

# EDITORIAL

---

## NEFROPATIA DIABETICA

En España la diabetes mellitus (DM) ofrece una creciente prevalencia. Los escasos estudios al respecto detectan cifras entre el 4-10% apreciado en áreas rurales y el 5% de las zonas urbanas, pudiéndose aceptar, por tanto, una prevalencia global cercana al 5% de la población total. La DM tipo I o insulina-dependiente (DMID) presenta una incidencia anual de 0,12%/1000 y una prevalencia de 3,9/1000, según se desprende del único estudio español al efecto. No existen datos fidedignos concernientes a la incidencia y prevalencia de la DMID. Extrapolando a partir de las incidencias observadas en la DMID, y a nivel global, puede inferirse que la incidencia anual para la DMID deberá situarse alrededor del 5% de la población total. Los únicos datos fiables, referidos a pacientes tratados farmacológicamente, indican una prevalencia para la DM tipo II de 16,5%. El sesgo impuesto es considerable y sugiere que los valores de prevalencia del orden del 32% —señalados en otras fuentes— se corresponderían mejor con la realidad.

En la actualidad cabe prever que el 30 o 40% de los diabéticos tipo I (DMID) desarrollará ND en el transcurso de las tres décadas siguientes al diagnóstico. La incidencia de ND se reduce sensiblemente transcurridos 30-35 años del inicio de la enfermedad, reflejándose así la diversa predisposición individual a padecer la nefropatía.

La nefropatía diabética puede adjetivarse de incipiente o instituida. La ND instituida, definida por la constatación de microalbuminuria (MAO) superior a 300 mg/24 horas o de proteinuria superior a 0,5 gr/24 horas, progresará inexorablemente hacia la insuficiencia renal terminal en un plazo aproximado de 7 a 10 años. La ND incipiente, caracterizada por microalbuminuria entre 30 y 300 mg/24 horas y filtrado glomerular normal o elevado, progresará en un elevado porcentaje de casos hacia la nefropatía manifiesta, requiriéndose para ello un lapso de 15 a 20 años.

A pesar de la generalización de la indicación de tratamientos substitutivos, diálisis y trasplante renal, muchos pacientes diabéticos mueren de uremia como consecuencia de la inviabilidad de estas terapéuticas motivada por la coexistencia de otras graves complicaciones micro y macroangiopáticas. Entre estas últimas cobra particular relieve la cardiopatía isquémica que es, además, causa primera de muerte sea cual fuere el tipo de diabetes mellitus y de la que la propia nefropatía diabética es importante marcador de riesgo, ocupando la infección y el accidente vascular cerebral lugares secundarios como responsables de mortalidad.

La supervivencia del paciente diabético bajo tratamiento substitutivo es inferior a la del no diabético cualquiera sea la modalidad de tratamiento indicada. La supervivencia media del diabético hemodinamizado se sitúa alrededor de 3,5 años contra los 7,2 años del censo global, manteniéndose una proporción probablemente similar cuando el primer tratamiento ha sido la diálisis peritoneal ambulatoria continua. El trasplante ofrece, asimismo, peores resultados en el diabético que en el no diabético tanto en lo que respecta a supervivencia de paciente como del injerto. Sobre 2426 transplantados correspondientes al período 1984-1993, la supervivencia en el paciente diabético y la de su injerto cuando comparadas con las apreciadas en no diabéticos fueron 69,6% y 48,9% y de 91,4% y 66,5%, respectivamente.

La superior tasa de mortalidad en el diabético dializado o transplantado discurre paralela a su alta morbilidad. Esta elevada morbilidad, que traducida en días/años de hospitalización supone 9,9 días contra los 5,5 días en los no diabéticos, es exponente de la superior tasa de patologías asociadas tanto al inicio del tratamiento (-2,5 versus 1,5-) como de las de posterior adquisición.

La cruda asepsia estadística bota un presente que con ser todavía poco halagüeño permite mantener vivas las esperanzas pues, en primer lugar, aún cuando insuficientes, estos resultados son mejores que los obtenidos hace escasos años, y, en segundo lugar, es de esperar resultados mejores que los obtenidos hace escasos años, y, en segundo lugar, es de esperar resultados positivos de la aplicación del conocimiento adquirido en el último lustro. En tal sentido, es indudable que 1) un mejor control tensional y metabólico ha permitido enlentecer la progresión de la nefropatía establecida, que 2) las pautas de optimización metabólica y la administración de IECA en el diabético normotenso parecen frenar bastante efectivamente la conversión del estado micro a macroproteinúrico o que, inclusive, 3) pueden reducir la incidencia de microalbuminuria permanente, y que, finalmente, 4) la modesta pero evidente mejoría de resultados respectivamente apreciados en la aplicación de diálisis o del trasplante, permiten, también aquí, valorar positivamente el presente.

