



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA

“COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES
MELLITUS: PREVALENCIA DE RETINOPATÍA Y NEFROPATÍA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ACUDEN A
LOS SERVICIOS DE HOSPITALIZACIÓN DEL HOSPITAL LUIS
VERNAZA DURANTE EL PERIODO FEBRERO – JULIO AÑO 2010”

AUTOR:
DR. JOSÉ DAVID SÁNCHEZ GILER

DIRECTOR:
DR. MANUEL NAVARRO CHÁVEZ

GUAYAQUIL – ECUADOR

2011

AGRADECIMIENTO:

Esta obra, se ha concluido gracias al valioso aporte de muchas personas que directa e indirectamente influyeron en ella; entre ellos el Dr. Manuel Navarro, tutor y guía de este proyecto; Dra. María Vanegas jefa del Departamento de Endocrinología; al Dr. Alfonso Tafur, Coordinador del Postgrado; al Hospital Luis Vernaza, su directiva y personal médico, enfermería y demás colaboradores que influyeron positivamente en mi formación de especialista; La UCSG con sus enseñanzas hacia mi durante mis tres años de estudios de Postgrado; los pacientes que voluntariamente aceptaron ser parte del estudio; y sobre todo Dios, ya que gracias a su voluntad pudimos realizar este estudio.

DEDICATORIA

A mi padre, guía y ejemplo de mi vida.

A mi madre, por su corazón y entrega a la familia

A mis hermanas, cuñados y sobrinos, ejemplos de unidad familiar

A mi esposa, compañera de mi vida.

A mi hijo; David.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Resumen	1
1. Introducción	3
1.1. Planteamiento del problema	5
1.2. Justificación	7
1.3. Objetivos	8
1.3.1. Objetivo General	8
1.3.2. Objetivos Específicos	8
2. Marco Teórico	9
2.1. Diabetes Mellitus	9
2.1.1. Definición y Clasificación	9
2.1.2. Complicaciones de la DM	13
2.2. Retinopatía Diabética	13
2.2.1 Patogénesis	13
2.2.2. Epidemiología	15
2.2.3. Clasificación	16
2.2.4. Técnicas Diagnósticas	19
2.2.5. Tratamiento	21
2.3. Nefropatía diabética	22
2.3.1. Historia natural y cambios histológicos	22
2.3.2. Manifestaciones clínicas y abordaje inicial	25

2.3.3. Implicaciones clínicas y terapéuticas	31
2.3.4. Pronóstico	39
2.3.5. Manejo de la Nefropatía Diabética	39
3. Hipótesis	42
4. Materiales y Métodos	42
4.1. Localización	42
4.2. Recursos	42
4.2.1. Recursos Humanos	42
4.2.2. Recursos Materiales	42
4.3. Tamaño del Universo	43
4.4. Tamaño de la Muestra	43
4.5. Diseño de la Investigación	43
4.6. Tipo de investigación	44
4.7. Técnica de análisis de datos	44
4.8. Manejo de la Investigación	44
4.9. Criterios de inclusión	44
4.10. Criterios de exclusión	45
4.11. Aspectos éticos y legales	45
4.12. Operacionalización de las Variables	45
5. Resultados y Discusión	50
6. Conclusiones y Recomendaciones	57
7. Anexos	59
8. Bibliografía	60

RESUMEN

Problema: La *Diabetes Mellitus* (DM) es una de las patologías que genera mayor discapacidad y mortalidad, especialmente en el adulto y adulto mayor, ocupando gran parte de los recursos sanitarios en todos los países, tanto en tratamientos cuanto costos indirectos como son la deserción laboral, el convertir a la persona en carga familiar, etc.

Objetivos: Determinar la *prevalencia* de dos de las principales complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus como son la *Retinopatía* y la *Nefropatía*.

Metodología: Estudio con un diseño observacional, no experimental, analítico, con enfoque cuantitativo y de *corte transversal*. Los datos serán ingresados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados mediante estadística simple e inferencial.

Resultados: La prevalencia de retinopatía en nuestra muestra, fue de 83%, con un promedio de 12 *años de evolución* de su enfermedad de base. En cuanto a la prevalencia de nefropatía diabética en el presente trabajo, ésta se ubica en el 75%; con un promedio de edad de 60 años, y un promedio de 12 años de evolución de su D.M.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Retinopatía Diabética, Nefropatía Diabética, Prevalencia.

SUMMARY

Problem: Diabetes Mellitus (DM) is one of the pathologies that generate more disability and mortality, especially in adult and elderly, occupying most of the health resources in all countries, both in terms of treatment and indirect cost are desertion labor, making the person in family burden, and so on.

Objectives: Determine the prevalence of two of the main chronic complications of diabetes mellitus such as retinopathy and nephropathy.

Methodology: an observational design, not experimental, analytical, quantitative approach and cross section. The data will be entered into a database and analyzed using Microsoft Excel and simple inferential statistics.

Results: The prevalence of retinopathy in our sample was 83%, averaging 12 years of evolution of their underlying disease. As the prevalence of diabetic nephropathy in the present work, it stands at 75% with an average age of 60 years and average of 12 years of evolution.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Diabetic Nephropathy, Prevalence.

1. INTRODUCCION

El propósito de esta investigación es el de obtener datos estadísticos de nuestra Unidad hospitalaria Docente que sirvan como base para futuras investigaciones acerca de esta enfermedad tan endémica y que provoca tantas morbilidades y discapacidades.

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las patologías que genera mayor discapacidad y mortalidad, especialmente en el adulto y adulto mayor, ocupando gran parte de los recursos sanitarios en todos los países.¹

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es posiblemente la pandemia más importante que el mundo tendrá que enfrentar en este siglo, por el incremento de la frecuencia, las discapacidades, las muertes y los costos de tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones. Es un problema de salud creciente y costoso, donde están involucrados factores genéticos, ambientales y sociales. La alta prevalencia actual de DM, en especial de DM2, se verá incrementada en los próximos años de 194 millones en el 2003 a 333 millones en el año 2025 ², sobretodo en el Sudeste Asiático y en América Latina y el Caribe³.

En España, en los Centros de Salud de Torrejoncillo (Cáceres) y Badajoz se observa una prevalencia de RD del 23,4 y 29,8% respectivamente, en trabajos realizados en 242 y 762 pacientes diabéticos, de los que el 95,3% y 93,4% fueron clasificados como diabéticos tipo 2. ^{4 5}

En México, en la ciudad de Guanajuato se desarrolló un estudio en 100 individuos diabéticos tipo 2, en los que se encontró una prevalencia de RD del 35,38%, de los cuales el 95,6% pertenecía al tipo de RDNP; además se observó un porcentaje de incidencia del 71,4% esto es, pacientes que nunca habían sido diagnosticados con RD. ⁶

En el Hospital Docente Salvador B. Gautier en República Dominicana se realizó un trabajo en 33 pacientes diabéticos, de los que 32 fueron clasificados como diabéticos tipo 2. En ellos, se observó un 87,87% de prevalencia de RD, con 41,3% del tipo de RDNP y 58,62% de la RDP. En Chile, en la guía clínica utilizada en los centros de salud, se expresa que la prevalencia de RD en este país oscila entre 23,6-35,5% entre los diabéticos.

En el Instituto Nacional de Oftalmología, en Lima Perú, se reporta un trabajo con 97 pacientes diabéticos tipo 2, en los que se encontró una prevalencia de RD de 58,8%, con predominancia de RDP con 59,6%. ⁷

En esta investigación se utilizará el método científico, realizándose test tipo encuesta en los que se obtendrá información acerca de los hábitos del paciente, tiempo de evolución de enfermedad y demás variables necesarias para obtener una valoración integral del paciente diabético, con lo cual se espera obtener información veraz y completa de parte de nuestros pacientes, y así poder realizar un tamizaje de la situación actual de los mismos y buscar los mecanismos para mejorar la calidad de vida de nuestra población diabética.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus es una enfermedad con alta prevalencia, de la cual se estima el 50% de pacientes desconocen tenerla, y, aun no siendo diabético el paciente, el hecho de tener insulinoresistencia y alteraciones metabólicas de larga evolución ocasionará en el mismo lesión en órganos blanco, sean estos ojos, riñón, nervios, etc.

Se han realizado estudios en distintas localidades, en los cuales se ha demostrado que el médico, sea este general o internista pospone o no considera necesario el examen de fondo de ojo dentro de la valoración integral del paciente diabético siendo en las guías de manejo del mismo un examen que debe ser realizado al momento del diagnóstico de la enfermedad y periódicamente como control; igual situación sucede con la valoración de la función renal, en la cual el médico se conforma con valores aislados de urea y creatinina sin realizarse pruebas de proteinuria y depuración de creatinina en 24h.

Existen factores personales que permiten el desarrollo de la enfermedad, como edad mayor, menor actividad física y más aún la obesidad, estimulan la expresión de la DM en sujetos con propensión genética. El nivel y el tiempo de duración de la obesidad, el cociente cintura-cadera, los malos hábitos alimenticios y la menor actividad física permiten prolongar y perennizar la DM, y es lo que conlleva a valores de hiperglicemia crónicos

que son en síntesis los que permiten el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM, entre las que se encuentra la patología retiniana y renal.

Mundialmente tenemos estadísticas acerca de la prevalencia de cada una de las complicaciones crónicas de la DM, pero *¿conocemos dichos valores en nuestra población?, ó, al menos en nuestro centro hospitalario?, Será significativamente mayor la prevalencia de retinopatía y nefropatía en los pacientes diabéticos tipo 2 con un tiempo de evolución mayor a 10 años, que en los pacientes con evolución menor a 10 años?, Es relevante estadísticamente la relación entre DM y otras variables como el control periódico del paciente, los malos hábitos alimenticios, las comorbilidades? Son tan altos los valores de prevalencia de estas complicaciones en nuestros pacientes en relación a la literatura mundial?*

Son tantas las interrogantes que podemos hacernos en relación a esta apasionante pero terrible enfermedad, en la que día a día el médico busca aprender más de la misma para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, la posibilidad de comenzar a integrar planes de detección temprana que permitan un diagnóstico precoz en estadíos iniciales, motivan el presente estudio. De esta forma los pacientes podrían controlar sus trastornos metabólicos causados por la diabetes mellitus, y no permitir su avance ni el deterioro de tejidos vitales para su desarrollo individual.

1.2. JUSTIFICACION

El presente estudio se realizará en pacientes que padezcan diabetes mellitus tipo 2, de cualquier tiempo de evolución, de ambos sexos, que acuden a los servicios de Hospitalización del Hospital Luis Vernaza durante el periodo Febrero-Julio 2010.

