia, tabaquismo y cifras elevadas de hemoglobina glucosilada. Dependiendo de los hallazgos se indicarán los exámenes complementarios pertinentes. En la Tabla 4 se listan las recomendaciones de la Academia Americana de Oftalmología con respecto al tratamiento y periodicidad en cada caso.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS³⁵

Determinación de la agudeza visual. Una buena agudeza visual no excluye un grado avanzado de retinopatía particularmente si no existe edema macular. Se evalúa mediante los optotipos estandarizados de Snellen con la corrección óptica del paciente (lentes correctivos,) y cada ojo por separado.

La exploración de visión cercana con optotipos para la lectura, percepción de colores y la exploración de la rejilla de Amsler, son pruebas que nos informan acerca de la función macular.

Oftalmoscopia directa e indirecta: fondo de ojo bajo dilatación pupilar. Es el procedimiento más importante y de fácil acceso para examinar la retina. Si se observan signos de retinopatía en el paciente, debe ser referido al oftalmólogo, de ser posible a un retinólogo. Como norma, en la diabetes tipo 2, el paciente debe ser referido a examen oftalmológico de inmediato al momento del diagnóstico,

mientras que en la diabetes tipo 1 puede darse el beneficio de realizar el primer examen a los cinco años de conocida la afección³⁶.

Con el oftalmoscopio directo se puede examinar la zona correspondiente a la mácula y el nervio óptico donde usualmente comienzan los cambios vasculares. La oftalmoscopia indirecta permite, a menor magnificación, observar toda la retina hasta la periferia. Es una técnica que requiere entrenamiento y es del dominio del oftalmólogo.

Fotografía del fondo de ojo. La fotografía, juega un papel importante en la documentación de las lesiones encontradas, facilitando un posterior seguimiento y decisión terapéutica, así como la evaluación de la respuesta terapéutica. Con la tecnología existente se puede realizar despistaje en lugares remotos, enviando las imágenes digitalizadas a centros especializados para ser evaluados por expertos en la materia.

Fluoresceinorretinografía (FRG). La FRG permite evaluar el estado de la circulación de la retina, alteraciones de la permeabilidad y compromiso de la perfusión tisular (Figura 8). En casos de edema macular la determinación del estado de perfusión es fundamental para precisar la verdadera causa del compromiso visual, y para orientarnos en el abordaje terapéutico. En casos de duda nos permite diferenciar las dilataciones microvasculares en la retina de los verdaderos neovasos (estos últimos permiten la fuga del contraste). La FRG no es una técnica indispensable para el diagnóstico y clasificación de la retinopatía, y por lo tanto no debe emplearse de manera rutinaria.

Ultrasonografía. En pacientes con opacidades de los medios (catarata densa, hemorragia en el vítreo), la ecografía nos permite descartar la presencia de áreas de proliferación avanzada, las cuales se pueden proyectar hacia la cavidad vítreo, y los desprendimientos de la retina.

Tomografía Óptica Coherente (OCT por las siglas en inglés)³⁶. Es una biopsia óptica de la región macular y de la interfase vítreo macular, diagnosticando los síndromes de tracción del vítreo sobre la retina que conllevarían a una solución quirúrgica del problema, también es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento del edema macular.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO^{37,38}

a. Patrón de seguimiento: se cumple con las recomendaciones de la Academia Americana de Oftalmología (Tabla 12)³⁸.

b. Estrategias terapéuticas. Comprende las siguientes:

b.1. Uso de antiangiogénicos (bevacizumab, ranibizumab, esteroides).

Son utilizados con éxito en casos refractarios del edema macular clínicamente significativo, además se emplean como instrumento temporal

para frenar la neovascularización y acelerar la reabsorción de las hemorragias vítreas o subhialoideas.

Se requiere de estudios a largo plazo para demostrar los beneficios e indicaciones de los mismos³⁷.

b.2. Tratamiento quirúrgico^{38,39}

La vitrectomía está indicada en una de las siguientes condiciones:

1. Hemorragia vítreo densa, causando disminución importante de la visión, especialmente si tiene varios meses de duración o si el paciente no ha sido tratado previamente con láser.
2. Desprendimiento de retina traccional involucrando progresivamente la mácula.
3. Membrana epirretinal macular con reciente tracción de la mácula.
4. Neovascularización severa de la retina y proliferación de tejido fibroso que no haya respondido al tratamiento de panfotocoagulación con láser.
5. Hemorragia premacular densa.

