

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Nefropatía diabética

Dr. Andrés Valdivieso Dávila
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Nefro-Urología

INTRODUCCION

La nefropatía es una de las complicaciones más temidas de la diabetes mellitus. Hecho el diagnóstico, los pacientes inician un inevitable camino a la insuficiencia renal terminal (IRT), que los obliga a sobrevivir con terapias de sustitución (diálisis o trasplante). Aun cuando estas técnicas han progresado notablemente, rara vez consiguen la rehabilitación total del enfermo, ni le permiten una sobrevida comparable con la del resto de los pacientes con IRT. Por ejemplo, la sobrevida a cinco años de los diabéticos en diálisis es menos de la mitad que la de sus controles sin diabetes mellitus.

Debido a la elevada prevalencia de diabetes mellitus en nuestro país, la nefropatía diabética es la segunda causa de IRT, después de los casos de origen desconocido. En Estados Unidos y Europa occidental, esta nefropatía es hoy la primera causa de IRT (USA: 30% de casos). Aproximadamente la mitad de ellos han sufrido diabetes mellitus tipo I, aun cuando ésta no afecte a más del 10% de los diabéticos de una población.

DEFINICION

La nefropatía diabética es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal progresiva. La albuminuria se diagnostica con una tira reactiva persistentemente positiva o por excreción urinaria > 300 mg/día. Es necesario tener presente que esta definición clínica sólo considera la fase tardía de la enfermedad. Como se describe más adelante, la nefropatía generalmente existe histológica y funcionalmente cuando se hace el diagnóstico de diabetes.

En pacientes con diabetes mellitus tipo I, la albuminuria se suele iniciar en forma intermitente después de cinco años de enfermedad. En diabéticos tipo II este plazo es difícil de precisar, pues rara vez se conoce con exactitud el comienzo de la diabetes. En ambas formas de diabetes, la nefropatía coexiste con frecuencia con retinopatía.

El reconocimiento de estos plazos es importante, ya que en diabéticos tipo I con proteinuria precoz (antes de cinco años), o en los pacientes con nefropatía rápidamente progresiva o sin retinopatía, es posible la existencia de otra enfermedad renal, lo que amerita un estudio con biopsia renal.

ANATOMIA PATOLOGICA

En la diabetes suelen estar comprometidas las cuatro estructuras del riñón: glomérulos, vasos, túbulos e intersticio.

La lesión más precoz y característica es el engrosamiento homogéneo y continuo de la membrana basal glomerular; luego aparece acumulación de material eosinófilo en la matriz mesangial (glomeruloesclerosis difusa), lesión menos específica, ya que puede verse incluso con el envejecimiento.

La alteración más tardía es la glomeruloesclerosis nodular (lesión de Kimmelstiel-Wilson), que aparece con una frecuencia menor (20%). Los nódulos son masas hialinas acelulares, que parecen reflejar la extensión de la lesión difusa a la pared capilar. El material hialino también se deposita en las arteriolas aferente y eferente. La inmunofluorescencia no muestra lesiones específicas.

Es frecuente, además, el compromiso vascular arterio y arteriolo-esclerótico, que puede provocar isquemia y destrucción tubular. Este es particularmente notorio cuando el paciente padece hipertensión arterial.

En el intersticio pueden aparecer fibrosis, acumulación de lípidos y focos de pielonefritis, cuando ha existido infección secundaria.

FISIOPATOLOGIA

La hiperglicemia parece ser condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la lesión, ya que no todos los diabéticos se complican con nefropatía. Ella podría participar a través de dos mecanismos, no excluyentes entre sí:

- glicosilación de proteínas de mesangio y membrana basal, las que actuarían induciendo el atrapamiento de macromoléculas circulantes e hiperplasia mesangial;
- alteración hemodinámica renal, con vasodilatación e hipertensión intraglomerular. Esta última provocaría daño endotelial y glomeruloesclerosis progresiva.