Podemos decir que es **conveniente** realizarlo debido a que servirá como estímulo a futuras investigaciones de Retinopatía, Nefropatía y otras complicaciones crónicas que no han sido consideradas en este estudio, evidenciándose su alta prevalencia y su gran importancia de conocer las estadísticas de las mismas, como ejemplo se puede citar la complicación macrovascular de pié diabético que ocasiona mutilaciones de las extremidades de nuestro paciente, disminuyendo su calidad de vida.

La **relevancia social** del estudio radica en que nos permitirá conocer a fondo estos daños causados por la hiperglicemia, así como la prevalencia que existe de dichas alteraciones a nivel retiniano y renal. Esta evaluación tiene una importancia fundamental porque nos permitirá dejar análisis estadísticos bajo los cuales se podrán hacer seguimientos respecto a la aplicación de nuevas formas terapéuticas y el enfoque de esta enfermedad.

La **implicación práctica** del estudio será la aplicación de protocolos y guías para la valoración integral periódica del paciente diabético; la **implicación teórica** de este estudio será el enriquecimiento de nuestra estadística local como Unidad hospitalaria docente.

Podemos decir que nuestro estudio es **viable** desde el punto de vista de infraestructura y de recurso humano capacitado, además de la gran afluencia de pacientes diabéticos que acuden a l mismo, siendo un hospital de referencia local, regional e incluso nacional.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la prevalencia de retinopatía y nefropatía en los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a los servicios de hospitalización del hospital “Luis Vernaza”, durante el período Febrero a Marzo del 2010.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer el tipo de Retinopatía diabética más frecuente en los pacientes seleccionados y su distribución en relación al tiempo de evolución de la enfermedad principal, edad, sexo, hipertensión arterial y control metabólico.
2. Establecer el estadio de nefropatía diabética en la que se encuentran los pacientes del estudio

2 MARCO TEÓRICO

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a lesiones, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.⁸

El Comité de Expertos ha considerado cuidadosamente los datos y los fundamentos que fueron aceptados en 1979, así como los hallazgos de la investigación de los últimos 18 años, proponiendo algunos cambios al esquema de clasificación del NDDG/WHO.

Las principales características de estos cambios son:

Se eliminan los términos diabetes mellitus insulino-dependiente y diabetes mellitus no insulino dependiente, con sus correspondientes acrónimos, DMID y DMNID. Estos términos son confusos y frecuentemente han hecho que el

paciente se clasifique por el tratamiento y no por la etiología. Se mantienen los términos **diabetes tipo 1** y **diabetes tipo 2**, con números arábigos en lugar de números romanos. Se recomienda la adopción de los números arábigos por el número romano II puede ser confundido por el público en general con el número 11. La clase o forma de diabetes llamada diabetes tipo 1 se refiere, en la mayor parte de los casos, a la diabetes resultante de la destrucción de las células B de los islotes pancreáticos y que es propensa a la cetoacidosis. Esta forma incluye casos que pueden ser debidos a procesos autoinmunológicos y otros procesos desconocidos. No incluye aquellos casos en los que la destrucción o fallo de las células B se debe a causas no inmunológicas (por ejemplo, fibrosis quística). Aunque la mayor parte de los casos de diabetes tipo 1 se caracterizan por la presencia de anticuerpos a las células de los islotes, GAD, IA-2 o insulina que identifican al proceso autoinmune que origina la destrucción de las células B, en algunos sujetos no hay evidencia de autoinmunidad. Estos casos se clasifican dentro de la **diabetes de tipo 1 idiopática**. La clase o forma denominada diabetes tipo 2 incluye la forma más prevalente de diabetes. Este tipo de diabetes resulta de una resistencia a la insulina unida a un proceso secretor defectuoso.

Las características de la diabetes por malnutrición han sido recientemente revisadas en un congreso internacional. Aunque parece ser que la malnutrición puede influir la expresión de otros tipos de diabetes, la evidencia

de que la diabetes puede ser producida por una deficiencia en proteínas no es convincente. Por lo tanto, la clase denominada diabetes mellitus por malnutrición ha sido eliminada. La pancreopatía fibrocalculosa (antes clasificada como un subtipo de la diabetes mellitus por malnutrición) ha sido reclasificada como una enfermedad del páncreas exócrino. La condición conocida con tolerancia alterada a la glucosa o **intolerancia a la glucosa** (IGT) ha sido retenida. La condición intermedia de la glucosa en ayunas se **denomina intolerancia a la glucosa en ayunas**. La clase denominada **diabetes mellitus gestacional** (DMG) se retiene tal y como fue definida por la OMS y el NDDG. Actualmente se recomienda un screening selectivo para la intolerancia a la glucosa durante la gestación en lugar de un screening universal.

El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, dependiendo de la extensión del proceso subyacente. Un proceso patológico puede estar presente, pero puede no haber progresado lo suficiente como para causar hiperglucemia. El mismo proceso puede ocasionar intolerancia a la glucosa o intolerancia a la glucosa en ayunas sin que se cumplan todos los criterios para el diagnóstico de diabetes. En algunos individuos con diabetes, se puede conseguir un control glucémico adecuado con reducción de peso, ejercicio y/o agentes hipoglucemiantes orales. Estos individuos no requerirán, por tanto, insulina. Otros individuos, que poseen una secreción

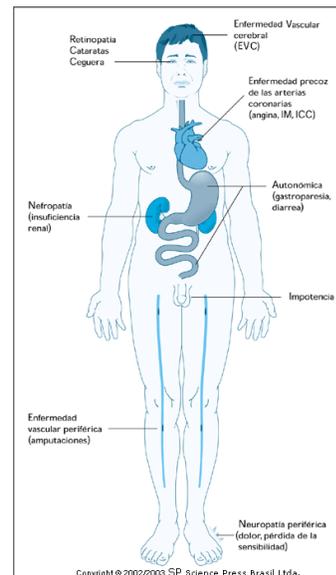
residual de insulina pero que requieren de insulina exógena para un control glucémico adecuado, pueden sobrevivir sin insulina. En cambio, aquellos sujetos en que se haya producido una extensa destrucción de las células B requieren insulina exógena para su supervivencia. La severidad de la anomalía metabólica puede progresar, regresar o mantenerse estacionaria. Así, el grado de hiperglucemia refleja la severidad del proceso metabólico subyacente y su tratamiento más que la naturaleza del proceso en sí mismo.⁹

La asignación de un tipo de diabetes a un individuo depende, a menudo, de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico y muchos sujetos no se ajustan perfectamente a una u otra clase. Por ejemplo, una persona con DMG puede continuar mostrando hiperglucemia después del parto y será diagnosticada como con diabetes tipo 1. Por el contrario, una persona con diabetes debido a un tratamiento con grandes dosis de esteroides, puede volverse normoglucémica cuando los glucocorticoides son discontinuados, pero puede desarrollar diabetes años más tarde después de varios episodios de pancreatitis. Otro ejemplo podría ser el de un paciente bajo tiazidas que desarrolla diabetes años más tarde. Dado que las tiazidas raras veces ocasionan hiperglucemia por sí mismas, dicho paciente podría ser definido como un sujeto con probable diabetes de tipo 2 exacerbada por el diurético. De esta forma, tanto para el paciente como para el médico, es menos

importante definir el tipo particular de diabetes que el comprender cual es la patogénesis del proceso subyacente que ha conducido a la hiperglucemia y que definir el tratamiento más adecuado.

2.1.2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Entre las complicaciones de la diabetes tenemos que diferenciar las agudas que son: la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar; y las complicaciones tardías que son las oculares (cataratas, retinopatía y glaucoma), nefropatía diabética, gangrena de los pies, neuropatía, complicaciones de piel y mucosas como las infecciones por *Cándida*, atrofia y la necrobiosis lipóidica diabética.



2.2. RETINOPATIA DIABETICA

2.2.1. PATOGÉNESIS

Los mecanismos patogénicos podemos agruparlos en cambios bioquímicos, fisiológicos, hematológicos, endocrinológicos y anatómicos. ¹⁰

Los **cambios bioquímicos**, que son los primeros en ocurrir, siendo la formación de polioles y la glicación no enzimática de las proteínas. La

formación de polioles produce sobrecarga de sorbitol dentro de la célula, aumentando la presión osmótica lo cual causa edema celular, disminución del mioinositol, disminución de la actividad de la protein quinasa C y de la ATPasa NA-K; provocando alteración de la permeabilidad y balance electrolítico con aumento de la hipoxia tisular; los inhibidores de la Aldosa reductasa teóricamente podrían evitar el exceso de sorbitol y prevenir la RD. La glicación no enzimática de las proteínas; es irreversible y provoca desnaturalización de las proteínas ocasionando cambios funcionales, inmunológicos y estructurales intra y extracelulares; la presunción de que intervienen en la RD ha estimulado estudios con inhibidores de la glicación entre los que figuran las aminoguanidinas y como método de valoración de se encuentra la hemoglobina glicosilada que valora las últimas seis semanas de control metabólico.¹¹

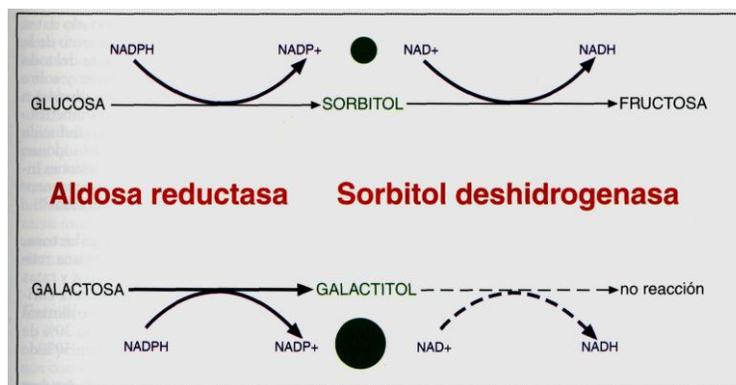


Figura 1: Cambios bioquímicos.

Entre los cambios **fisiológicos**, tenemos la pérdida de la autorregulación, la disminución de la velocidad sanguínea, vasodilatación compensatoria, aumento de la permeabilidad vascular y la pérdida de la elasticidad de la pared arteriolar.

Los cambios **hematológicos** son el aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación eritrocitaria y la disminución de la deformidad eritrocitaria.