Tabla 12. Patrón de seguimiento de la retinopatía diabética según lo recomendado por la Academia Americana de Oftalmología, 2003³⁸

Severidad retinopatía	EMCS*	Seguimiento (meses)	Láser: panfoto.**	FRG	Láser focal***
RDNP Mínima	No	12	No	No	No
RDNP Moderada	No Si	6 - 12 2 - 4	No No	No Usualmente	No Usualmente
RDNP Severa	No	2 - 4	A veces	Rara vez	No
Muy Severa	Si	2 - 4	A veces	Usualmente	Usualmente
RDP	No Si	2 - 4 2 - 4	A veces A veces	Rara vez Usualmente	No Usualmente
RDP alto riesgo	No Si	3 - 4 3 - 4	Usualmente Usualmente	Rara vez Usualmente	No Usualmente
RDP alto riesgo no susceptible a láser ****	-----	3 - 6	No es posible	Ocasional	No es posible

*EMCS: edema macular clínicamente significativo; FRG: Fluoresceinorretinografía.

Panfoto: panfotocoagulación con láser, *Láser focal: escasos puntos de láser en área macular.

****Opacidad de medios o Desprendimiento de retina: indicación de tratamiento quirúrgico

CONCLUSIONES

La retinopatía diabética es la complicación microvascular mas frecuente en el paciente diabético, constituyendo la primera causa de ceguera irreversible en la población entre los 20 y 64 años de edad. El estricto control sistémico y la disminución de los factores de riesgo podrían prevenir esta complicación. Si ya estuviese presente es la detección precoz por el examen especializado del paciente y el tratamiento oportuno lo que puede evitar que pierda la visión.

D) NEFROPATÍA DIABÉTICA

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva e irreversible de la función renal por un período mayor de tres meses⁴⁰. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son: diabetes, hipertensión arterial, obesidad, hiperlipidemia, tabaquismo, edad avanzada y sedentarismo. La nefropatía diabética representa la principal causa de ERC y de ingreso a diálisis en Venezuela y en muchos otros países del mundo. Para el año 2009 el 35% de los pacientes que se encontraban en diálisis en el país presentaban diabetes, siendo la enfermedad cardiovascular su primera causa de muerte⁴¹.

Fisiopatología de la nefropatía diabética

Las lesiones renales asociadas a la diabetes tipo 1 (DM1) han sido bien caracterizadas⁴². En los primeros 6-15 años de la enfermedad, especialmente, si no se mantiene un adecuado control de la glucemia se ocasiona una serie de lesiones renales caracterizadas por: hiperfiltración glomerular, expansión del mesangio, incremento del espesor de la membrana basal glomerular y de la membrana basal tubular. En este lapso, aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes que presentan microalbuminuria lograría revertirla a normoalbuminuria, en caso de un correcto control de la glucemia, colesterol y de la PA sistólica⁴³. Por otra parte, un grupo de pacientes puede progresar de microalbuminuria a proteinuria (macroalbuminuria). Krolewski y colaboradores demostraron que la aparición de proteinuria después de 10-14 años de una persistente microalbuminuria era del 2,5% por año, descendiendo a 1% por año, después

de los 20 años⁴⁴. La importancia de impedir la presencia de proteinuria o en lo posible su abolición, se debe al efecto deletéreo que esta tiene sobre el riñón.

Cuando las proteínas atraviesan la barrera glomerular parte de ellas se excretan por la orina, mientras que otras se reabsorben (endocitosis) a nivel de las células del túbulo proximal o se acumulan en los podocitos.

Una vez en el interior de estas células, las proteínas son destruidas ocasionando la liberación de una serie de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas o inflamatorias que producen esclerosis glomerular (gloméruloesclerosis) progresiva o cicatrices tubulointersticiales, en ocasiones incluso independientemente del control de la glucemia⁴⁵.

La continua expansión del mesangio conduce a la progresiva pérdida de la filtración glomerular. El aumento del mesangio y la glomeruloesclerosis no siempre se desarrollan en paralelo sugiriendo una patogénesis diferente. La expansión del mesangio puede ser difusa (glomeruloesclerosis diabética) o en áreas nodulares (glomeruloesclerosis nodular o nódulo de Kimmelstiel-Wilson). Después de 20 años del inicio de la nefropatía diabética, el 2,2 % de los pacientes con DM1 ameritó diálisis mientras que a los 30 años fue del 7,8%⁴⁴. Recientemente, se ha demostrado que la hiperglucemia representa un factor nocivo para una estructura muy importante como lo es el podocito. La lesión de estas células puede ser predictiva de progresión de la enfermedad renal aun en pacientes con normoalbuminuria⁴⁶.

