

Nefropatía diabética: Investigación etiológica, evolución y tratamiento

Victor Parsons *

Diabetic nephropatia

The exposition of the etiologic mechanisms involved in the diabetic nephropatia, among which the importance of the genetic and immunological factors, in a series of 48 patients in chronic renal insufficiency for said reason, is discussed.

Discussion on the alteration of lipids, coagulation and arterial hypertension, and on the incidence of other glomerulopathies in the diabetic. Mention is made of the characteristics of the evolution and description of the diverse therapeutic means, both in the initial and in the terminal phase of this nephropatia.

Néphropathie diabétique

Exposition des mécanismes étiologiques insérés dans la néphropathie diabétique parmi lesquels on discute de l'importance des facteurs génétiques et immunologiques, dans une série de 48 patients avec insuffisance rénale chronique due à cette cause.

Discussion sur les altérations de lipides, coagulation et hypertension artérielle, ainsi que sur l'incidence d'autres glomérulopathies chez le diabétique. Mention des caractéristiques de l'évolution et description des diverses mesures thérapeutiques, aussi bien dans la phase initiale que dans la phase finale de cette néphropathie.

Cuando la diabetes se manifiesta, tanto en pacientes insulino-dependientes, como en los no dependientes (diabetes del adulto), varios cambios tienen lugar, inmediatamente, en los riñones de la mayoría de diabéticos. Estos cambios son reparados mediante un adecuado control de la concentración sanguínea de glucosa con insulina, dieta o agentes hipoglicemiantes.

De no tratarse, habrá un incremento del contenido de glucógeno en las células tubulares, llegando a producir lesiones de vacuolización (Armani, 1875; Ebstein, 1881).

Los primeros cambios incluyen un engrosamiento de los riñones, debido a hipertrofia de

varios elementos del glomérulo, aumentando la superficie de filtración de los capilares (Osterby y Gunderson, 1975). Cuando esto ocurre, la microalbuminuria puede manifestarse, y más tarde, a pesar de un tratamiento adecuado, la excreción se incrementará por el ejercicio (Mogensen y Vittinghus, 1975), y por la administración de lisina (Mogensen y al., 1979). La microalbuminuria está aumentada en muchas diabetes benignas (Keen y al., 1969) y puede disminuir por un control adecuado de la glicemia (Viberti y al., 1979).

Ninguno de estos cambios incipientes puede ser tenido en cuenta, para predecir qué pacientes evolucionarán hacia lesiones glomerulares diabéticas importantes. Parece ser que, además de los omnipresentes depósitos en la membrana basal, otros cambios tienen lugar en ciertos individuos con alteraciones microangiopáticas de la retina; pero no todos los pacientes con retinopatía desarrollarán glomerulosclerosis. Por otro lado, algunos cambios retinopáticos están presentes en todos los pacientes con insuficiencia renal, a no ser que la etiología de su enfermedad renal fuera diferente.

Varios aspectos teóricos de los posibles cambios que conducen a glomerulopatías, deben ser discutidos.

Genética

Las lesiones más severas ocurren en aquellos pacientes con diabetes juvenil de comienzo, que pueden mostrar proteinuria a los 10 años del comienzo de su diabetes, y que pueden hallarse en el eslabón final de la insuficiencia renal en los 10 años siguientes (Marks, 1965). En un estudio con clorpropamida en intoxicaciones alcohólicas, se vio que este síndrome casi protegía

* King's College Hospital. Londres SE5.

Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono

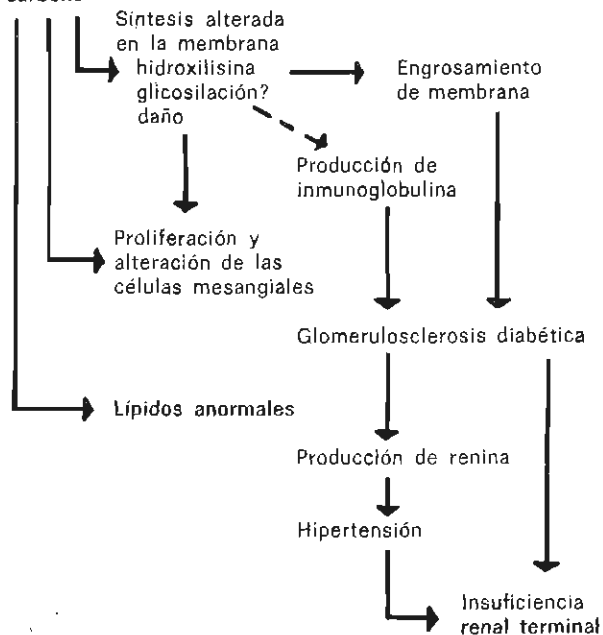


Fig. 1. Secuencia posible de los mecanismos patogénéticos de la nefropatía diabética.

al paciente del desarrollo de proteinuria (Barrat, Leslie y Pyke, 1981).

Tipajes HLA de pacientes diabéticos, en estado final de fracaso renal, han mostrado una variación, en tipos de tejido concretos, de la observada en la población normal; si éstos son marcadores específicos de enfermedad renal, es un punto debatible. Los resultados en el King's College Hospital en pacientes en período final de glomerulosclerosis diabética, son mostrados en el cuadro I. El Ag B8 está asociado con otras enfermedades autoinmunes (Irvine, 1980). La totalidad del problema sobre genética e inmunología

CUADRO I

Tipajes de tejido de 48 pacientes caucásicos diabéticos insulino-dependientes y con insuficiencia renal terminal

Tipos de tejido	Frecuencia en diabéticos %	Frecuencia normal %
A1	40	23
A2	7	54
B7	9	22
B8	40	22
B15	21	10
B18	15	8
B40	19	16
B8 + B15	6	2
B8 + B40	4	3

de las complicaciones de la diabetes ha sido revisada, y no hay duda de que tales factores juegan un papel en el origen de la lesión (Cudworth, Buttazzo y Doniach, 1980; Irvine y al., 1980).