Estos mismos elementos, en conjunción con el grado de concreción e incidencia de las actuales líneas de investigación, permitirán vislumbrar los reales alcances de progreso futuro, que, a tenor de tímidas primicias, parece prometedor,

En el diabético sometido a hemodiálisis es de prever que la tendencia a lograr 1) mayor estabilidad hemodinámica - mediante empleo de dializado con tampón bicarbonato y el control del hematocrito crítico-. 2) mayor biocompatibilidad -mediante el empleo de polímeros con menores efectos sobre elementos formes, respuestas inmunológicas y coagulación-. 3) con el uso de dializado estéril y/o 4) con la práctica de convección asociada en orden a aumentar la eficacia y prevenir el flujo retrógrado, así como 5) con la consecución de mejores niveles nutricionales. 6) con el logro de controles metabólicos optimizados y 7) con las actitudes de prevención de la progresión de la enfermedad arterioesclerótica -mediante una agresiva intervención frente a las alteraciones lipídicas-. redundará en la consecución de niveles más elevados de supervivencia y, quizás en algo aún más importante, la propia calidad de vida.

La introducción de los nuevos inmunosupresores permitirá limitar o incluso quizás evitar el uso de corticosteroides, facilitándose por tanto el control metabólico del paciente trasplantado. Su superior efectividad asociada a un manejo relativamente sencillo sugiere mejores resultados futuros en el trasplante renal y en el trasplante combinado reno-pancreático, tanto de paciente como de injerto.

Es, empero, en la proyección de las fases menos avanzadas donde se contemplan posibles actitudes ha poco consideradas quiméricas. De las investigaciones clínicas en curso con inhibidores de la aldosa-reductasa o del TGF beta se espera obtener resultados sobre los efectos de la activación de la célula mesangial y poder actuar sobre la acumulación de matriz extracelular que tal activación conlleva.

La aplicación de medidas de intervención en las fases precoces de la ND, es decir, en la etapa microalbuminúrica o en la macroproteinúrica con filtrado renal normal o, incluso, en condiciones sin nefropatía evidente como es el caso del enfermo normoalbuminúrico sin o con hiperfiltración -que hoy se plantea en términos no selectivos- parece plausible que pueda concretarse en aquellos pacientes adecuadamente identificados por su riesgo a padecer la ND.

La identificación del individuo genético o morfofuncionalmente predispuesto a padecer la enfermedad renal diabética es crucial tanto para la población de alto riesgo -en la que el reconocimiento razonablemente precoz de su condición deberá suponer la anticipación de las medidas de intervención y el seguimiento intensivo- como en la población de bajo riesgo, que podrá evitar ser objeto de actuaciones superfluas y costosas.

La investigación en el ámbito de los potenciales marcadores de riesgo e indicadores de progresión es muy intensa, por lo que su acervo crece constantemente. Aspectos 1) genéticos como los antecedentes familiares de hipertensión o los marcadores genómicos, 2) funcionales de raíz genética como cambios en la actividad de los transportes iónicos o de la naturaleza alélica del receptor de la angiotensina, 3) puramente funcionales como la hipertensión o la caída de la reserva glomerular, y 4) mixtos funcional-lesiones como el incremento de la permeabilidad glomerular a los dextranos de alto peso molecular, los cambios morfológicos o inmunoquímicos renales, la microalbuminuria o los marcadores de disfunción endotelial -como el aumento de permeabilidad, incrementos del factor von Willebrand, cambios en la síntesis y liberación de PO II, endotelina y óxido nítrico- o la excreción urinaria de ciertas enzimas tubulares -como la NAO o la fosfatasa alcalina intestinal- o por último la detección de constituyentes proteicos matriciales, completan -junto a otros de menor relevancia o experimentación- un prolijo listado que en aras de la proyección clínica conviene expurgar.

En la DM1, la microalbuminuria constituye por su elevada especificidad y reducido coeficiente de variabilidad (7%) el marcador de riesgo más sensible y, por supuesto, también el más simple y económico. Por el contrario, en la DM2 la microalbuminuria ofrece especificidad y sensibilidad muy limitadas respecto de su poder predictivo de ND, manifestándose, en su lugar, como un aceptable marcador de riesgo cardiovascular.

La significación de todos los demás marcadores no está consolidada o bien se desconoce. Tal es el caso, entre los primeros, de los antecedentes familiares de hipertensión, la hiperfiltración, los transportes de membrana o de los cambios morfológicos. Respecto de los restantes cabe destacar la previsible trascendencia futura de los estudios genómicos, mientras que los demás o bien permanecen en ámbito experimental o en situación de investigación clínica incipiente.

Pretender extraer conclusiones de esta divulgación sería impropio. Por más que, sin embargo, apostillar enfatizando la necesidad de un posicionamiento asistencial del nefrólogo para conocer y evaluar las actitudes preventivas y nada mejor que él podrá lograr, sea la máxima demora en la instauración de la insuficiencia renal terminal o bien sea la mejor condición clínica del paciente terminal en la perspectiva del tratamiento sustitutivo.

El nefrólogo debe participar en el establecimiento de los controles de prevención secundarios tan precozmente como lo permita la cada vez más pronta detección de una microalbuminuria estable e inmodificable, en estrecha colaboración con los compañeros de asistencia primaria y los diabéticos de área u hospitalarios.

Es tarea de todos y de las propias sociedades científicas promocionar entre los jóvenes nefrólogos el interés por investigar en el campo de la nefrología diabética y de sus marcadores precoces, así como estimular la investigación de las tecnologías y métodos terapéuticos que aplicados en el ámbito de la diálisis y del trasplante nos conduzcan a una equiparación de resultados entre pacientes diabéticos y no diabéticos.