En diabéticos tipo 2 (DM2) la fisiopatología de las lesiones renales es más compleja. Solo una minoría de los pacientes presenta lesiones similares a los DM1⁴⁷.

El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demostró que después de 10 años de DM2 la prevalencia de microalbuminuria era del 24,9 %, proteinuria 5,3% y 0,8% de los pacientes presentaron ERC o ameritaron diálisis; la mortalidad anual de los pacientes con creatinina elevada o en diálisis fue del 19,2%. Siendo una de las conclusiones más importantes que: la mortalidad cardiovascular excedía la tasa de

progresión de la enfermedad renal⁴⁸.

Todo paciente con diabetes (tipo 1 o tipo 2) y más de 5 años de evolución, debe ser evaluado anualmente para la determinación de creatinina sérica, cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) y albuminuria⁴⁰.

Para el cálculo de la TFG se recomienda la utilización de la formula de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) abreviada⁴⁰:

$$\text{TFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 \times \text{Cr(s)}^{(-1,154)} \times \text{edad}^{(-0,203)} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si es negro})$$

La formula Cockcroft-Gault es más sencilla, pero puede proporcionar valores erróneos, especialmente si el paciente presenta ERC:

$$\text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = (140\text{-edad}) \times \text{peso(Kg)/72} \times \text{creatinina sérica} \times 0,85 \text{ (si es mujer)}$$

Factores de riesgo para el desarrollo de la ERC en pacientes diabéticos.

a. Microalbuminuria. Es considerada

un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERC así como de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Entre el 40 a 50% de los pacientes con DM2 y microalbuminuria fallecen por enfermedad cardiovascular⁴⁹.

La prevención de la microalbuminuria es un elemento importante para evitar la eventual progresión a nefropatía diabética y puede ayudar a reducir el riesgo cardiovascular asociado. Como se ha mencionado, no todos los pacientes con microalbuminuria progresan a proteinuria.

Por tanto, el hecho de la presencia de un bajo riesgo para la progresión de microalbuminuria a proteinuria unido a otras evidencias que indican que la microalbuminuria puede revertir, ha sugerido que esta no puede ser considerada como un marcador de progresión de la enfermedad renal⁵⁰.

El diagnóstico de microalbuminuria debe realizarse mediante dos determinaciones “positivas” para albuminuria por cualquiera de los métodos descritos en la tabla 13, en un período de tres a seis meses⁵¹.

Tabla 13. Diagnóstico de microalbuminuria⁵¹

Excreción urinaria de albúmina	Recolección en 24 horas (mg/24h)	Recolecta minutada (µg/min)	Relación albúmina creatinina en muestra parcial de orina		
			Género	mg/mmol	mg/g
Normoalbuminuria	<30	<20	H	<1,25	<10
			M	<1,75	<15
Microalbuminuria	30 a <300	20 a <200	H	2,5 a <25	20 a <200
			M	3,5 a <35	30 a <300
Macroalbuminuria	>300	>200	H	>25	>200
			M	>35	>300

H: hombres; M: mujeres

Este examen no debe ser efectuado en pacientes que se encuentren bajo condiciones que incrementen la excreción urinaria de la albúmina, tales como: hematuria, fiebre, ejercicio vigoroso, inadecuado control de glicemia o de la hipertensión arterial⁵¹. Algunos diabéticos

pueden tener una disminución en la TFG sin presentar microalbuminuria. La utilización de la clasificación de la ERC de la National Kidney Foundation (NKF) (tabla 14), es necesaria para la determinación del grado de afectación renal y así poder establecer las medidas terapéuticas⁴⁰.