Mecanismos inmunológicos

Puede postularse que la administración repetida de insulina ajena en individuos susceptibles conduce a formar anticuerpos anti-insulina, que podrían depositarse en la membrana basal del glomérulo. La evidencia de este hecho no es convincente y, desde luego, no se considera como causa importante de lesión glomerular. De igual modo, se sugiere que los fragmentos de membrana basal que tienen un aspecto anormal, por los depósitos de hidratos de carbono y aminoácidos, se convertirían en estímulo para la producción de anticuerpos, ya que no formarían parte como constituyentes «normales» en el organismo.

Ninguna evidencia acerca de la producción de tales anticuerpos es asequible, y tampoco lo es el depósito de inmunoglobulinas observado en un patrón lineal tan típico de otros tipos de glomerulonefritis con depósitos de anticuerpos anti-membrana basal en el glomérulo. Los estudios de reacciones de células leucocitarias ante membranas basales glomerulares son limitados, y en absoluto sugieren que sean anormales, aunque los ensayos frente a membranas basales en diabéticos todavía están pendientes de realizar. El depósito de inmunoglobulinas en las lesiones glomerulares diabéticas, ha sido repetidamente puesto en evidencia, pero su significado patológico es oscuro y posiblemente refleja alteración y fracaso de la función del mesangio, secundariamente al fracaso de la función macrófaga, conduciendo a su atrapamiento (Wardle, 1975). Hay una pequeña evidencia de que tales depósitos tienen lugar a través de la evolución de la nefropatía diabética, como si la proteinuria aumentase regularmente durante un período de tiempo, y su selectividad disminuyera, pudiendo llegar a ser no selectiva, sugiriendo desde un principio que el proceso es una lesión localizada, dejando otros glomérulos relativamente no afectados. Esta variabilidad debe de tener una base vascular, más que un ataque inmunológico generalizado. Es interesante observar que el complemento se deposita mucho más en los vasos más pequeños de abastecimiento del glomérulo que en los capilares del mismo glomérulo (Wesberg y Michael, 1972).

Anormalidades en los lípidos y en la coagulación

Una característica de la macroangiopatía diabética que puede tener relación directa con el

desarrollo progresivo de la glomerulosclerosis es el hallazgo común de una tendencia hacia un estado de hipercoagulación sanguínea, mostrado tanto por medición de la reactividad plaquetaria frente a una serie de estímulos, como por los aspectos señalados en el cuadro II. La síntesis aumentada de tromboxano, un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario, tiene lugar en las plaquetas de los pacientes diabéticos (Zibon y al., 1979), mientras que la prostaciclina en el glomérulo está aumentada en ratas diabéticas (Brown y al., 1980).

producida experimentalmente en animales diabéticos usando clampaje (Goldblatt) o nefrectomía unilateral, comprobándose que ambos procedimientos aceleraban el comienzo de la glomerulosclerosis (Mauer y al., 1981). Los depósitos de albúmina en los vasos renales de los diabéticos son, también, un hecho común, y, con frecuencia, están involucradas las arteriolas aferentes y eferentes, lo que puede provocar cuadros de hipertensión (Bell, 1952). Estudios recientes de filtración glomerular en diabéticos con proteinuria mostraron que había, por un lado, una disminu-

CUADRO II
Estudios de coagulación en pacientes con nefropatía diabética

	N.º pacientes normales ()		Diabéticos nefrópatas ()		Diferencia estimada
A.D.P. Threshold (μ M)	(54)	2,02 \pm 0,13	(35)	1,19 \pm 0,15	< 0,00001
Ristocetin (OD/min)	(28)	79 \pm 3,4	(34)	75 \pm 6,7	N.S.
Factor VIII (%)	(37)	84 \pm 3,9	(19)	161 \pm 14	< 0,00001
Factor VIII R.A. (%)	(30)	146 \pm 14	(37)	95 \pm 5,6	< 0,0001
Antitrombina III [relación]	(37)	1 \pm 0,04	(25)	1,56 \pm 0,08	< 0,00001
Fibrinógeno (g/l)	(28)	4,14 \pm 0,25	(20)	4,14 \pm 0,025	< 0,00001
B. Tromboglobulina (ng/ml)	(28)	33 \pm 2,7	(12)	69 \pm 8,9	< 0,00025

Hipertensión

En nuestra experiencia, la evolución progresiva de proteinuria y el fracaso renal por hipertensión, son factores cada vez más frecuentes. La etiología de estas situaciones comprende una circulación de sobrecarga que se asocia a una supresión de la secreción de renina y aldosterona (Christlieb y al., 1974). Sin embargo, cuando se han estudiado en fases precoces, la secreción de renina y aldosterona ha sido más significativa (Burden y Thurston, 1979). La razón por la que la función renal decae ha sido argumentada en función de la tensión arterial diastólica, y se ha encontrado una relación directa (Mogensen, 1977). Esta teoría fue rechazada, no hallándose relación entre el grado de declinación y las cifras de presión sanguínea (Jones y al., 1979). El aumento de permeabilidad para la albúmina está acrecentado en los capilares de los diabéticos (Rossing, Parving y Lassen, 1976) y este trasudado está relacionado, probablemente, con la hipertensión.

Hallazgos en autopsias de pacientes con diabetes de larga evolución han demostrado cómo una estenosis en una arteria renal había protegido a ese riñón, mientras se encontró nefropatía diabética florida en el riñón contralateral (Berkman y Rifkin, 1973). Esta situación ha sido re-

lación constante de 10 ml/año durante un período de tiempo de 2 años, y por otro, un aumento regular de la presión sanguínea, tanto sistólica como diastólica, no existiendo, con anterioridad, ningún signo de retención de urea y de creatinina (Parving y al., 1981).

Evolución de la lesión renal en los diabéticos

Cuando la diabetes se manifiesta, hay cambios en la función renal, que son detectados, en la mayoría de pacientes, desde el comienzo. Incluyen un aumento precoz de la filtración glomerular y del tamaño de los riñones (Mogensen, 1976), acompañándose de incremento de la microalbuminuria (Mogensen y Vittinghus, 1975). Dichos cambios pueden ser reversibles mediante un control adecuado de la diabetes (Viberti y al., 1979).