En los **endocrinológicos** se pueden observar aumento de factores de crecimiento como la hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, angiotensina II, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor transformador del crecimiento, PGE, adenosina, nicotinamida, heparina, ceruloplasmina, etc. que estimulan la angiogénesis, factor clave de la RD Proliferativa. Finalmente entre los cambios anatómicos tenemos las alteraciones de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos y anomalías de las células endoteliales.¹²

2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes es la segunda causa de ceguera legal en USA, y la principal causa de ceguera en personas de 25 a 74 años de edad; y, el riesgo de ceguera en diabéticos es 25 veces superior al resto de la población.¹³

Entre los factores de riesgo *generales* para la RD tenemos la raza, sugiriendo que los negros pudieran tener retinopatías más severas; genéticos(HLA-DR4/0 , 3/0 y XX); mayor edad; sexo masculino; mayor tiempo de evolución de la diabetes; diabetes juvenil; tratamiento con insulina lo cual no significa que sea efecto de la insulina sino que son diabetes más severas; mal control metabólico; HTA; presencia de enfermedad renal y proteinuria; pubertad; embarazo; tabaco; lípidos; tipo de dieta; disminución del magnesio sérico; anemia ferropénica; alcoholismo; hipercolesterolemia; nivel educacional u ocupacional y actividad física.¹⁴

Entre los factores oculares tenemos el glaucoma del cual se piensa que protege de la retinopatía, probablemente por disminución del consumo de oxígeno como consecuencia de la degeneración de las células ganglionares, sin embargo la diabetes es un factor de riesgo para glaucoma. La miopía alta protege la retina de los diabéticos de la proliferación, se especulan mecanismos como la elongación del ojo, deformación del polo posterior y por disminución del pulso y flujo sanguíneo.¹⁵

2.2.3. CLASIFICACIÓN

Se han propuesto muchas clasificaciones, pero se considera que la mejor es la escala de severidad del ETDRS basada en resultados estadísticos de 5 años de observación el curso natural de la RD, la cual ha sido modificada con fines prácticos así:

A. No Retinopatía Diabética

B. Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)

1. Leve (ligera)
2. Moderada
3. Severa
4. Muy severa

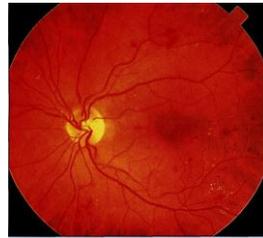


Figura 2: Retinopatía Diabética no proliferativa moderada con microaneurismas y hemorragias retinales.

C. Retinopatía Diabética Proliferativa.

1. Sin características de alto riesgo (sin CAR)
2. Con características de alto riesgo (con CAR)
3. Avanzada (Estadíos finales)



Figura 3: RD Proliferativa. Neovascularización papilar muy severa que ocupa la papila y se extiende por fuera de la misma

Las lesiones básicas de la RD no son específicas pero sí lo es la distribución de las mismas y el curso natural de la enfermedad. En la RDNP, los cambios patológicos progresan lentamente aunque en ocasiones lo hace de forma muy rápida. La pérdida visual es rara si no desarrollan maculopatía. Entre las manifestaciones más comunes tenemos: microaneurismas, hemorragias intraretinales, exudados duros y blandos, anomalías en la zona avascular foveal y edema macular. La presencia de anomalías microvasculares intraretinales, arrosamiento venoso y múltiples hemorragias puntiformes, se consideran ahora signos de RDNP moderada o severa; hallazgos que antes se denominaban RD preproliferativa, sugieren la progresión a retinopatía proliferativa. La RDP se caracteriza por la aparición de neovascularización en el disco óptico o en otras partes de la retina, hemorragias preretinales o vítreas, proliferación fibrosa y desprendimientos de retina por tracción.

El edema macular, es un acumulo de fluido en la mácula a partir de microaneurismas, capilares o del epitelio pigmentario de la retina anormalmente hiperpermeables; la retina edematosa suele ser de color blanco grisáceo, engrosada o nubosa. El edema macular puede aparecer en cualquier estadio de la RD pero es más frecuente en los niveles más severos. La presencia, el grado, la extensión y localización del engrosamiento retinal y los exudados duros son la base para distinguir entre edema macular y edema macular clínicamente significativo en todas sus formas de presentación clínica. El diagnóstico debe basarse en el examen clínico sin tomar en cuenta la agudeza visual ni los hallazgos angiográficos.

16

2.2.4. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Se cuenta actualmente con varios métodos de exploración complementaria, entre los cuales debemos mencionar la valoración visual funcional, la oftalmoscópica, la fotográfica, la angiografía fluoresceínica, la ultrasonografía, las pruebas psicofísicas, electrofísicas y la fluorometría.

En la valoración visual **funcional**, tenemos que valorar la agudeza visual, percepción y proyección, fenómenos entópticos, campo azul, discriminación del color, varilla de Maddox y discriminación de dos puntos.

En la **oftalmoscopia** tenemos la *directa*, que es fácil de utilizar y disponible para todo médico, dando una imagen real pero pueden pasar desapercibidos detalles fundamentales en la periferia retinal y tiene escasa capacidad de penetración en medios opacos. La *indirecta* que nos amplía unos 8DP la zona observada permite valorar toda la retina incluida la extrema periferia y la pars plana además de permitir la exploración binocular estereoscópica, tiene buena penetración en medios opacos siendo sus inconvenientes dar una imagen invertida y requerir bastante entrenamiento por lo cual es casi limitada a los especialistas en oftalmología; y la *biomicroscopia* la cual permite un conocimiento adecuado y en relieve de las diversas estructuras oculares, utilizando lentes de contacto o de no contacto.

La valoración **fotográfica** del fondo de ojo es una gran ayuda clínica y permite la documentación de las enfermedades oculares, pudiendo obtenerse imágenes planas y/o estereoscópicas.



La **angiografía fluoresceínica** consiste en inyectar un contraste intravenoso para obtener fotografías seriadas donde podremos observar la distinta fluorescencia de las estructuras oculares y el cambio de las mismas con el paso del tiempo. La ultrasonografía es muy útil en ojos con opacidades de sus medios, sean por cataratas o hemorragias vítreas. Entre los **tests**

funcionales tenemos la electroretinografía y los potenciales evocados visuales y finalmente los **tests psicofísicos** donde figuran la visión de color, sensibilidad al contraste y el campo visual. ¹⁷

2.2.5. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la RD es aún limitado y es motivo de controversias, pues pueden retrasar o mejorar las complicaciones pero no pueden prevenir las mismas, añadiendo el hecho que tienen efectos secundarios.

Históricamente debemos recordar el descubrimiento de la insulina en 1921 por Banting y Best, pero recién en 1940 se la utilizó popularmente; pasando por la ablación pituitaria en los años 50 actualmente en desuso; y, actualmente con la fotocoagulación y cirugía de vitreo.

Médicamente hablando sigue siendo el mejor tratamiento el control metabólico estricto, con antidiabéticos orales, dieta e insulina, además del control de la presión arterial; y, como alternativas al tratamiento de las complicaciones retinales se pueden mencionar los inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la glicación, antiagregantes plaquetarios, vitaminas, vasodilatadores, protectores capilares, antagonistas del calcio, etc. los cuales aún no han probado su efectividad.

Los tratamientos especializados actualmente usados son la fotocoagulación láser y la cirugía de vítreo, con buenos resultados avalados por varios estudios clínicos importantes.¹⁸

2.3. NEFROPATÍA DIABÉTICA.

La nefropatía diabética (ND) es una de las más severas complicaciones de la enfermedad, entendiéndose como tal la afección renal en el paciente diagnosticado de DM, con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Se acompañará muy frecuentemente de hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es un criterio de diagnóstico de ND, pero su ausencia no excluye la existencia de ND, especialmente en el caso de la DM 2.

2.3.1. HISTORIA NATURAL Y CAMBIOS HISTOLÓGICOS.

En el inicio de la diabetes no existen alteraciones morfológicas renales significativas, excepto aumento de tamaño renal y glomerular. Uno o dos años más tarde comienzan a ser patentes los cambios relativos al engrosamiento de la membrana basal. La edad y duración de la diabetes se correlacionan con el desarrollo de nefropatía. La incidencia máxima de nefropatía se observa a partir de los 10 a 14 años del diagnóstico de la diabetes. El inicio de nefropatía por encima de los 30 años de evolución de la

diabetes es muy raro. Cuanto mayor es el paciente, menor suele ser el período evolutivo para llegar a la nefropatía.

En los pacientes que desarrollan una nefropatía avanzada se describen clásicamente cuatro tipos de lesiones glomerulares: glomeruloesclerosis nodular, originariamente descrita por Kimmesltiel y Wilson, glomeruloesclerosis difusa, más frecuente y acompañando habitualmente a la forma nodular-, gota capsular, excrecencia de material eosinófilo localizado en la vertiente parietal de la cápsula de Bowman, entre la membrana basal y la célula epitelial- y depósitos extracapilares de fibrina, o 'fibrin-cap'.

Junto a las lesiones glomerulares aparecen afectación vascular, hialinosis de la arteriola aferente y eferente, y lesiones tubulointersticiales, predominando la fibrosis intersticial. Pueden detectarse depósitos de IgG y albúmina. Esos cambios estructurales se correlacionarán con trastornos de la funcional renal.

Aunque en los pacientes con DM2 que presentan microalbuminuria o proteinuria establecida pueden detectarse lesiones clásicas de nefropatía tipo Kimmelstiel Wilson, un elevado porcentaje de ellos presenta lesiones vasculares inespecíficas y lesiones intersticiales con mínima afectación glomerular o, incluso, sin ella.

El patrón de afectación histológica del diabético tipo 2 puede corresponder a lesiones típicas de diabetes o bien a lesiones tubulointersticiales, con o sin hialinosis arteriolar, o esclerosis glomerular global¹⁹.

Ruggenti y cols establecen tres categorías evolutivas:

Clase I: lesiones histológicas de glomerulopatía diabética típica.

Clase II: lesiones predominantes de nefroangioesclerosis.

Clase III: lesiones glomerulares diferentes de la diabetes.^{20,21}

Las diferencias respecto a la evolución de las lesiones morfológicas y sus correlaciones funcionales con la diabetes tipo 1 podrían ser:

Estadio 1. En el inicio de la diabetes en el paciente tipo 2, los cambios hemodinámicos de vasodilatación e hiperfiltración glomerular no siempre están presentes.

Estadio 2. Lesión renal sin signos clínicos. Ruggenti y cols señalan seis patrones histológicos diferentes que varían desde ausencia de cambios o mínimos cambios objetivables, hasta lesiones típicas de glomerulopatía diabética, pasando por lesiones predominantemente vasculares con cambios tubulointersticiales mínimos, lesiones inespecíficas asociadas a la edad,

lesiones de glomeruloesclerosis incipiente, o ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina.