Tabla 14. Clasificación NKF para la enfermedad renal crónica⁴⁰

Estadio	Descripción	TFG (ml/min /1,73 m ²)	Plan de acción
	Riesgo aumentado para ERC	> 60 (factores de riesgo para ERC)	Pesquisa. Reducción de los factores de riesgo para ERC.
1	Daño renal con TFG normal o elevado	≥ 90	Diagnóstico y tratamiento, tratamiento de comorbilidades. Intervenciones para retardar la progresión de la enfermedad y reducir los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
2	Daño renal con disminución leve de la TFG	60 a 89	Estimación de la progresión de la enfermedad.
3	Disminución moderada de la TFG	30 a 59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.
4	Disminución severa del TFG	15 a 29	Preparación para la terapia de reemplazo renal (diálisis, trasplante).
5	Falla renal	< 15	Iniciar terapia de reemplazo de la función renal.

b. Hipertensión arterial (HTA). El control de la presión arterial (PA) representa una de las mayores prioridades para la prevención o progresión de la enfermedad renal así como para la disminución de la mortalidad cardiovascular⁵¹. Diversos estudios han demostrado que el control de la PA sistólica parece ser un factor importante en retardar la progresión de la enfermedad renal⁵².

Los diabéticos tipo 1 generalmente no presentan HTA antes del desarrollo de la proteinuria. En cambio, en los tipo 2 está presente entre un 20% a 30 %. La HTA se observa en el 50% de los pacientes para el momento en que se diagnostica la diabetes (tipo 1 o 2) y en casi el 100% en los pacientes que llegan al estadio 5 de la ERC⁵³.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son más efectivos que otros antihipertensivos en retardar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM1 que presentan HTA y macroalbuminuria. El

beneficio de utilizar los IECA en pacientes DM2 y HTA y macroalbuminuria no ha sido bien determinado, sin embargo pueden ser utilizados⁴⁰.

Los bloqueadores del receptor AT1 de angiotensina II (BRA) son más efectivos que otros antihipertensivos en el retardo de la progresión de la enfermedad renal, en pacientes con DM2 con microalbuminuria e hipertensión⁴⁰. En diabéticos tipo 1 con microalbuminuria e hipertensión no hay suficiente evidencias que demuestren la efectividad de los BRA en estos pacientes, sin embargo pueden ser indicados⁴⁰. La complejidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la comprobada efectividad de los IECA y de los BRA en su inhibición, estimuló la ejecución de una serie de investigaciones clínicas para verificar si la combinación de ambos medicamentos (bloqueo dual IECA+BRA) podría procurar una interrupción más completa de esta vía, ofreciendo así la posibilidad de obtener mejores

resultados clínicos. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que dicha estrategia tiene un efecto discreto en el descenso de la PA (3 a 5 mmHg vs monoterapia)^{54,55}.

La meta de la PA en pacientes diabéticos con ERC estadios 1 - 4 es de < 130/80 mmHg⁴⁰. En los pacientes con proteinuria mayor de 1 g/24horas y PA sistólica entre 110 y 129 mmHg está asociada a un menor riesgo de progresión de la ERC⁴⁰. Como se ha mencionado, la disminución en la PA conduciría a una mejor sobrevida renal y disminución en la mortalidad cardiovascular; aunque se ha comprobado la existencia de una “curva tipo J” con un incremento en la mortalidad cuando la presión sistólica es < 110 mmHg y/o diastólica < 70 mmHg⁵⁶.

c. Hiperglucemia. Numerosos estudios de observación han señalado que el control inapropiado de la glucemia predice el desarrollo de la microalbuminuria. Otras investigaciones han reportado que un estricto control de la glucemia podría reducir la pérdida de la función renal y disminuir la albuminuria. En este sentido, diversas evidencias indican que la hiperglucemia juega papel protagónico en el daño renal⁵⁷ ya que puede estimular a una serie de factores humorales como citoquinas y factores de crecimiento, entre las cuales se cuentan:

a. El factor transformador fibroblástico β (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGF- β), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento insulino similar (IGF), el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), y de los radicales libres de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), marcadores del estrés oxidativo.

b. Causar activación de la vías sorbitol-aldolasa reductasa, hexosamina, de la proteína quinasa C que estimula a su vez la síntesis de TGF- β , fibronectina y colágeno tipo IV.

c. Responsable del incremento de la actividad del SRAA y de los productos de glicosilación avanzada que inducen la síntesis de TGF- β .

d. La endotelina-1 se encuentra elevada con la hiperglucemia y esto aparentemente ocasiona expansión del mesangio y depósito de colágeno en el glomérulo de ratas diabéticas.

e. La hiperglucemia incrementa su expresión de megsin, un reciente miembro de la superfamilia inhibitoria de la serina proteasa, induciendo aumento del mesangio.

f. El receptor lecitina tipo 1 de lipoproteína de baja densidad oxidada está implicado en la lesión intersticial.