A pesar de tales controles, cambios uniformes son vistos en la membrana basal del glomérulo diabético y en las arteriolas aferentes y eferentes. Diferencias claras y seguras son observadas después de 3 a 5 años de evolución diabética (Osterby, 1975), los siguientes cambios microangiopáticos vienen más tarde; no obstante, pueden ser observados en un riñón normal trasplantado a

un paciente diabético en el mismo espacio de tiempo (Mauer y al., 1976). Cabe destacar tres características en la evolución de dichos cambios, y que en términos generales son:

- A) Aumento del número de los núcleos en el glomérulo, relacionado con el incremento del filtrado glomerular, que tiene lugar mucho antes y se mantiene.
- B) Aumento de material intercapilar depositado en la membrana basal, que se estructura en ciertas áreas formando nódulos (fig. 2), mientras otros depósitos permanecen distribuidos uniformemente en el tejido mesangial.

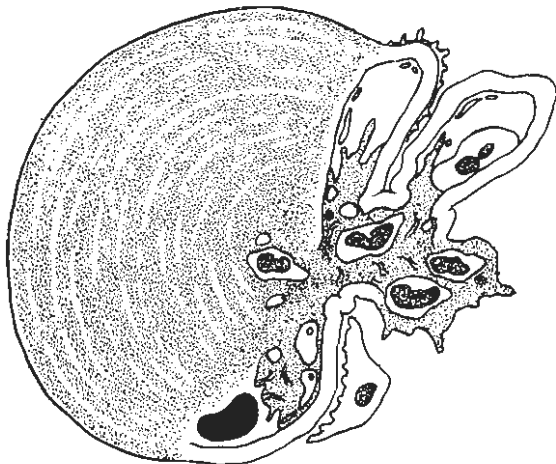


Fig. 2. Formación nodular típica que proviene del mesangio, pero que está rodeada todavía de un fragmento fino de membrana basal.

- C) Si la enfermedad evoluciona, hay un aumento del número de glomérulos vascularmente ocluidos, acompañándose este hecho de una hipertrofia de los glomérulos restantes «no esclerosados».

Hay una relación inversa entre el tamaño de cada uno de los glomérulos y la fracción de glomérulos esclerosados, que mantiene con mucho rigor la hipótesis de que el engrosamiento de los glomérulos no esclerosados es compensado por la pérdida de función de los que ya están esclerosados (Gundersen y Osterby, 1977). Un hecho difícil de explicar, en algunos pacientes y sobre todo en diabéticos no insulino-dependientes, es que, junto con la presentación de sus síntomas diabéticos, pueden ser halladas lesiones renales avanzadas, sugiriendo que éstas pueden evolucionar durante un período de tiempo con trastornos mínimos en los hidratos de carbono. Este hecho se constató en un grupo de pacientes con glomerulosclerosis típica sin intolerancia a la glucosa, pero que tenían

familiares próximos diabéticos (Nash y al., 1975).

Ocasionalmente, se ha visto una oclusión mucho más rápida de los capilares en algunos glomérulos con depósitos de fibrina intraluminales, y subcapsulares, fenómeno de lazo y gota capsular respectivamente (Farquhar, MacDonald e Ireland, 1972). (Véase la figura 3.)

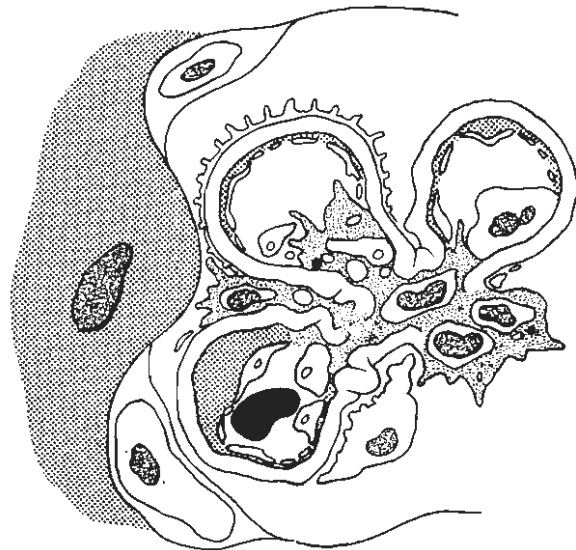


Fig. 3. Diagrama que muestra depósito de fibrina en dos áreas del glomérulo, debajo de la cápsula (gota) y en la luz capilar.

Junto a estos cambios glomerulares, se ven aumentos en la hialinización de los vasos, aferentes y eferentes (Heptinstall, 1974), con esclerosis severas en los vasos más grandes, pudiendo éstos hacer prominencia como un cañón, en los cortes histológicos de riñón, cuando la insuficiencia renal es avanzada (Hall, 1952).

Coexistencia de otras enfermedades renales junto a la diabetes

No es posible excluir la diabetes como participe en el desarrollo de otros tipos de lesión glomerular. Estos pacientes se caracterizan por un comienzo precoz de fuerte proteinuria, que se anticipa, incluso, al comienzo de su diabetes, con ausencia de microangiopatías evidente en la retina o en otros sistemas, aunque no sean criterios absolutamente exclusivos (Wass y al., 1976). La biopsia renal ayuda en el manejo de estos pacientes.

La serie de enfermedades inmunológicas incluye: nefropatía membranosa, glomerulonefritis

proliferativa, lupus eritematoso diseminado y amiloidosis. Es en estos tipos de pacientes donde la inmunofluorescencia tiene un valor singular para diferenciar depósitos inmunes concretos que, a pesar de ser encontrados en glomerulosclerosis diabéticas, son a menudo difusos y no específicos (Westberg y Michael, 1972; Korger, 1977; Irvine y al., 1978). La presencia de tales enfermedades inmunológicas es tan frecuente como para sugerir que el glomérulo diabético es más propenso a ser atacado que el de la población restante, y que posiblemente vaya asociado a una función deficitaria de los macrófagos y células mesangiales.