Estadio 3. Nefropatía incipiente. La microalbuminuria puede estar presente desde el inicio o desde el diagnóstico de la enfermedad.

Estadio 4. Nefropatía manifiesta. Funcionalmente disminuye la fracción de filtración e histológicamente coincide con la esclerosis nodular o difusa. La proteinuria es igual o superior a 300 mg/día.

Estadio 5. Insuficiencia renal. La esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular se acompañan de marcado descenso del FG.^{22,23}

2.3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ABORDAJE INICIAL.

Cuatro aspectos fundamentales han de ser evaluados en el paciente diabético con ND establecida.²⁴

1). La progresión de la nefropatía en el diabético puede ser infravalorada si nos atenemos sólo al aclaramiento de creatinina, que puede subestimar el grado de insuficiencia renal. El cálculo del FG debe hacerse por medios isotópicos o aplicando fórmulas adecuadas, Corkroft, MDRD, Levin.

2) En el paciente diabético son mayores los factores de riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA, FRA) que en el no diabético, en relación con nefrotoxicidad por contrastes yodados o por el tratamiento con

antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglucósidos, diuréticos distales o los mismos inhibidores del ECA o antagonistas de la angiotensina (ARA II) en momentos determinados de la evolución de la nefropatía.

3) Detección de otras nefropatías no diabéticas. Debemos descartar una nefropatía glomerular de origen no diabético ante la persistencia de microhematuria, proteinuria acelerada o ausencia de retinopatía diabética en exámenes repetidos de fondo de ojo. Además en el diabético hemos de descartar la producción de embolismos de colesterol, la necrosis papilar, infecciones urinarias, que incrementan la proteinuria, o pielonefritis aguda, prostatitis, abscesos prostáticos y/o renales, sepsis de otro origen, todas ellas potenciales causas de deterioro de la función renal.

4) Valoración de la micro y macroangiopatía diabética:

A) Retinopatía. Suele existir paralelismo entre la evolución de la ND y de la retinopatía diabética. La existencia de maculopatía diabética, glaucoma o cataratas, o la necesidad de fotocoagulación, obliga a vigilar un mínimo de dos veces al año la evolución oftalmológica de nuestros pacientes, para intentar frenar la evolución hacia la amaurosis.

B) Cardiopatía y vasculopatía. La complicación vascular más frecuente del diabético es la cardiopatía isquémica. La enfermedad de las arterias coronarias es siete veces más frecuente en el diabético que en el no diabético. No es infrecuente la producción de infarto silentes, infarto no Q o de arritmias y muerte súbita por esta causa. La insuficiencia cardíaca es más frecuente, estando relacionada con hipertrofia ventricular y disfunción diastólica y obligando en ocasiones a adelantar el inicio de diálisis con respecto a los pacientes no diabéticos. La exploración mediante talio de esfuerzo puede aportar información del estado coronario del paciente, antes de recurrir a la angiografía o coronariografía, para evitar la nefrotoxicidad del contraste.²⁵

C) Neuropatía sensitivo-motora. Es conveniente la práctica de electromiografías para evaluar la intensidad de la neuropatía. Dicha exploración puede ser útil para decidir cuál es la mejor extremidad en orden a practicar una posible fístula arteriovenosa para la hemodiálisis.

La diabetes tipo II, también llamada del adulto o con resistencia a la insulina, se caracteriza por un comienzo insidioso después de los 40 años, una asociación con la obesidad, y al menos inicialmente, no se requiere insulina para su control. Esta es, con mucho, la forma más común de diabetes,

llegando a ser casi el 90% de todos los casos. Sin embargo, estos pacientes desarrollan nefropatía menos frecuentemente.

Aunque los datos varían dependiendo del país y del grupo étnico y social, entre el 7 y 25% de estos enfermos desarrollan nefropatía. Debido a su mayor prevalencia, la gran mayoría de enfermos diabéticos en tratamiento por fracaso renal son los del tipo 2.

Aunque datos recientes parecen demostrar que hay grandes similitudes en la nefropatía diabética en enfermos con ambos tipos de diabetes, el progreso de la enfermedad renal se ha estudiado mejor en los enfermos de diabetes del tipo 1.

Paradójicamente, la anomalía se inicia con un largo período de 8 a 12 años caracterizado por hiperfunción e hipertrofia renal. Aunque estos cambios parezcan positivos, realmente indican un trastorno funcional que últimamente conduce a la lesión renal progresiva.

Este período se continúa con otro de unos 4 a 8 años en el cual la función renal desciende a niveles normales, hay un aumento en la excreción de albúmina en la orina, llamada microalbuminuria por su pequeña cantidad (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$), la hipertensión arterial aparece por primera vez.

En esta fase, estudios morfológicos cuantitativos de biopsias renales ya demuestran cambios glomerulares de esclerosis incipiente. Finalmente, se ha demostrado que entre los 15 y los 28 años después del diagnóstico inicial de la enfermedad, aparecen abundante proteinuria y síndrome nefrótico, seguidos de cerca por un rápido descenso en la función renal y fracaso renal terminal con uremia.

El paciente diabético llega a la insuficiencia renal terminal después de un largo curso, que a veces se extiende durante 18 ó 20 años, por lo que es común que estos pacientes presenten todo tipo de complicaciones.

La retinopatía diabética progresiva es evidente en prácticamente todos los enfermos en diálisis, entre los cuales, del 25 al 30% sufren ceguera. Por esto, son esenciales frecuentes exámenes oftalmológicos y un agresivo tratamiento de la retinopatía proliferativa.

Un 50% de diabéticos en diálisis son hipertensos en comparación con un 28% entre los no diabéticos. Esta hipertensión junto con múltiples anomalías en el metabolismo de los lípidos son factores que predisponen trastornos vasculares los cuales son particularmente frecuentes y graves. Ello incluye la

enfermedad vascular periférica oclusiva requiriendo cirugía revascularizadora o amputación, y los accidentes cerebrovasculares.

Una consecuencia de esta enfermedad vascular es la dificultad de crear, y mantener funcionando, un acceso vascular adecuado para hemodiálisis. Según ciertos estudios, mientras que en los pacientes no diabéticos un 88% de los injertos vasculares para hemodiálisis aún están funcionando a los dos años de haber sido creados, en los pacientes diabéticos el porcentaje se reduce a un 70% en el mismo período de tiempo.

Una complicación con múltiples consecuencias es la neuropatía en sus diversas formas. Aunque la neuropatía motora puede conducir a paresia o incluso a parálisis de varios miembros, esto es en general poco frecuente. La neuropatía sensorial es particularmente importante por sus consecuencias en los miembros inferiores. La pérdida de sensación protectora en los pies hace que pequeñas rozaduras, callos o uñas descuidadas se conviertan en úlceras que frecuentemente se infectan y se complican con celulitis u osteomielitis sin que el paciente se perciba de ello.

Estas infecciones se descubren demasiado tarde lo cual requiere la amputación de las zonas afectadas. El riesgo de amputación varía ampliamente dependiendo del centro hospitalario, pero en algunos estudios

llega a ser el 25% de los enfermos diabéticos en diálisis. La neuropatía autonómica es significativa porque es la causa de gastroparesis y enteropatía, complicaciones que se dan en un 50% de todos los enfermos diabéticos en diálisis. Comúnmente, la presencia de gastroparesis se asocia con malnutrición, hipoalbuminemia y corta supervivencia.

2.3.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS.

1. Control metabólico. Implicaciones dietéticas. El mal control de la glucemia es un factor de predicción de mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad posterior en diálisis. En el metabolismo de la insulina intervienen el riñón (30 a 40%) y el hígado (60%). En presencia de insuficiencia renal, la hipoglucemia es un hecho frecuente en la nefropatía diabética, los requerimientos periféricos de glucosa, insulina, infecciones, sepsis. Las necesidades de insulina suelen ir disminuyendo conforme aumenta la severidad de la insuficiencia renal.

Los fármacos son la segunda causa en importancia de hipoglucemia en el diabético con insuficiencia renal. Biguanidas y sulfonilureas deben ser evitados en el diabético

en presencia de insuficiencia renal. La metformina puede contribuir a provocar acidosis láctica. La dieta es otro elemento importante de control en estas fases de la ND. La restricción proteica es necesaria para frenar la

aceleración hacia la ND. Pero conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser adecuadamente balanceada, para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo. Debe ajustarse la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg/día, con un 60 a 65% de carbohidratos, reducción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en la DM2.

2. Progresión de la microalbuminuria. Detección y tratamiento de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.²⁶

La determinación seriada de microalbuminuria debe practicarse rutinariamente desde el diagnóstico de la diabetes, dado que el grado de microalbuminuria se correlaciona con el desarrollo de nefropatía y con la afectación cardiovascular. La detección debe hacerse en todos los DM-1 y 2, en orden a valorar no sólo el riesgo de ND y la progresión de la misma, sino también el riesgo cardiovascular.

Se aconseja recurrir a métodos cuantitativos, determinando la EUA en orina nocturna o de 12 horas, aunque el estándar oro actual es la determinación del cociente albúmina/creatinina (A/c) en la primera orina de la mañana.

Un cociente de excreción de albúmina/creatinina > 30 mg/g y < 300 mg/g sitúa al paciente, varón o hembra, en riesgo de desarrollar ND. Un cociente $<$

30 mg/g debe obligar a repetir la prueba anualmente. Si el cociente es positivo, >30 y < 300 mg/g, debe confirmarse. Dos muestras positivas son indicativas de presencia de microalbuminuria y ND incipiente.

Si el cociente es > 300 mg/g, indica ND establecida. Si una muestra es <30 mg/g, una segunda muestra se sitúa entre 30 y 300 mg/g y una tercera es superior a 300 mg/g, debe remitirse el paciente al nefrólogo, para establecer el estadio convenientemente. En el caso de los pacientes mayores de 70 años, el beneficio de la detección es menor que en los más jóvenes. Las evidencias actuales aconsejan el tratamiento de la microalbuminuria con inhibidores del enzima de conversión (IECA) en la DM-1 o con ARA II en la DM-2.

3. Proteinuria. Síndrome nefrótico. La acentuación de la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico. Antes de que suceda debemos intensificar el tratamiento con IECA, ARA II o combinación de ambos, con vigilancia estricta de la función renal y el K.