La consecuencia final de la producción o activación de todos estos elementos conllevaría a la formación de la esclerosis glomerular y del intersticio con el final deterioro de la función renal.

El nivel ideal de la HbA1c para evitar la lesión renal o la progresión de la nefropatía diabética es < 7,0%⁴⁰.

d. Dislipidemia. Los diabéticos tipo 1 generalmente presentan niveles de triglicéridos elevados con valores normales de LDL-C y HDL-C. Cuando el control de la glucemia es inadecuado la HDL-C puede descender, mientras que la LDL-C se eleva. En los diabéticos tipo 2 la HDL está reducida, los triglicéridos aumentados y LDL-C normal pero con mayor proporción de las partículas pequeñas y densas⁵⁸.

Esta alteración en las fracciones lipídicas deteriora la micro y macrovasculatura ocasionado un incremento de la lesión glomerular y de la fibrosis intersticial con el consecuente aumento en la progresión de la nefropatía diabética. De igual manera, puede originar lesión renal a través de la estimulación de TGF- β induciendo activación de fibroblastos y la fibrosis renal. La hipertrigliceridemia también favorece la movilización de monocitos, degradación del glicocalix y aumento en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular contribuyendo de esta forma a la progresión de la nefropatía diabética⁵⁹.

Con respecto al tratamiento de la hiperlipidemia se hacen las siguientes consideraciones^{40,60}:

- La atorvastatina y la simvastatina son metabolizadas en el hígado por lo que pueden utilizarse sin problemas en pacientes con una TFG baja.

- La pravastatina produce metabolitos activos que se acumulan y debe utilizarse con

precaución con TFG < 50 mL/min/m².

- La rosuvastatina se elimina en 90% por las heces y el 10% por la orina. Se ha demostrado acumulación cuando la TFG es < 50 mL/min/m², de modo que no debe emplearse a dosis >10 mg en estos casos.
- La ezetimiba no es necesaria ajustarla a la TFG.
- La dosis de fibrato debe reducirse a 1/3 en el estadio 2 de la ERC y en 2/3 para pacientes en estadios 3 y 4. No debe ser utilizada en el estadio 5.
- Evitar la combinación de estatina + fibrato por mayor riesgo de rabdomiólisis.
- El ácido micotímico está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

La cifra meta de LDL-C en pacientes con diabetes y ERC en estadios 1 - 4 deber ser < 100 mg/dL. Los pacientes con LDL-C >100 mg/dL deberían ser tratados con estatinas⁴⁰. En aquellos con mayor riesgo cardiovascular, la meta de LDL es < 70 mg/dL.

e. Tabaquismo. Es un factor contribuyente a la progresión de la pérdida de la función renal⁶¹. Además, su suspensión ayuda a disminuir el riesgo asociado para enfermedad cardiovascular y cáncer.

ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA ERC

Las limitaciones para su uso dependen,

principalmente, del estadio de la ERC y de la ruta de eliminación (Tabla 15)⁶². Existen algunas recomendaciones generales para la dosificación de insulina en pacientes con nefropatía diabética que presentan deterioro de la función renal:

- Con una TFG mayor de 50 mL/min/m² no se precisa ajuste de la dosis.
- Si la TFG 10-50 mL/min/m², amerita reducir la dosis en 25%.
- Reducir en un 50% de la dosis si la TFG es menor de 10 mL/min/m².

DIETA

La limitación en la ingesta de proteínas dependerá de la TFG⁶³:

- Con una TFG menor de 25 mL/min/m² se recomienda una restricción de 0,6-0,8 g de proteínas/kg de peso/día.
- Si la TFG está entre 25-50 mL/min/m² puede ser indicada una dieta con un contenido de proteínas entre 0,8 -1 g de proteínas/kg de peso/día.
- Con TFG mayor de 50 mL/min/m² no hay restricción de proteínas. El 30 % de las calorías deben ser grasas poliinsaturadas y 10% monoinsaturadas. Se recomienda reducir el consumo de sodio a 3 g/día.