Las infecciones del tracto urinario en los diabéticos van acompañadas de irregularidades habituales en la excreción, incluyéndose aquellas dificultades en el vaciado de la vejiga que forman parte de la neuropatía diabética vegetativa (Bradley, 1978). Estudios de infecciones del tracto urinario sugieren que, aunque éstas pueden no ser más frecuentes, poseen un alto porcentaje de estafilococo Aureus, y también las infecciones fúngicas aparecen más en los diabéticos (Forland, Thomas y Schlokov, 1977).

La necrosis de la papila también está asociada con diabetes, sobre todo cuando el paciente ha sufrido deshidratación severa acompañando al coma diabético (Lawler, Schreiner y David, 1960).

Predominio de la proteinuria en la población diabética

En un estudio reciente de 6.000 pacientes diabéticos en el King's College Hospital, que han sido controlados los últimos 15 años, la frecuencia de proteinuria (Albustix +) en la primera visita y con ausencia de infección fue del 6 %, de los que el 1,4 % no tuvieron reincidencia, el resto (3,7 %) sí tuvieron proteinuria recidivante, en un 0,7 % fue intermitente, en un 2,9 % fue constante y en un 0,25 % (16 pacientes) la insuficiencia renal terminal fue aproximándose. Esta clasificación indica que la proteinuria es relativamente común, que no todos los pacientes con proteinuria son sospechosos de insuficiencia renal terminal y que algunos pueden presentar proteinuria en el comienzo de su sintomatología diabética. Esto concierne sobre todo a pacientes diabéticos no insulino-dependientes de avanzada edad.

Complicaciones asociadas con la proteinuria diabética

La proteinuria no siempre es debida a glomerulonefritis diabética dominante, sino que existe

una creciente evidencia de que los diabéticos son, asimismo, propensos a padecer otras nefropatías, amiloidosis u otras lesiones vasculares, tales como lupus diseminado (Wass y al., 1978; Aziz y al., 1979). Las características distintivas en estos pacientes son sus mínimos cambios retinianos, a pesar de la proteinuria, y, en diabéticos juveniles, una lesión renal sería inoportuna en su curso evolutivo. Es en estas situaciones donde la biopsia renal es con frecuencia valiosa, y puede dirigir la terapéutica a través de líneas más específicas. La hipertensión severa puede, además, elevar el contenido de proteinuria, y aquí es posible un tratamiento que reduzca el grado de dicha proteinuria y la evolución de la lesión.

En una revisión de diabéticos fallecidos (menores de 50 años de edad) por insuficiencia renal durante el año 1979 en Inglaterra y Gales, y llevada a cabo por el Royal College of Physicians, la incidencia de presentar complicaciones se elevó con la edad del paciente (véase cuadro III).

CUADRO III

Complicaciones observadas en pacientes con enfermedad renal avanzada más proteinuria

	64 pacientes con insuficiencia renal (%)
a) Coronariopatías	19
b) Isquemia de extremidades	45
c) Calcificaciones arteriales	> 50
d) Accidentes cerebrovasculares	10
e) Neuropatías	48
f) Retinopatías	19
↗ de fondo	
↘ proliferativa	33 % ceguera total
	81

Estas complicaciones pueden ser tan severas, como para indicar una terapéutica propia de insuficiencia renal terminal, lo que se considerará más adelante.

Llegando a este punto, métodos no invasivos de detección de flujo sanguíneo periférico o midiendo la captación de talio radioactivo en el flujo coronario, pueden servir de ayuda con más exactitud.

Datos de laboratorio a estudiar en la diabetes con proteinuria

En el cuadro IV, se muestra una relación de datos.

Además de lo expuesto anteriormente, seriada radiológica de tórax (tamaño cardíaco y derrames pleurales) y urografía endovenosa (con la finali-

CUADRO IV

Análítica realizada en pacientes diabéticos con proteinuria

Hemoglobina, fórmula y recuento leucocitario.
Sedimento y cultivo de orina (especialmente para hongos).
Ionograma, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.
Proteinuria de 24 horas.
Inmunoglobulinas y transferrina en sangre y orina.
Dosificación β_2 microglobulina (Viberti y al., 1979).
Clearance de creatinina o Cr^{51} EDTA.
Ácidos grasos y electroforesis lipídica.
Tiempo de protrombina, tiempo de sangría y plaquetas (antes de biopsia).

dad de buscar, si las hay, alteraciones anatómicas del tracto urinario y valorar la función vesical) (Moller y Olsen, 1976; Bradley, 1978). El medio de contraste tiene que ser utilizado con precaución en los diabéticos con insuficiencia renal y proteinuria elevada, ya que la oliguria puede ser una secuela frecuente (Weinranch y al., 1977). Para evitar estos problemas, los pacientes no deberían haber padecido con anterioridad deshidratación, y un gotero de suero fisiológico durante la exploración mantiene una diuresis más elevada, actuando como diurético.

Se considera que el ECG y otras exploraciones de la función cardíaca, como la ecocardiografía, forman parte de los procedimientos rutinarios, pudiendo sospechar de antemano la insuficiencia renal.

Una vez ha sido catalogado un paciente como diabético con glomerulosclerosis renal, diagnosticado a partir de las complicaciones o mediante la biopsia renal, puede optar por las posibilidades terapéuticas expuestas en el cuadro V.

CUADRO V

Posibilidades terapéuticas frente a la proteinuria diabética

- a) Control adecuado de la diabetes: «Páncreas artificial».
- b) Control de la hipertensión.
- c) Agentes antiplaquetarios.
- d) Hipolipemiantes.
- e) Inhibidores de las prostaglandinas.
- f) Quimioterapia inmunosupresiva.