4. Hipertensión arterial (HTA). La HTA es más frecuente en el paciente diabético que en la población no diabética. HTA y diabetes comparten similares factores de riesgo vascular, como son la obesidad y la resistencia a

la insulina. Numerosas evidencias avalan el papel que la HTA ejerce sobre las complicaciones micro y macrovasculares en el diabético, a nivel de retina, riñón, sistema nervioso y cardiovascular.

Una vez desarrollada la microalbuminuria, HTA y progresión de la proteinuria están íntimamente relacionadas, tanto en la DM-1 como en la DM-2. La HTA es un factor de predicción de progresión de la nefropatía en la DM-1, de tal manera que la reducción de la PA disminuye la microalbuminuria. La velocidad de descenso del FG puede ser enlentecida en un 50 ó 60%, pero no detenida.

En las fases avanzadas de la ND, más del 50% de pacientes con DM-1 desarrollan HTA, habiéndose descrito una correlación positiva entre la HTA sistólica y la velocidad de deterioro de la función renal. Pero también la HTA diastólica es un factor de progresión de la nefropatía, hecho mejor constatado en la DM-2. Schrier y cols han demostrado en el estudio ABPCP, (*Appropriate Blood Pressure Control trial*), que el descenso de la PA diastólica puede frenar la evolución de la ND en diabéticos tipo 2.

En la DM-2, la HTA puede preceder al diagnóstico de la ND e incluso al diagnóstico de la propia DM. No es infrecuente detectar la diabetes al

estudiar la HTA en el paciente añoso. Por ello puede decirse que prácticamente el 100% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan HTA. ²⁷

Las causas de HTA, especialmente en el diabético tipo 2, pueden ser variadas y no directamente ligadas a la diabetes: vásculo-renal, secundaria a nefropatía isquémica, HTA sistólica aislada o secundaria a otras causas, enfermedad de Cushing, feocromocitoma.

El estudio cooperativo americano, sobre el efecto de captopril en 409 diabéticos tipo I, con una duración de la diabetes de al menos 7 años, mostró el enlentecimiento de la progresión hacia la IRCT en los pacientes tratados con captopril, dado que la creatinina tardaba dos veces más en duplicarse en los pacientes tratados con captopril que en los que recibían placebo. ²⁸

Los estudios más recientes, HOT, UKPDS, HOPE y MICROHOPE y otros, insisten en que el control de la HTA es fundamental para frenar la progresión de la ND. El estudio HOT, que incluye 1.500 pacientes diabéticos, muestra cómo se reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad cuando se optimiza la reducción de la PA sistólica y diastólica. ²⁹

El estudio UKPDS ha demostrado que en DM-2 el estricto control de la PA disminuye el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, así como el riesgo de muerte. ³⁰

Por ello todos los estudios coinciden en la importancia de controlar las cifras de presión arterial en el diabético, por debajo de 130/85 mm Hg. La PA ideal debe situarse por debajo de 120/75 mm Hg cuando existe proteinuria > 1 g/día.

5. Dislipemia y Obesidad. La obesidad se asocia con frecuencia con ambos tipos de DM, pero especialmente con la DM-2. La dislipemia que acompaña a la DM-2 suele mostrar un patrón en el que predominan las lipoproteínas ricas en triglicéridos.³¹ Las lipoproteínas en la DM son más aterogénicas, fenómeno sin duda en relación con las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. El *Multiple Risk Factor Intervention trial* ha mostrado que el riesgo cardiovascular está aumentado 2 a 4 veces en el diabético con respecto al no diabético y esos mismos hechos han sido corroborados en la literatura por numerosos autores.

6. Osteodistrofia renal, enfermedad ósea adinámica e hiperparatiroidismo secundario son patologías presentes en el diabético con ND establecida.

7. La anemia es más precoz en el diabético con IRC que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente, dado que puede contribuir a mejorar la situación de angor hemodinámico, así como a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la progresión de la nefropatía, de la

retinopatía y mejorar la calidad de vida del diabético. Los agentes eritropoyéticos externos han cambiado profundamente la problemática en estas situaciones.

8. La Malnutrición debe ser objeto de especial atención y prevención, dada su frecuente asociación con la insuficiencia renal.

9. Insuficiencia Renal Crónica. IRC Terminal (IRCT). Preparación para el Tratamiento Sustitutivo (Diálisis y/o trasplante). La creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres (FG calculado inferior a 70 ml/minuto) indica el inicio de una situación habitualmente irreversible, con declinar progresivo de la función renal.

Cuando el FG esté situado por debajo de 25 a 20 ml/min el nefrólogo valorará cuál es la mejor técnica sustitutiva para cada paciente en concreto, es decir, debemos individualizar en atención a indicaciones y contraindicaciones de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, según el estado de cada paciente y su entorno familiar.

En cualquier caso, la preparación del paciente para el TSR debe ser precoz, por las complicaciones que aparecen en este período, especialmente si ha de practicarse un acceso vascular para la hemodiálisis. Es esencial el

mantenimiento de un adecuado control metabólico y un estricto control de la presión arterial incluso en diálisis, pues disminuyen de forma importante las complicaciones vasculares en especial cerebrovasculares y cardiovasculares.

Debe valorarse la posibilidad el TRASPLANTE RENAL, para lo que es imprescindible prestar especial atención a las posibles complicaciones vasculares.

Los pacientes con DM-1 pueden ser tributarios de un doble trasplante pancreático y renal, siguiendo para ello las recomendaciones del Grupo de Trabajo SEN-ONT. El trasplante pancreático debe ser considerado como una alternativa terapéutica aceptable en pacientes con IRC preterminal o IRCT establecida, en los que sea viable el trasplante renal.

Los resultados del trasplante de islotes pancreáticos, que requiere inmunosupresión sistémica, aún no son suficientemente satisfactorios, por lo que continúa siendo un procedimiento que debe practicarse en el contexto de ensayos clínicos controlados.

2.3.4. PRONÓSTICO.

El número anual de defunciones entre los enfermos diabéticos en diálisis es significativamente mayor que en el de otros grupos con diferente etiología, incluyendo hipertensión y glomerulonefritis. Sin embargo, este pronóstico pesimista ha cambiado en los últimos 10 años, de tal modo que según datos de 1996, la cifra anual de muertes por cada 100 pacientes bajó de 46% a 32%. La causa de muerte en los enfermos diabéticos no es muy diferente que otros pacientes en diálisis, excepto que las muertes debidas a causas vasculares, como paro cardíaco e infarto agudo, son más comunes.

Finalmente es importante hacer notar que entre los enfermos trasplantados, los diabéticos tienen el mismo buen pronóstico que los no diabéticos y este buen pronóstico ha mejorado progresivamente a lo largo de los últimos diez años para todos los enfermos tratados de esta manera. Es difícil de determinar si el buen resultado del trasplante de riñón en enfermos diabéticos es debido a una pre-selección de los mejores pacientes con las menores complicaciones, o es que esta modalidad de tratamiento es intrínsecamente mejor para estos enfermos.

2.3.5. MANEJO DE LA ND.

Las evidencias más recientes, no sólo en cuanto al manejo de la HTA sino de la progresión de la ND, las han proporcionado tres estudios que han sido

publicados al mismo tiempo: el estudio IRMA II en DM-2 con microalbuminuria ³² y los estudios IDNT ³³ y RENAAL³⁴, con irbesartán y losartán, respectivamente, ambos en DM-2 con nefropatía establecida.

El estudio IRMA II ha demostrado que irbesartán reduce significativamente la progresión de la nefropatía incipiente hacia la nefropatía establecida en el paciente con DM-2, siendo este beneficio independiente del control de la PA, puesto que los dos grupos irbesartán, 150 y 300 mg/día, muestran PA similar a la del grupo placebo. Los hallazgos del estudio vienen a confirmar que puede alcanzarse el objetivo de frenar la evolución de la nefropatía si se identifican precozmente los pacientes de riesgo y se aplican tempranamente las medidas terapéuticas, como el tratamiento con Irbesartán.

Los estudios IDNT (con irbesartán) y RENAAL (con losartán) han sido realizados en DM-2 con nefropatía establecida. Ambos estudios demuestran que irbesartán y losartán son renoprotectores en DM-2 con nefropatía establecida y que ambos fármacos son bien tolerados.

Hay que destacar que el máximo efecto renoprotector se obtuvo en ambos estudios con la dosis máxima de ARA II, 300 mg/d con irbesartán, 100 mg/d con losartán. Ello viene a remarcar la importancia de un estricto control de la

PA, que es muy difícil de obtener en este tipo de pacientes y que obliga a asociar varios fármacos para intentar el control de su PA.

El *7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VII Report)* insiste en la necesidad de asociar dos o más fármacos para lograr un adecuado control de la PA en el paciente diabético, inferior a 130/80 mm Hg, y cómo IECA y ARA II son fármacos indicados para lograrlo.³⁵ Las Guías Europeas (*European Society of Hypertension, European Society of Cardiology*), subrayan (position statement 13) la necesidad de control de la PA asociando fármacos para obtener PA por debajo de 130/80 mm Hg, estando especialmente indicados los IECA en la DM-1 y los ARA OII en la DM-2.

El "Documento español de Consenso 2002 sobre Prevención y Tratamiento de la ND" insiste en lograr un descenso inferior a 130/80 mm Hg y una reducción en la excreción Urinaria de albúmina (EUA) del 50%. Debe prestarse atención a la HTA sistólica aislada, frecuente en el diabético tipo 2. En estos pacientes el objetivo es reducir la PA sistólica a menos de 160 mm Hg cuando la PA sistólica inicial es superior a 180 mm Hg y disminuir la PA sistólica en 20 mm Hg cuando la PA sistólica de partida está entre 160-179 mm Hg.

3. HIPÓTESIS.

La prevalencia de retinopatía y nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a los servicios de hospitalización del Hospital “Luis Vernaza” durante el período Febrero a Julio del 2010 será mayor del 50% y 40% respectivamente.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. LOCALIZACIÓN.

El presente trabajo se realizará en el servicio de hospitalización del Hospital “Luis Vernaza”, ubicado en la ciudad de Guayaquil, provincia Guayas, en las calles Julián Coronel y Baquerizo Moreno.