Tabla 15. Antidiabéticos orales y limitaciones para su uso en la ERC⁶²

Biguanidas:	
Metformina	Contraindicada en pacientes con creatinina mayor de 1,5 mg/dL en hombres y de 1,4 mg/dL en mujeres debido a que puede inducir la producción de acidosis metabólica.
Sulfonilureas:	
Glibenclamida	Riesgo de hipoglucemia. Tiene potentes metabolitos por lo que la contraindican desde el estadio 3 de la ERC.
Glipizida	Puede utilizarse en los estadios 3 - 4 de la ERC.
Gliperidina	Bajo riesgo para hipoglucemia, pero algunos metabolitos pueden ocasionarla.
Metiglinidas:	
Repaglinida	Excreción independiente de la función renal. Repaglinida tiene bajo riesgo de hipoglucemia y puede ser utilizado en los estadios 3 - 4.
Nateglinida	Menos potente y sus metabolitos activos podrían incrementar el riesgo de hipoglucemia.
Inhibidores DPP-4:	
Vildagliptina	Se excretan predominantemente por la orina y no se recomiendan en pacientes con depuración de creatinina <60 mL/min/m ² o estadio 5 de la ERC.
Sitagliptina	
Saxagliptina	No requiere ajuste de dosis en ERC leve; reducir a 2,5 mg en casos de ERC moderada. No recomendada en pacientes con ERC severa o terminal.

NEFROPROTECCIÓN

La angiotensina II tiene un rol fundamental en la patogénesis y en la progresión de la nefropatía diabética por lo tanto la inhibición de la producción de esta hormona ha motivado el desarrollo de drogas que bloqueen su acción.

Con la administración de captopril se obtuvo la primera evidencia de la utilidad del bloqueo del SRAA en producir un retardo en la progresión del daño renal en pacientes diabéticos y en la disminución en la proteinuria⁶⁴. Otros estudios con diferentes IECA demostraron esta misma propiedad⁶⁵. Seguidamente, los BRA también revelaron que podían tener un efecto antiproteinurico con una mejoría en la sobrevida renal. El efecto del losartán en el estudio RENAAL y el de irbesartán en el estudio IDNT demostraron que los BRA vs placebo podían disminuir la duplicación del valor de creatinina y la mortalidad comparado con el grupo placebo en diabéticos tipo 2^{66,67}.

Strippoli y colaboradores en una revisión de la literatura sobre el uso de IECA y de los BRA, analizó la mortalidad y sobrevida renal en pacientes con nefropatía diabética demostrando que ambos medicamentos produjeron una disminución significativa (36%) del riesgo relativo en la reducción del punto final de la duplicación del valor de la creatinina y una reducción del 65% en la progresión de microalbuminuria a proteinuria⁶⁸. Además, los pacientes tratados con BRA presentaron 3,42 veces mayor posibilidad en la regresión de la microalbuminuria a normoalbuminuria. En otro meta análisis de Sarafidis y colaboradores se confirmaron los hallazgos anteriores⁶⁹.

Más recientemente, se han publicado una serie de estudios donde no ha se logrado confirmar el efecto antiproteinúrico tanto de los IECA como de los BRA:

- En diabéticos tipo 1 normotensos y normoalbuminúricos, la prescripción de losartán o enalapril no evitaban la progresión a microalbuminuria⁷⁰.
- El efecto de candesartán 32 mg/día fue estudiado durante 4,7 años en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin resultado positivo en la prevención de la microalbuminuria⁷¹.
- En otro estudio se demostró que la disminución

en la TFG fue mayor en pacientes tratados con telmisartán comparado con el grupo placebo⁷².

En cuanto al bloqueo dual (IECA+BRA), los resultados del análisis del subgrupo de 6.982 pacientes diabéticos participantes en el estudio ONTARGET, aleatorizados a recibir ramipril, telmisartan o ambos, después de 56 meses, la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en los tres grupos y la duplicación del valor de creatinina, la llegada a diálisis y la muerte fue superior en el grupo tratado con el bloqueo dual en comparación con los que recibieron únicamente telmisartan o ramipril⁷³.

En un meta análisis donde se revisó la utilidad del bloqueo dual se demostró que no hubo diferencia significativa entre la disminución de la proteinuria producida por el uso del IECA+BRA comparada con la obtenida por la monoterapia^{74,75}. Con el advenimiento y utilización de aliskiren, un inhibidor directo de renina, se ha demostrado disminución en microalbuminuria especialmente cuando se utiliza en combinación con BRA. Sin embargo, se necesitan mayores investigaciones para confirmar este resultado⁷⁶.