En vista del severo pronóstico que tienen los diabéticos juveniles con proteinuria añadida, es sorprendente cómo han sido elaboradas tan pocas tentativas terapéuticas, con miras a detener la evolución de la lesión renal. El control adecuado de la diabetes es una teoría interesante, siendo una garantía los experimentos con ratas, a las que se les provoca una transformación diabé-

tica del glomérulo mediante aloxano, que es reversible merced a un islote injertado (Mauer y al., 1975).

De igual modo, un control adecuado de la diabetes puede disminuir la microalbuminuria, signo que tiene poca relación con las lesiones posteriores, como se ha observado en un reciente trabajo con perfusión continua de insulina durante períodos de semanas, no siendo significativa la mejoría de su proteinuria ni de su clearance (Viberti y al., 1981).

El rechazo agudo inmunológico en un riñón normal que ha sido trasplantado a un paciente diabético, pone de manifiesto lesiones diabéticas, en dicho riñón, evidenciando cambios metabólicos que provocan proliferaciones y alteraciones de membrana (Mauer y al., 1976).

El control adecuado de la presión sanguínea puede entretener la evolución de la enfermedad renal, habiéndose comprobado que la disminución en el filtrado glomerular por mes guarda relación con la presión diastólica sanguínea (Mogenssen, 1977; Westberg, 1980).

Sin embargo, al igual que en el resto de la práctica nefrológica, la comparación entre pacientes controlados y no controlados no puede ser éticamente aceptable. La elección de un agente hipotensor parece encontrarse entre un diurético y un β -bloqueante o vasodilatador periférico, tal como la hidralazina o el minoxidil.

Los riesgos de los β -bloqueantes parece que han sido sobrevalorados (Lloyd-Mostyn y Oram, 1975), habiendo muchas variantes de secreción de renina en una población diabética hipertensiva (Burden y Thurston, 1979). Un ensayo de β -bloqueantes parece justificado.

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Han sido sugeridos, dada su gran importancia en los mecanismos de coagulación perturbados en los diabéticos con insuficiencia renal, según lo explicado anteriormente. Hay un conflicto evidente con respecto a sus efectos sobre la proteinuria que, en cualquier caso, puede ser fluctuante (Lagrué y al.; Jones y al.).

HIPOLIPEMIANTES

Astrug (1976) fue uno de los primeros en usar el clofibrato en pacientes con proteinuria diabética, obteniendo reducción de la misma. Esto no ha sido confirmado con una base de control, pero teóricamente se sabe que los mecanismos de coagulación pueden estar alterados por concentraciones elevadas de triglicéridos y lipoproteínas.

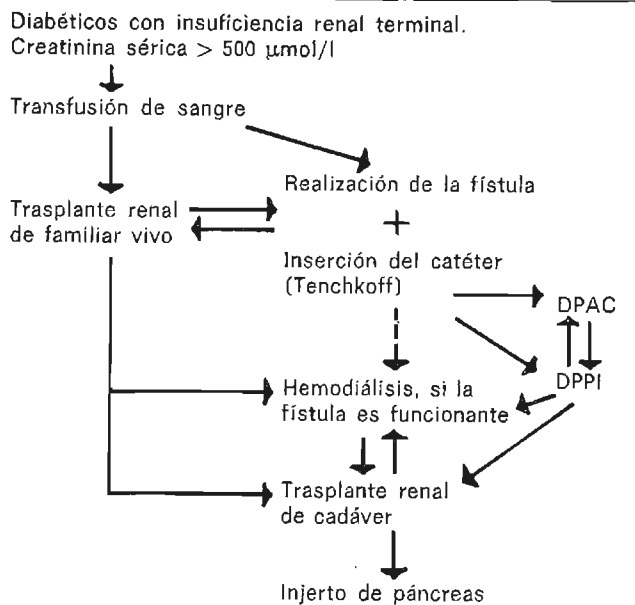
Sabido es que los endotelios vasculares diabéticos han perdido el potencial de fabricar prostaciclina, factor inhibidor de la coagulación (Johnson y al., 1977; Davis y al., 1981), y aunque la insuficiencia renal pueda complicar el cuadro más adelante (Turney y al., 1981) podrían usarse sustancias, para estimular o frenar la liberación de prostaglandinas o antagonizar la acción del tromboxano A₂ (Lancet Leader, 1981).

QUIMIOTERAPIA

Ningún ensayo con drogas inmunosupresoras ha sido llevado a cabo en diabéticos con proteinuria severa (10 g/24 h), pero se ha pensado que los esteroides y la ciclofosfamida podrían indicarse en la nefropatía membranosa.

Tratamiento de la insuficiencia renal terminal secundaria a diabetes

Las posibilidades terapéuticas se señalan en el esquema siguiente. Nuestra propia experiencia ha sido revisada (Watkins, Parsons y Bewick, 1977), al igual que en Minneapolis más recientemente (Goetz y Kyellstrand, 1979).



DPAC = Diálisis peritoneal ambulatoria continuada.
DPPI = Diálisis peritoneal periódica intermitente.

Cada fase terapéutica precisa un planteamiento a seguir y una cuidadosa valoración de lo que ocurriría si el camino elegido no demostrase éxito. Por esta razón, es aconsejable la construcción de una fístula en el brazo: así pues, si es necesario, el paciente puede ser dializado en seguida si el trasplante fracasa o la diálisis peritoneal no es posible. La construcción del shunt en el brazo

o en la pierna está lleno no sólo de dificultades técnicas de pobreza de flujo, sino que también se corre el riesgo de infligir más daño isquémico.

La diálisis peritoneal ambulatoria continuada tiene la ventaja de evitar esto y además puede administrarse la insulina por vía peritoneal, controlando la diabetes con mucha más facilidad. Alrededor del 30 % de la insulina administrada por esta vía es utilizada, y más de la mitad de la glucosa del líquido de diálisis atraviesa el peritoneo (Mitchell y al., 1979). La experiencia con la diálisis peritoneal ambulatoria de forma continuada es limitada y se cree que el 30 % de los pacientes después de 2 años tienen que recurrir a otra forma de tratamiento, debido a peritonitis y abscesos sépticos. Las complicaciones pueden disminuir usando antiagregantes plaquetarios, tales como el Dipyridamol, y tratando las infecciones incipientes con antibióticos de amplio espectro.