4.2. RECURSOS

4.2.1. RECURSOS HUMANOS

Médicos y enfermeras de los servicios de hospitalización

Tutor

Autor

4.2.2. RECURSOS MATERIALES

4.2.2.1 Equipo

- Oftalmoscopio directo

4.2.2.2. Materiales de diagnóstico

- Gotas midriáticas

4.2.2.3. Materiales de oficina

- Papel bond, tamaño A4
- Esferográficos
- Tóner
- Libretas de notas

4.2.2.4. Instrumentos

- Ficha de recolección de datos. (Anexo 1)

4.3. TAMAÑO DEL UNIVERSO

El Universo está formado por todos los pacientes que acuden al Servicio de Hospitalización, del Hospital “Luis Vernaza”, durante el período Febrero a Julio de 2010: 851 personas acorde a los archivos estadísticos de la Institución.

4.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

100 pacientes.

4.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se plantea con un diseño observacional, no experimental, analítico, con enfoque cuantitativo.

4.6. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este estudio es de tipo transversal, de prevalencia.

4.7. TÉCNICA DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos serán ingresados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados mediante estadística simple e inferencial.

4.8. MANEJO DE LA INVESTIGACIÓN.

Los datos correspondientes a los pacientes del estudio se obtendrán a partir de la base de datos del Servicio de Endocrinología del Hospital “Luis Vernaza”, previa firma del consentimiento informado por parte de los individuos participantes.

Todos los pacientes serán analizados mediante oftalmoscopia directa para realizar el diagnóstico de RD. Además se recopilarán los datos acerca de hemoglobina glicosilada procedente del Laboratorio del Hospital. Los datos de tiempo de evolución de la enfermedad principal, edad, sexo e hipertensión arterial, se lograrán a partir de la ficha de datos de este trabajo mediante entrevista y observación.

4.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de ambos sexos
2. Edad mayor a 15 años
3. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
4. Control metabólico de la enfermedad independiente
5. Acudir a los servicios de hospitalización del hospital “Luis Vernaza” durante el período de estudio
6. Firma del consentimiento informado para participar en el estudio

4.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes diabéticos tipo 1.
2. Pacientes que no acepten ser parte del estudio.

4.11. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los datos de los pacientes serán etiquetados con código numérico, preservando así la identidad de los participantes. Además, todos los pacientes expresarán su aceptación de participar mediante la firma del consentimiento informado. (Anexo 1)

4.12. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Ver en siguiente página.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTOS	
					DE MEDICIÓN DE DATOS	ESTADÍSTICA
Prevalencia de Retinopatía diabética	Número de casos existente de retinopatía diabética en un determinado tipo de personas, tiempo y lugar	Número de casos de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2, en el Servicio de Endocrinología del Hospital “Luis Vernaza”, en período de Febrero a Marzo/2010.	# de veces que se manifiesta el diagnóstico de RD, en relación con el número total de observaciones en el estudio por 1 000 observaciones	Nominal	Observación Recolección de datos Entrevista	Tasa
Prevalencia de Nefropatía diabética	Número de casos existente de nefropatía diabética en un determinado tipo de personas, tiempo y lugar	Número de casos de nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2, en el Servicio de Endocrinología del	# de veces que se manifiesta el diagnóstico de ND, en relación con el número total de observaciones en el	Nominal	Observación Recolección de datos Entrevista	Tasa

		Hospital “Luis Vernaza”, en período de Febrero a Marzo/2010.	estudio por 1 000 observaciones			
Tipo de Retinopatía	Clasificación de la retinopatía observada en pacientes diabéticos	Escala de severidad de la retinopatía, basada en el ETDRS	No Retinopatía No Proliferativa Proliferativa	Ordinal	Observación Recolección de datos Entrevista	Tasa
Edad	Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años que presenta el individuo que participa en el estudio	<30 años 30 – 40 años 40 – 50 años 50 – 60 años 60 – 70 años > 70 años	Ordinal	Recopilación de datos Entrevistas Observación	Porcentaje Medidas de tendencia central
Sexo	Clasificación de individuos en macho o hembra basado en sus características anatómicas	Grupo al que pertenece el individuo del estudio acorde a sus características	Masculino Femenino	Nominal	Observación Entrevista Recopilación de	Porcentaje Razón

		anatómicas			datos	
Presión arterial	Nivel de presión que provoca la sangre al pasar por las arterias; resultado de la ecuación frecuencia cardíaca/resistencia periférica	Presión arterial que presentan los individuos participantes del estudio	<p>Normotenso: <120/<80</p> <p>Prehipertensión: 120-139/80-89</p> <p>Hipertenso, clase I: 140-159/90-99</p> <p>Hipertenso, clase II: $\geq 160/\geq 100$</p>	Ordinal	Observación	Porcentaje
Tiempo de evolución	Período de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM	Número de años que presenta el individuo que participa en el estudio, desde el momento del diagnóstico	<p>< 5 años</p> <p>5 – 10 años</p> <p>10 – 15 años</p> <p>15 – 20 años</p> <p>> 20 años</p>	Ordinal	Entrevista Recopilación de datos	Porcentaje
Control Metabólico	Estado en el cual el metabolismo de los carbohidratos se mantiene dentro de	Nivel de hemoglobina glicosilada que indica que dentro de	<p>> 6.5 %: Mal control glicémico</p> <p><6.5 %: Buen</p>	Ordinal	Entrevista Recopilación de datos	Porcentaje

	las metas establecidas.	los 120 días previos al control, el paciente mantiene sus niveles de glicemia dentro de límites normales aceptados.	control glicémico			
Estadío de Nefropatía Diabética	Escala de nefropatía en relación a sus características clínicas e histopatológicas.	Escala de ND de los pacientes del estudio, que relacionan las características clínicas e histopatológicas	Estadios 1 al 5.	Ordinal	Entrevista Recopilación de datos	Porcentaje

Capítulo 5 Resultados y Discusión

El presente estudio se realizó en el Hospital Luis Vernaza, durante el período febrero a julio de 2010, respetando los criterios de inclusión establecidos en el anteproyecto, previamente aprobado. Se recopiló la información de 100 pacientes, que han sido identificados en la base de datos mediante código alfanumérico para respetar la confidencialidad.

La distribución de la muestra se presenta de la siguiente forma: por sexo: 54% para los varones y 46% para las mujeres (**Ver Gráfico 1**); por edad, se observó que el grupo de pacientes de 40 a 65 años fue el más frecuente con el 66%, seguido por los mayores de 65 años con el 30% y finalmente los menores a 40 años con el 4% (**Ver gráfico 2**).

Gráfico No.1
Distribución de la muestra (Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2) en porcentaje, acorde al género.

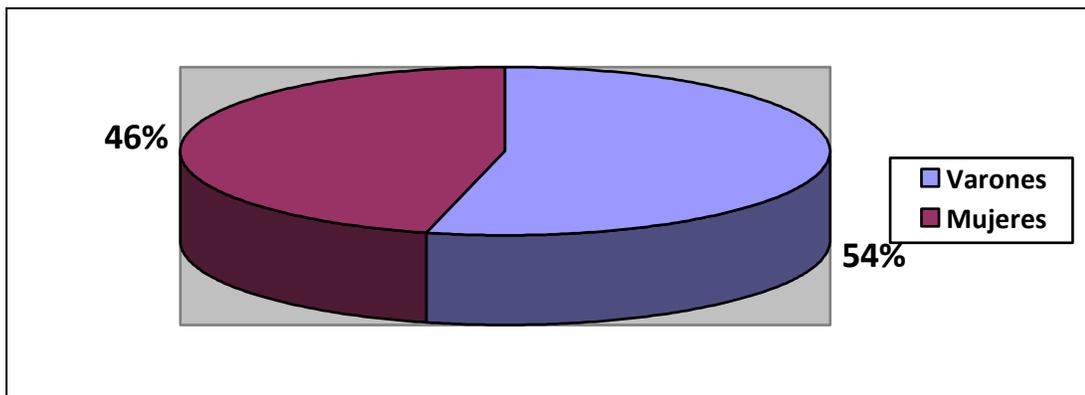
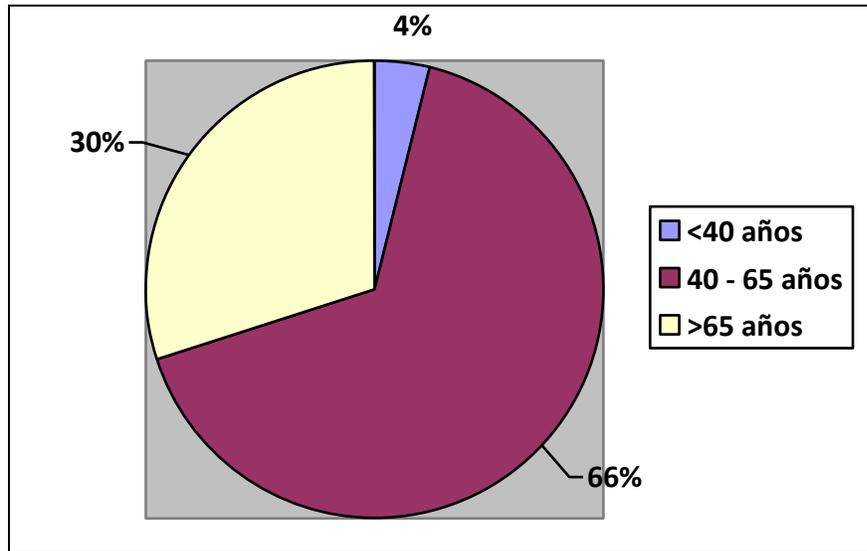


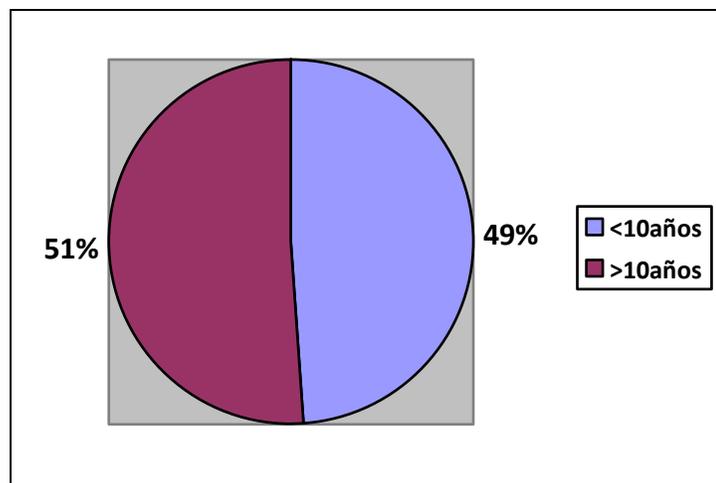
Gráfico No. 2
Distribución en porcentaje de individuos participantes en el estudio (pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2), de acuerdo al grupo etáreo.