Recientemente, los resultados de un estudio realizado con aliskirén diseñado para investigar los efectos sobre morbilidad cardiovascular y renal cuando se añade a la terapia convencional (incluyendo IECA y un BRA) en pacientes con DM tipo 2, nefropatía y alto riesgo de eventos, fue recientemente suspendido, luego de 4 años de seguimiento, por ausencia de beneficio, además de presentarse una incidencia mayor de eventos adversos como ictus no fatales, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión. En consecuencia, no se justifica no emplear aliskirén, en pacientes con diabetes mellitus y/o nefropatía moderada y severa que están siendo tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA o un BRA como lo recomienda la Agencia Europea de Medicamentos⁷⁸.

Por lo antes expuesto y tomando en consideración los resultados de otros estudios clínicos, el bloqueo dual del SRAA a partir de la asociación de cualquiera de los inhibidores del SRAA no está justificado, siendo desfavorable la relación riesgo/beneficio.

En los actuales momentos, no existe evidencia

sólida que indique que la prescripción de los IECA y los BRA o su combinación puedan tener un efecto en la prevención o control de la nefropatía diabética. Sin embargo, debido a la importancia que tiene el SRAA en la fisiopatología de esta enfermedad, unido a otras intervenciones (control de presión arterial, glucemia, lípidos, obesidad, etc...) son la única alternativa válida para la intervención en la progresión de la enfermedad renal diabética.

CONCLUSIONES

La nefropatía diabética es una complicación crónica de la diabetes mellitus cuya prevalencia está creciendo de manera importante. Por lo tanto, es primordial el diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de la enfermedad renal para evitar su progresión hasta el estadio irreversible que conduciría a la diálisis o trasplante renal.

PUNTOS CLAVES EN LA PROTECCIÓN RENAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

- Control estricto de la glucemia manteniendo la HbA1c $\leq$ 7%.
- Control de la PA mediante uso de BRA y/o IECA, restricción de sal, mantener peso adecuado, realizar actividad física diaria, no fumar. La PA ideal establecida es 130/80 mmHg, en caso de albuminuria mayor de 1g en orina de 24 horas.

La cifra ideal de PA debe ser 120/75 mmHg.

- Al detectarse microalbuminuria o proteinuria, iniciar inmediatamente tratamiento con IECA o BRA.
- Mantener un nivel de LDL-C $<$ 100 mg/dL.
- Dieta: 0,8 g/Kg/día de proteínas.
- Evitar los medicamentos nefrotóxicos (medios de contraste radiográfico, aminoglucósidos, y antiinflamatorios no esteroideos, especialmente estos últimos si coexiste HTA⁷⁷).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloomgarden Z. Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:760-765.

2. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J* 2006;964:95- 100.
3. Bloomgarden Z. Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:1027-32.
4. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790-95.
5. Unger J; Cole E. Recognition and Management of Diabetic Neuropathy. *Prim Care Clin Office Pract* 2007;34: 887-913.
6. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31; Suppl 2:S255-S261.
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: an unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-1625.
8. Cabezas-Cerrato J. Neuropatía Diabética. IN: Gomis-Rovira-Feliu-Oyarzábal editores. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Madrid-Buenos Aires 2007. Editorial Panamericana. Páginas 603-617.
9. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guía Práctica en el Manejo de la Polineuropatía Diabética, NEUROALAD 2010. Rev Asociación Latinoamericana Diabetes. 2010;18; Suplemento 1. Disponible en <http://alad-latinoamerica.org/>
10. Guía Práctica en el Manejo del Pie Diabético GLEPED 2010 (en prensa).
11. Harati Y. Diabetic neuropathies. *Neurol Clin N Am* 2007;25:303-317.
12. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients with Diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
13. Zinegler D. Painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2009; 22; Suppl12: S414-S419.
14. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid. A two-years multicenter randomized double-blind placebo trial (ALADIN II). *Free Radic Res* 1999;31:171-179.
15. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale*