Los accesos vasculares de la hemodiálisis también proporcionan problemas peligrosos y las trombosis son lo bastante frecuentes como para justificar el uso de antagonistas plaquetarios (Dipyridamol).

El trasplante de riñón de un familiar donante vivo, con cuantos más tipajes compatibles se haga, parece ser el método mejor y más esperanzador para conseguir una rehabilitación total del paciente. Los resultados después de 2 años son todavía pobres, en comparación con los de otros pacientes nefróticos no diabéticos (Jacobs y al., 1979; Caralps y cols., 1979).

Incluso un trasplante con éxito después de un tiempo muestra alteraciones propias de nefropatía diabética pero, según parece, no evolucionan tan rápido como anteriormente (Maue y al., 1976).

Este último hecho ha estimulado a los cirujanos de varios centros a investigar la posibilidad de trasplante de páncreas, al mismo tiempo que el de riñón o por etapas. La técnica preferida es la de trasplantar sólo la cola del páncreas y bloquear los conductos excretores o permitir que el drenaje tenga acceso libre al peritoneo. La morbilidad y las consecuencias de este procedimiento, en período aún preliminar, hacen que sólo se desarrolle en pocos hospitales. En nuestra experiencia, 7 pacientes con trasplantes de riñón y páncreas han fallecido todos en los 3 meses siguientes, observando trombosis vasculares en el injerto y en las vías de drenaje pancreáticas.

Modalidades actuales en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal en pacientes diabéticos

La elección de un tratamiento, aunque perfilado ya con pocas palabras anteriormente, admite

una variedad de métodos, cada cual desarrollado en diferentes centros y con posturas diversas, para tratar la insuficiencia renal terminal diabética.

Las consideraciones personales y económicas de los centros determinarán el camino preferido.

En Europa, tenemos la suerte de poseer el registro de E.D.T.A. que informa a la mayor parte de unidades que atienden a pacientes diabéticos. En la figura 4 se muestra el modo actual de tratar a 1.856 pacientes, siendo la hemodiálisis hospitalaria y los trasplantes los que más sobresalen.

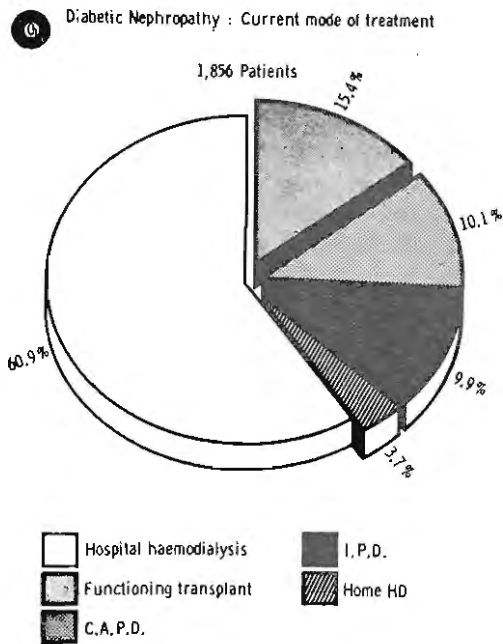


Fig. 4. Histograma de los métodos más comunes utilizados en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal. (Reproducida con autorización del registro de E.D.T.A.)

No obstante, cuando la supervivencia se traza en función de la diálisis, el primer y más precoz trasplante proporciona la forma mejor de supervivencia (véase figura 5).

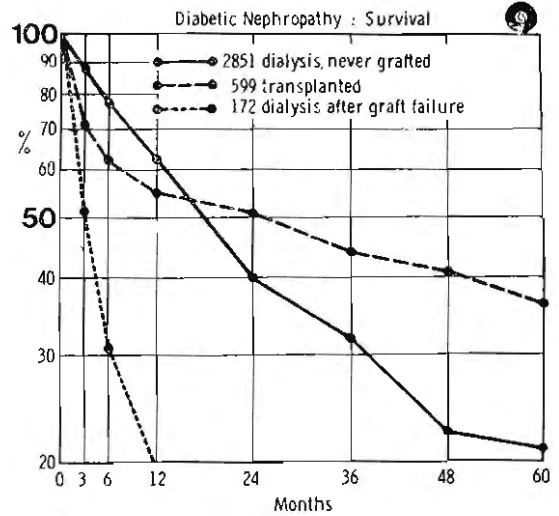


Fig. 5. Supervivencia estadística en Europa de diabéticos con insuficiencia renal terminal en tratamiento. (Reproducida con autorización del registro de E.D.T.A.)

Las causas de muerte en los diversos métodos de tratamiento son subrayadas como complicaciones cardíacas y vasculares, subyacentes en la base del proceso diabético.

Se tiene la esperanza de que las tres causas más sobresalientes de muerte asociada a trasplante puedan ser reducidas mediante dosis bajas de esteroides y un mayor y más cuidadoso control de las fuentes de sepsis (véase la figura 6).

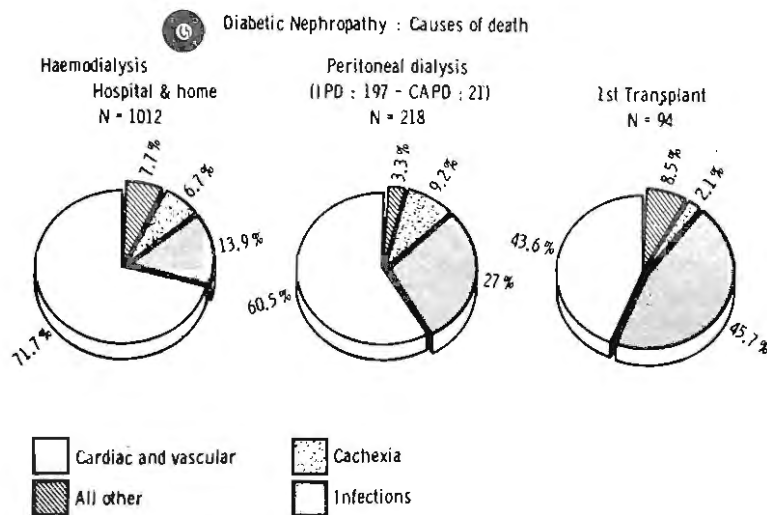


Fig. 6. Causas de muerte en tres tipos de tratamiento para diabéticos con insuficiencia renal terminal. (Reproducida con autorización del registro de E.D.T.A.)