Acorde al tiempo de evolución de la enfermedad, el mayor número de individuos participantes en el estudio se encuentra a partir de los 11 años de haber sido diagnosticado de esta enfermedad (51%), con una media de 11.43 años (**Ver gráfico 3**); esto podría relacionarse con el hecho de que aproximadamente en este período las complicaciones crónicas de la diabetes tienden a hacer su presentación, dificultando el tratamiento del cuadro primario y disminuyendo las oportunidades de manejo terapéutico que mejore las condiciones del paciente. Este estudio, demuestra que el 78% de pacientes refieren haber tenido sobrepeso u obesidad, correlacionando estos datos con el poco hábito de ejercitarse puesto que, ninguno de los pacientes a los que se entrevistó dijo haber realizado ejercicio de forma rutinaria; es

preocupante que nuestra población sea sedentaria. Además una gran proporción de paciente refirió malos hábitos alimenticios, como un alto consumo de bebidas gaseosas (77%), y dulces; y solo 12% refieren hacer dieta para el control de la enfermedad.

Gráfico No. 3
Porcentaje de pacientes del estudio (Pacientes con DM2), distribuidos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad (> 10 años; < 10 años)



El 31% de los pacientes poseía el hábito de fumar y refirieron haberlo disminuido o dejado luego del diagnóstico; un 47% refirieron alcoholismo en mayor o menor grado; y un 76% de pacientes también refirieron el hábito del café. Se observó también, que el 74% de los pacientes utilizaba insulina en su tratamiento antidiabético, sola o en asociación con los ADO (antidiabéticos orales), en vista de la agudeza o gravedad de sus complicaciones. El 64% de los pacientes diabéticos de este estudio se realizó su **primer fondo de ojo** a los 5 años ó más del diagnóstico de su

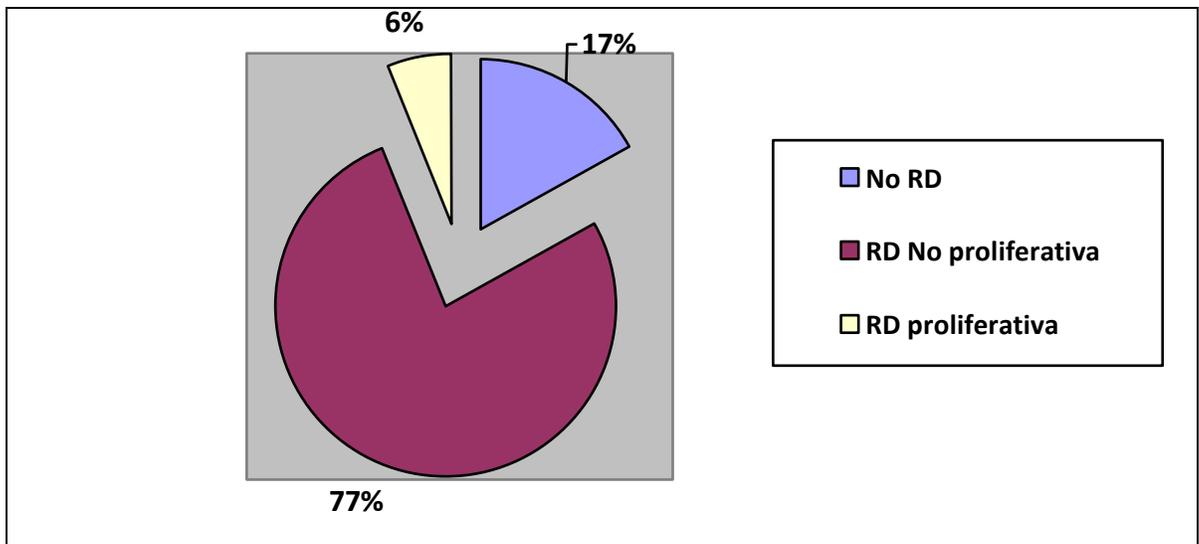
condición; de ellos, el 38% lo hizo posterior a los 10 años y el porcentaje restante, 20 ó 30 años después, cuando poco o nada se puede ofrecer en su beneficio.

La prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con DM2 hospitalizados en los distintos servicios de la Institución, fue de 83%. La literatura presenta valores muy variables acerca de este parámetro, siendo estimada del 5 al 20% en el mundo; sin embargo, en Costa Rica, país en vías de desarrollo, se encontró una prevalencia cercana al 20% en centros de atención primaria. En República Dominicana, se realizó un trabajo con 33 pacientes que arrojó una prevalencia de RD del 88%; en Chile, se estima una prevalencia nacional de RD de hasta un 35%. En Lima, en el Instituto Nacional de Oftalmología, la prevalencia fue de casi un 60%. Observando estas estadísticas, nuestro grupo de estudio se ubicaría entre la prevalencia más alta, sin embargo, los grupos no son comparables con exactitud, pues demuestran diferentes características clínicas y de inclusión.

En cuanto al grupo de retinópatas se da un promedio de evolución de la DM de 12 años y una mediana de 10 años. La retinopatía diabética más común entre los pacientes del presente estudio fue la No Proliferativa, con 77 de 82 retinópatas (94%), siendo sólo 5 pacientes (6%) los del grupo de RD Proliferativa. Cabe resaltar que dentro del primer grupo se observaron 5 pacientes (6,5%) con RD NP severa (**Ver Gráfico 4**). Aunque no fue

planificado en este estudio, se realizó la optometría del paciente diabético, en la que un grupo muy numeroso de pacientes presentaba ceguera legal, visión cuenta dedos o bultos, siendo personas dependientes de alguien que los cuide. La edad es muy influyente en el desarrollo de retinopatía, debido a que a mayor edad, mayor tiempo de evolución de la diabetes; observamos un promedio de edad de retinópatas de 60 años, con una moda de igual valor y una mediana de 60.

Gráfico No. 4
Porcentaje de pacientes con DM2 de acuerdo al tipo de Retinopatía presentada:
Proliferativa, No Proliferativa o Ninguna.



El 30% de los retinópatas (25 de 83) presentan un control de HTA por encima de los valores considerados meta de tratamiento en el diabético (130/80) JNC7; demostrando la necesidad de desarrollar mejoras en los manejos de HTA establecidos en el Hospital. De los 83 pacientes

retinópatas, 76%(63) han requerido insulina dentro de su tratamiento metabólico, demostrándose con esto que la enfermedad tiene una larga evolución y ya existe requerimiento insulínico; 43 de los 83(52%) retinópatas presentan nefropatía grado 3 o mayor, viéndose la íntima relación existente entre ambas complicaciones crónicas de la DM

El 61% (51 pacientes) presentan un Hematocrito menor a 35%, denotando el mal estado general de estos pacientes. En cuanto al HOMA-IR tenemos que 53 pacientes de este estudio presentaron un valor mayor que lo normal(2,7) demostrándose la alta insulinoresistencia en nuestros pacientes.

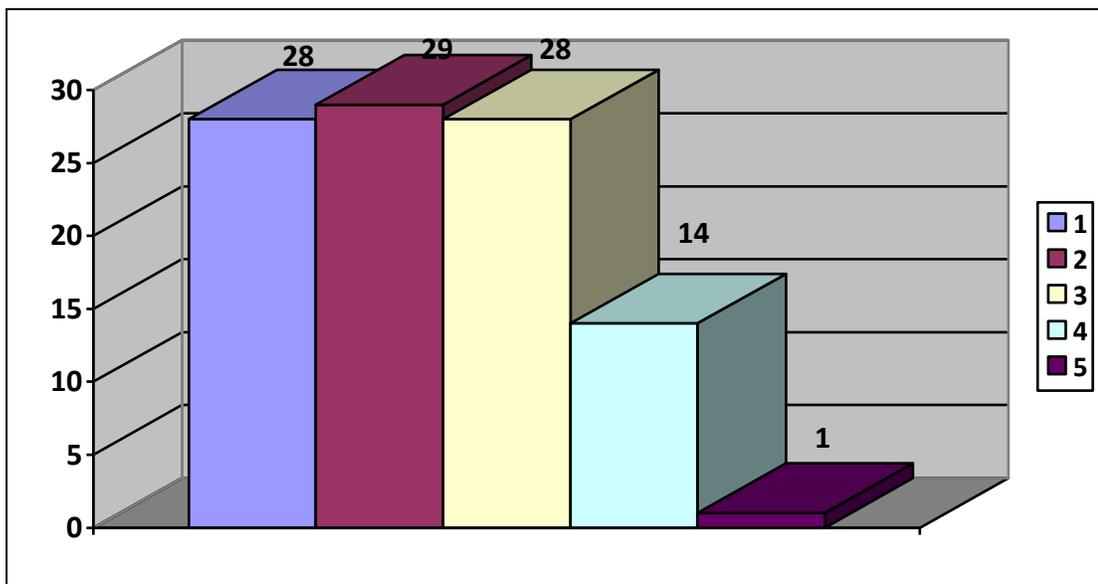
Es preocupante saber que en este grupo de pacientes, solo el 43% de ellos dijeron realizarse 4 o más controles médicos por su enfermedad, algunos diciendo incluso que nunca o casi nunca acudían al especialista a controlar su enfermedad.

Igual de alarmante es el hecho de que al preguntárseles sus glucemias promedio, solo 3% refieren tener glicemias de 100 o menor, 13% entre 100 y 140, 66% mayor a 140, 7 ni siquiera lo recuerdan al no parecerles importante estos valores; demostrando lamentablemente que $\frac{3}{4}$ de la muestra tenía un mal o pésimo control de su enfermedad. De los 89 pacientes con tratamiento crónico, 46pacientes refirieron cumplir siempre con su tratamiento, pero como dato curioso dentro de este grupo de pacientes se concentra los que menos controles médicos presentaban, 11 pacientes dicen regularmente

cumplir su tratamiento, y 32 pacientes dicen ser muy incumplidos con su tratamiento; siendo el descuido o la falta de recursos las principales razones de no adherencia al tratamiento. La principal causa de ingreso de los pacientes de la muestra fue el pie diabético, con 58% de ellos.

En cuanto a la prevalencia de nefropatía diabética en el presente trabajo, ésta se ubica en el 75%; esto quiere decir que presentaron disminución del filtrado glomerular y/o proteinuria mayor a 300mg/24h; presentando un promedio de edad de 60 años, y un promedio de 12 años de evolución de su D.M.; presentando similitudes estadísticas con las de Retinopatía en cuanto al resto de variables. **(Ver Gráfico 5)**

Gráfico No. 5
Porcentaje de pacientes con DM2 distribuidos de acuerdo al Estadio de Nefropatía que presentaron durante el estudio.