- Autonome Neuropathie. *Diabetes Care* 1997;20:369-73.
16. Cheer K, Shearman C, Jude E. Managing complication of the diabetic foot. *BMJ* 2009;339:1304-1308.
17. Wu S, Driver V, Wrobel J, Armstrong D. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:65-76.
18. Clayton W, Elasy T. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2009;27:52-58.
19. Castro G, Liceaga G, Arrioja A, Calleja JM, Espejel A et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex* 2009;25:481-526.
20. Cavanagh P, Liskpy B, Bradbury A, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725-1735.
21. Brem H, Sheehan P, Boulton A. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004;187(5A):1S-10S.
22. Martinez De Jesús FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9:74-83.
23. Armstrong D, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system; the contribution of depth, infection, ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-859.
24. Rabjohn L, Yamel D, Roberts K et al. Charcot Osteoarthopathy. *Podiatry Management*, 2006, November/December; 201-213.
25. Embil JM, Trepman E. Microbiology evaluation of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2006;42:63-65.
26. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D et al. Systematic review of methods to diagnoses infection in foot ulcers in diabetic. *Diabet Med* 2006;23:341-347.
27. Panuncialman J, Falanga V. The science of wound bed preparation. *Surg Clin N Am* 2009;89: 611-26.
28. European Wound Management Association (EWMA): Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización un enfoque integral. 2008, 1-17. Disponible en: www.gneaup.com.
29. Armstrong D, Lavery LA, Wu S, Boulton A: Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005;28:551-54.
30. Wu S, Jensen J, Weiber A, Robinson D, Armstrong D. Use of pressure offloading devices in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2008;31:2118-2119.
31. Boulton A, Armstrong DA, Alberts S, Frykberg R et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679- 1685.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. WESDR. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II .Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age and diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
33. Chew EY, Ferris FL. III Nonproliferative diabetic retinopathy. In: Ryan SJ,, Hinton DR , Schachat AP, Wilkinsom CP eds. *Retina*. 4th ed. Philadelphia; Elsevier/ Mosby; 2006: 1271-1284.
34. Wilkinson CP Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
35. Bonafonte S, García CH. Retinopatía Diabética. *Harcourt Brace de España*. 1ed. 1998:91-111.
36. Buabbud JC, Al-latayfeh MM, Sun JK. et al. Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. *Curr Diab Rep* 2010;10:264-69.
37. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F et al. A prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT study). *Ophthalmology* 2010;117:1078-1086.
38. Flynn HW Jr, Smiddy WE, eds .Diabetes and Ocular Disease: Past, Present, and Future Therapies. *Ophthalmology Monograph* 14. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2003.
39. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report* 3. *Ophthalmology* 1988;95:1307-1320.
40. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49, Supplement

- 2:S12-S154.
41. Registro Venezolano de Diálisis y Trasplante. Programa de Salud Renal. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2009.
42. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682-1683.
43. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Kroleski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-2293.
44. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-794.
45. Burton C, Harris KPG: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1996;27:765-775.
46. Welsh GI, Coward RJM. Podocyte, glucose and insulin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:379-384.
47. Brosius FC: New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:245-254.
48. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-232.
49. Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1330-1334.
50. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000;49:1399-1408.
51. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2120-2126.
52. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-1565.
53. Epstein M, Sowers J. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-410.
54. Doulton TW, He FJ, MacGregor FA. Systemic review of combined angiotensin- converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880-886.
55. Cohen DL, Townsend RR. Is there added value to adding ARB to ACE inhibitors in the management of CKD?. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1666-1668.
56. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end stage renal disease and death in chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:830-837.
57. Balakumar P, Arora MK, Reddy J, Anand-Srivastava MB. Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signalling mechanism. *Cardiovascular Pharmacol* 2009;54:129-38.
58. Davis SN. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis. *Clinical Cornerstone* 2008;9 (suppl 2):S17-S27.
59. Rutledge JC, Ng KF, Aung HH, Wilson QW. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:361-370.
60. Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1090-1099.
61. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008;21:180-189.
62. Zelmanovitz T, Gerchman F, Baltazar APS, Thomazelli FCS, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1:1-10.
63. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la nefropatía diabética. Documento de posición de ALAD, 2008.
64. Taguma Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes *N Engl J Med* 1985;313:1617-1620.
65. Bjorck S, Mulec H, Johnsen S, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339-343.
66. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G et al; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
67. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al Collaborative Study Group.

- Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
68. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Br Med J* 2004;329:828-838.
 69. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21:922-929.
 70. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
 71. Bilous R, Chaturvedi N, Sjölie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. Three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20.
 72. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al for the TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:1-10.
 73. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) Investigators: 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;372:547-53.
 74. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J: Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007;24:486-493.
 75. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G; Medscape. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:319-30.
 76. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
 77. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev* 2011;19:184-91.
 78. European Medicines Agency. Questions and answers on the review aliskiren-containing medicines Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. 16 february 2012. Disponible en: http://www.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/20/WC500122916.pdf