Doy las gracias a los doctores P. J. Watkins, R. H. Jones, A. Maloney y al Staff de la Unidad Renal, por su ayuda en la recogida de datos, y a la Dra. T. Puyuelo por su ayuda en la traducción.

Resumen

Exposición de los mecanismos etiológicos involucrados en la nefropatía diabética, entre los que se discute la importancia de los factores genéticos e inmunológicos en una serie de 48 pacientes en insuficiencia renal crónica por dicha causa. Discusión sobre las alteraciones de lípidos, coagulación e hipertensión arterial, así como sobre la incidencia de otras glomerulopatías en el diabético. Mención de las características de la evolución y descripción de las diversas medidas terapéuticas, tanto en la fase inicial como en la terminal de esta nefropatía.

Bibliografía

- Astrug, A. K. G.: Diabetic Nephropaty: A clinical, functional, metabolic analysis. M. D. Thesis. University of Sofia, Bulgaria, 1976.
- Armanni, C. A.: Patologia e terapia del ricambio materiale (Milan), 1, 352, 1875.
- Azziz, S.; Cohen, A. H.; Winer, R. L.; Llach, F.; Massry, S. G.: Diabetes Mellitus with immune complex glomerulonephritis. *Nephron*, 23, 32-37, 1979.
- Barnett, A. H.; Leslie, R. D. G.; Pyke, D. A.: Chlorpromamide - Alcohol flushing and proteinuria in man insulin dependant diabetes. *British Med. Journal*, I, 515-516, 1981.
- Bell, E. T.: A postmortem study of vascular disease in diabetes. *Arch. Pathol. Lab. Med. J.*, 3, 44, 1952.
- Berkman, J.; Rifkin, H.: Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson), *Metabolism*, 22, 715, 1973.
- Bradley, W. E.: Autonomic neuropathy and the genitourinary system. *Journ. Urol.*, 119, 299-302, 1979.
- Brown, D. M.; Gerrard, J. M.; Peller, J.; Rad, G. H.; White, J. G.: Glomerular prostaglandin metabolism in diabetic rats. *Diabetes*, 29, 219, 1980.
- Burden, A. C.; Thurston, H.: Plasma renin activity in diabetes mellitus. *Clinical Science*, 56, 255-259, 1979.
- Caralps, A.; Masramón, J.; Figuerola, D.; Andreu, J.; Bruilles, J.; Lloveras, J.; Gil-Vernet, J. M.: Trasplante de riñón a un enfermo con diabetes mellitus. *Revista Clínica Española*, 154, 297-301, 1979.
- Christlieb, A. R.; Munichoodappa, C.; Braaten, J. T.: Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes*, 23, 835-840, 1974.
- Cudworth, A. G.; Buttazzo, G. F.; Doniach, D.: Genetic and immunological factors in type I Diabetes, p. 67-100, in *Immunology of Diabetes*, Ed. J. Irvine, Pub. Teviot Scientific Pub. Edinburgh (Chapter 3), 1980.
- Davis, T. M. E.; Brown, E.; Finch, D. R.; Mitchell, M.D.; Turner, R. C.: In vitro venous prostacyclin production, plasma 6 Ketoprostaglandin F₁ concentrat. and diabetic retinopathy. *Br. Med. Journ.*, 2, 1259-1261, 1981.
- Ebstein, W.: Ueber Bruseneithelnekrosen Beim Diabetes Mellitus; mit besonders Berücksichtigung des diabetischen coma. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 28, 143, 1881.
- Farquhar, A.; MacDonald, M. K.; Ireland, J. T.: The role of fibrin deposition in diabetic glomerulosclerosis; a light, electron and immunofluorescence microscopy study. *Journ. of Clin. Pathology*, 25, 657, 1972.
- Forland, M.; Thomas, V.; Shelokov, A.: Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. Studied on antibody coating of bacteria. *Journ. Am. Med. Assn.*, 238, 1924-1926, 1977.
- Goetz, F. C.; Kjellstrand, C. M.: The treatment of diabetic kidney disease. *Diabetologia*, 17, 267-281, 1979.
- Gunderson, H. J. G.; Osterby, R.: Glomerular size and structure in diabetes mellitus. II. Late abnormalities. *Diabetologia (Berl.)*, 13, 43-48, 1977.
- Hall, G. F. M.: The significance of atheroma of the renal arteries in Kimmelstiel-Wilson's syndrome. *Journ. Bacteriol.*, 64, 103, 1952.
- Heptinstall, R. H.: Pathology of the kidney, 2nd edition, 929-963, Little Brown & Co., Boston, 1974.
- Irvine, W. J.: Immunological aspects of diabetes mellitus. *Immunology of Diabetes*, 1-54. Ed. J. Irvine, Pub. Teviot Scientific Pub. Edinburgh, 1980.
- Irvine, W. J.; Di Mario, U.; Guy, K. et al.: Immune complexes and diabetic microangiopathy. *Journ. Clin. Lab. Immunol.*, 1-3, 187-191, 1978.
- Irvine, W. J.; Mariodi, U.; Guy, K.; Iavicoli, M.; Pozzilli, P.; Lumbroso, B.; Andreani, D.: Immune complexes and diabetic microangiopathy. *Immunology of Diabetes*, Chapter 23, 325-336. Ed. W. J. Irvine. Teviot Pub. Edinburgh, 1980.
- Jones, R. H.; Hayakawa, H.; Malkay, J. D.; Parsons, V.; Watkins, P. J.: Progression in Diabetic Nephropathy. *Lancet*, 1, 1105-1107, 1979.
- Johnson, M.; Harrison, H. E.; Raftery, A. T.; Elder, J. B.: Vascular prostacycl. may be reduced in diabetes in man. *The Lancet*, 1, 325-326, 1979.
- Keen, H.; Chlouverakis, C.; Fuller, J.; Jarret, R. J.: The concomitants of raised blood sugar: studies in newly detected hyperglycaemics. *Guy's Hospital Report*, 118, 247, 1969.
- Korger, S.: Immunohistochemical findings in renal biopsies performed on diabetics. *Pathol. Anat.*, 121/4-5, 465-472, 1977.
- Lawler, D. P.; Schreiner, G. E.; David, A.: Renal medullary necrosis. *Amer. Journ. Med.*, 29, 132, 1960.
- Lloyd-Mostyn, R.; Oram, S.: Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycaemia. *Lancet*, I, 1213, 1975.
- Marks, H. H.: Longevity and mortality of diabetics. *A. Journ. Pub. Health*, 55, 416-423, 1965. Joslin clinic figures, 1956-1962.
- Mauer, S. M.; Steffes, M. W.; Sutherland, D. E. R.: Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantations. *Diabetes*, 24, 280, 1975.
- Mauer, S. M.; Barbosa, J.; Vernier, R. L.; Kjellstrand, C. M.; Buselmeier, T. J.; Simmons, R. L. Najarian, J. S.; Goetz, F. C.: Development of diabetic vascular lesions. *New. Eng. Journ. Med.*, 295, 916-920, 1976.
- Mauer, S. M.; Steffes, M. W.; Brown, D. M.: The Kidney in Diabetes. *Amer. Journ. Med.*, 70, 603-612, 1981.
- Mitchell, J. C.; Frohnert, P. P.; Kurtz, S. B.; Anderson, C. F.: Chronic peritoneal dialysis in juvenile-onset diabetes mellitus: a comparison with haemodialysis. *Mayo Clin. Proc.*, 53/12, 775-718, 1978.
- Mogensen, C. E.: Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scan. Journ. Clin. Lab. Invest.*, 28, 183-193, 1971.
- Mogensen, C. E.; Vittinghus, E.: Urinary albumin excretion in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. *Scand. Journ. Clin. Lab. Invest.*, 35, 295-300, 1975.
- Mogensen, C. E.: Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, 25-suppl., 2, 872-879, 1976.
- Mogensen, C. E.: Antihypertensive treatment inhibiting