Capítulo 6

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

Acerca de Verificación de la Hipótesis

La prevalencia de retinopatía y nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a los servicios de hospitalización del Hospital “Luis Vernaza” durante el período Febrero a Julio del 2010 será mayor del 50% y 40% respectivamente.

El 83% de los pacientes presento algún grado de retinopatía, mientras que el 43% de la muestra tuvo una nefropatía estadio 3 o mayor, comprobándose así la hipótesis.

La diferencia de medias entre pacientes, retinópatas (12,07), y no retinópatas (8,29años) es marcada lo cual nos demuestra que a mayor tiempo, mayor prevalencia de Retinopatía Diabética.

Otras Conclusiones

El paciente diabético obtiene poca información sobre la retinopatía y nefropatía diabética de parte de su médico, sea este general, clínico o endocrinólogo.

El médico de cabecera del paciente, no considera el chequeo oportuno y periódico de la retina, dentro de su terapéutica.

La cantidad de pacientes diabéticos que acude al Hospital es abundante y va en aumento, y cuando acuden van en fases muy avanzadas de la enfermedad.

El tipo de RD más frecuente en los individuos del estudio fue la No Proliferativa con el 94%, el grupo etareo mas prevalente se encuentra entre los 40 y 65 años de edad, las diferencias por sexo son de 56,6% varones vs. 43,4% mujeres; y la variable evolución de la enfermedad fue una de las más importantes, presentándose en diabéticos de más de 10 años de evolución (51% de la muestra) un 98% de prevalencia de RD y 37% de ND.

Recomendaciones

Brindar información al paciente diabético sobre su enfermedad de base y sus complicaciones tanto agudas como crónicas.

Concientizar a los médicos tanto generales como internistas de la importancia del examen fondo de ojo como rutina de control de los pacientes diabéticos.

Analizar la población de diabéticos, realizar un estudio de tamizaje de retinopatía y nefropatía en ellos para demostrar la prevalencia real de estas complicaciones en la población ecuatoriana.

7. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y CONSENTIMIENTO

INFORMADO.

Historia: _____ Fecha: _____ Sala _____ Cama _____
Edad: _____ Sexo: M _____ F _____
Raza: Blanca ___ Negra : ___ Mestiza ___ Asiática ___
Antecedente de obesidad y/o sobrepeso: SI _____ NO _____
Tiempo de diagnosticado diabético: _____
Control de la enfermedad: Dieta ___ Ejercicios ___ Insulina ___ ADO ___
Antecedente de nefropatía: No ___ Si ___ Diálisis Si ___ No ___ Tiempo ___
Medicación: _____

Hábitos: Tabaco ___ Alcohol ___ Café ___ Gaseosas/dulces ___

Tiempo transcurrido entre diagnostico de DM y primer fondo de ojo: _____

No. Fondos de ojo previos al examen: _____

Presión arterial : _____ mmHg

controles MD al año por su Diabetes: _____

Glicemias promedio en controles por consulta externa:

<100___ 100-140___ >140___ No recuerda___

Adherencia al tratamiento: Siempre___ Regularmente ___ Irregularmente___

Motivo de NO adherencia: Falta de indicación del MD ___

Personal ___ Razón: _____

Examen de Fondo de ojo:

Retinopatía NO () SI () Tipo _____ otra patología al F.O.: _____

Función renal:

Dep creatinina 24h _____ ml/min

Urea serica: _____ mg/dL

Proteinuria en 24h _____ mg/24h

Creatinina Sérica: _____ mg/dL

Volumen urinario: _____ mL/24h

Observaciones: _____

Consentimiento informado:

Yo, _____ en representación de _____ autorizo a Dr. José David Sánchez Giler, utilice los datos contenidos en esta ficha para realizar y publicar el estudio: Complicaciones microvasculares de la DM: Prevalencia de retinopatía y nefropatía en pacientes con DM tipo 2 que acuden a los servicios de hospitalización del HLV.

Firma: _____ C.C.: _____

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ Ministerio de Salud. Ministerio de Salud. Guía clínica. Serie guías clínicas MINSAL N° XX, 1ª edición. Santiago: MINSAL, 2006.

² Alfonso J., Obesidad. Epidemia del siglo XXI, Editorial Científico-Técnica, Primera Edición, La Habana-Cuba, 2008.

³ Wildgloic S., Green A. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 200 and projections for 2030. Diabetes Care, 26: 1927-28, 2003.

⁴ Santos E., Macarro A., Fernández E., Vizcaíno F., Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejoncillo (Cáceres). AV DIABETOL 2002; 18: 203-207. Octubre-Diciembre 2002. España.

⁵ Santos E., Fernández C., Macarro A., Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la Ciudad de Badajoz 2002 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). ARCH SOC ESP OFTALMOL 2007; 82: 153-158. España.

⁶ Rodríguez E., Vargas E., Cervantes F., Ávalos M., Juárez D., Ramírez E. Retinopatía diabética. Incidencia y progresión a 12 años. Cir Ciruj 2005; 73: 79-84. México.

⁷ Rosillo E. Factores de riesgo asociados a Retinopatía diabética en diabetes mellitus tipo 2 del Instituto Nacional de Oftalmología, de Lima-Perú. Tesis Digitales UNMSM.

⁸ Acosta N, Acevedo A, Cabrera E, Delgado W, Piccardo R, Acosta C. Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 3 (1), 2005.

⁹ De los Ríos J., Barrios P., Luzeldy T. Alteraciones emocionales en pacientes diabéticos con nefropatía. Rev Med IMSS 2004; 42 (5): 379-385.

¹⁰ Mena Y., Rondan J. y colaboradores. Incidencia de retinopatía diabética en pacientes asistidos en el Hospital Docente Salvador B. Gautier, 2003-2005. Rev. Méd. Dom., 67 (2), Mayo-agosto, 2006, República Dominicana.

¹¹ Ministerio de Salud. Guía Clínica, Retinopatía Diabética. Gobierno de Chile. Junio, 2006. Chile.

¹² Esteban Ortega MM, Rodríguez Hurtado F, Jiménez Moleón JJ, Bueno Cavanillas A. Prevalencia de retinopatía en diabéticos de más de diez años de evolución en la zona Norte de Granada. Arch Soc Esp Oftalmol 1999; 74: 137-144.

¹³ Rosillo E. Factores de riesgo asociados a Retinopatía diabética en diabetes mellitus tipo 2 del Instituto Nacional de Oftalmología, de Lima-Perú. Tesis Digitales UNMSM.

¹⁴ Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sociedad Española de Hipertensión Arterial, y Liga Española para la Lucha Contra la HTA (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina

Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN). Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. NEFROLOGÍA. Vol. XXII. Número 6. 2002.

¹⁵ Martínez Castelao A. Complicaciones microvasculares: nefropatía diabética. Cardiovascular Risk Factors, Vol. 13 Nº 4. Julio 2004.

¹⁶ Manzano C. Prevalencia porcentual de nefropatía en 756 pacientes mexicanos con DM2. Am J Kidney Dis 2005; suppl, 68, 40-45.

¹⁷ Romero Aroca P, Del Castillo Dejardín D. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en la población del Baix Camp (Tarragona). Arch Soc Esp Oftalmol 1996; 71: 261- 268.

¹⁸ Tierney L., Mcphee S., Diagnóstico clínico y tratamiento, Editorial Manual Moderno, 41ª edición, año 2006, Pág. 1041-1081.

¹⁹ Bennett J., Plum F., Cecil Tratado de Medicina Interna, Editorial McGraw Hill Interamericana, 20ª edición, año 1999, Volumen II, Páginas 1449 - 1474

²⁰ Bonafonte S., García C., Retinopatía Diabética, Editorial Elsevier ES, 2ª edición, año 2006, págs 1 - 269

²¹ Vander J., Gault J., Secretos de la oftalmología, Editorial McGraw Hill, 1ª Edición, Año 1999, México, Págs. 329 – 334

²² Kanski J., Oftalmología Clínica, Editorial Elsevier, 4ª Edición, Año 2002, Capítulo 12.

²³ Fauci A., Braunwald E., Harrison Principios de Medicina Interna; Editorial McGraw Hill Interamericana, 14^a. Edición, año 1998.

²⁴ Bradford C., Oftalmología Básica, Editorial Manual Moderno, 1^a Edición, Año 2004, Capítulo 8.

²⁵ Romero E., Tesis Estudio de prevalencia de retinopatía diabética y degeneración macular senil en Badajoz - España, Año 1999.

²⁶ "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus". Diabetes Care 24 (Supl. 1):S5–S20, 2001

²⁷ "Diabetic Retinopathy" 1997 Nov. Diabetes Care. Volume 24 Supplement 1 American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001.

²⁸ Teruel C., Tesis Doctoral Retinopatía diabética en las comarcas de Girona y estudio de los factores asociados, España, Año 2000.

²⁹ Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Maner M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after páncreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339:69-75.

³⁰ Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 1998; 9:2157-2169.

³¹ Ruggenti P, Gambará V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. J Am Soc Nephrol 1998; 9:2336-2343.

³² O'Valle Ravassa FJ. Correlación anátomo-clínica en la nefropatía diabética tipo 2. Proceedings 7^a Reunión Científica del club de Nefropatología. El Escorial, Marzo 1999.

³³ Adler S. Structure-function relationships in diabetic nephropathy: Lessons and limitations. *Kidney Int* 1997; 52 (suppl 60): S-42-S-45.

³⁴ Martínez Castelao A, de Alvaro F, Górriz JL. Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal y ND asociada. *Nefrología* 2001; 21(supl 3): 66-75.

³⁵ Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229-234.

³⁶ Bennett PH, Haffner S, Kasiske B, Keane W, Mogensen CE, Parving HH. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:1078-112.

³⁷ Schrier WRW, Savage S, Appropriate blood pressure control in type 2 diabetes (ABPC trial): implications for complications. *American Journal Kidney Diseases* 1992; 6:653-657.

³⁸ Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.

³⁹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S., for the HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.

⁴⁰ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *Br M J* 1998; 317:703-713.

⁴¹ Martínez Castela A, Ramos R, González MT, Castiñeiras MJ. Dislipemia y riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 con nefropatía asociada. *Nefrología* 2002; 22(supl 1):51-58.

⁴² Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen, Arner P., for the Irbesartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12):870-878.

⁴³ Lewis E J, Hunsicker LG, Clarke W, Bere T, Pohe MA, Lewis JB. For the 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(12):851-860.

⁴⁴ Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, for the RENAAL Study Group. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345(12): 861-869.

⁴⁵ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-2572.