- the progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol*, Suppl. 85, sup. 209 (46), 1977.
- Mogensen, C. E.: Diabetes and hypertension. *The Lancet*, I, 17th Feb., 1979.
- Mogensen, C. E.; Vittinghus, E.; Solling, K.: Abnormal albumin excretion after two provocative renal tests in diabetes: Physical exercise and lysine infusion. *Kidney International*, 16, 385-393, 1979.
- Moloney, A.; Watkins, P. J.; Ireland, J. T.; Whitfield, G.: The complications of patients dying with diabetic renal failure. *Lancet*, ii, 1981.
- Nash, D. A.; Rogers, P. W.; Langlinais, P. C.; Bunn, S. M.: Diabetic glomerulosclerosis without glucose intolerance. *Amer. Journ. Med.*, 59, 191-199, 1975.
- Osterby, R.: Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med. Scand.*, Suppl. 574, 1975.
- Osterby, R.; Gunderson, H. J. G.: Glomerular size and structure in diabetes mellitus. *Diabetologia*, II, 225-229, 1975.
- Parving, H. H.:
- Rossing, N.; Parving, H. H.; Lassen, N. A.: Albumin transcapillary escape rate as an approach to intravascular physiology in health and disease. *Plasma Protein Turnover*, 357. Ed. Bianchi, R., Marianini, G., McFarlane, A. S. Pub. Macmillan, London, 1976.
- Turney, J. H.; Woods, H. F.; Fewell, M. R.; Weston, M. J.: Factor VIII complex in uraemia and effects of haemodialysis. *Brit. Med. Journ.*, 282, 1653-1656, 1981.
- Viberti, G. C.: Early functional and morphological changes in diabetic nephropathy. *Clin. Neph.*, 13, 47-53, 1979.
- Viberti, G. C.; Pickup, J. C.; Jarrett, R. J.; Keen, H.: Diabetic control and renal function. *New Eng. Journ. Med.*, 300, 638-641, 1979.
- Viberti, G. C.; Bilous, R. W.; Pickup, J. C.; Keen, H.; MacKintosh, D.: Deterioration of renal function in diabetic nephropathy, the effect of optimal glycaemic control by continuous subcutaneous insulin infusion. *Euro. Journ. Clin. Invest.* 15th. Annual Meeting, E. S. Clin. Invest. 1981, p. 32, Basle, 1981.
- Was, J. A. C.; Watkins, P. J.; Dische, F. E.; Parsons, V.: Atypical glomerular disease in diabetes mellitus. *Nephron*, 21, 289-296, 1978.
- Wardle, E. N.: Diabetic nephropathy. *Brit. Med. Journ.*, 3, 306, 1975.
- Watkins, P. J.; Parsons, V.; Bewick, M.: The prognosis and management of diabetic nephropathy. *Clin. Neph.*, I, 243-249, 1977.
- Westberg, N. G.; Michael, A. F.: Immunohistopathology of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes*, 21, 163, 1972.
- Westberg, N. G.: Diabetic nephropathy: Pathogenesis and prevention. *Acta Endocrinol.*, 94. Suppl. 238, 85-100, 1980.
- Zizon, V. A.; Maunta, H.; Lord, J.; Cagle, W. D.; Lucky, W.: Increased biosynthesis of thromboxane A₂ by diabetic platelets. *Euro. Journ. Clin. Invest.*, 9, 223, 1979.