HISTORIA NATURAL

La enfermedad se presenta en el 40% a 50% de los pacientes con diabetes tipo I, los que llegan a la IRT diez a treinta años después. La gran mayoría de los estudios se ha hecho en estos enfermos y en centros de referencia, donde predominan los pacientes más graves. En consecuencia, la prevalencia e incidencia de esta nefropatía calculadas a partir de esos datos pueden estar algo sobredimensionadas. No se conoce la razón por la cual algunos de estos pacientes no presentan la enfermedad. Pudieran ser genéticas (¿diferencias ligadas al co-transporte de sodio en la membrana celular?).

Mogensen *et al.* han propuesto que la historia natural de la nefropatía en diabéticos tipo I tendría cinco etapas evolutivas, que se describen a continuación. Haremos comparaciones con la diabetes mellitus tipo II, cuando sea pertinente.

I: Nefromegalia e hiperfiltración glomerular.

Está presente en casi todos los enfermos al diagnosticarse la diabetes. Se asocia con aumento del volumen y de la superficie de filtración, hipertensión capilar y aparición de albuminuria muy ocasionalmente. Si bien estas alteraciones precoces pueden revertir con el estricto control de la glicemia, casi todos los pacientes pasan a la etapa siguiente.

II: Lesión renal, sin alteraciones clínicas.

Aparece dos a tres años después del diagnóstico. Se caracteriza por ensanchamiento de la membrana basal glomerular/tubular y crecimiento mesangial. La filtración glomerular y la hipertensión capilar se mantienen altas, sin detectarse albuminuria de rutina. El engrosamiento mesangial (no el de la membrana basal) inicia la caída de la función renal. Sin embargo, por razones desconocidas (¿genéticas, hipertensión arterial?) sólo un 35% a 40% de los casos pasa a la etapa siguiente.

III: Nefropatía incipiente.

Siete a quince años después del diagnóstico, un 25% a 40% de los casos tiene "microalbuminuria". Este vocablo nos parece inapropiado, ya que sugiere la excreción de una molécula más pequeña o de una parte de la molécula de albúmina, lo que es falso. La albúmina es la misma que la circulante.

La filtración glomerular (FG) puede estar normal o levemente elevada y la biopsia demuestra una glomeruloesclerosis difusa establecida.

Conviene detenerse brevemente en esta etapa. La excreción urinaria de proteínas en un sujeto sano, joven, es menor de 150 mg/24 horas; de ella, sólo 15 mg/24 horas (o 10 µg/min) corresponde a albúmina, cifra que parece aumentar levemente con el envejecimiento.

La microalbuminuria se determina en muestras aisladas o recolectadas durante periodos cortos. Se puede expresar en µg/min o como mg/24 horas. Su magnitud varía considerablemente de día en día y también con la hora, postura corporal, dieta y ejercicio físico. Sin embargo, hay acuerdo en considerar positiva una cifra mayor de 20 µg/min o mayor de 30 mg/24 hr. Su presencia tiene un gran valor pronóstico: se asocia con nefropatía e IRT en el 80% de los enfermos con diabetes mellitus tipo I. Si bien su valor predictor de nefropatía clínica en diabetes mellitus tipo II parece ser menor, ya que sólo la desarrolla un 25% de los pacientes con microalbuminuria, en estos enfermos ha demostrado ser un buen marcador de riesgo de muerte, lo que probablemente indica que actúa como marcador de enfermedad vascular generalizada.

IV: Nefropatía clínica

El diagnóstico está basado en la presencia de albuminuria mayor de 200 µg/min o mayor de 300 mg/día; en consecuencia, el examen de proteinuria es positivo.

Han transcurrido diez-treinta años desde el diagnóstico inicial. La FG ya no es alta; es muy frecuente encontrar retinopatía y un síndrome nefrótico establecido. La presión arterial, el riesgo de cardiopatía coronaria y la mortalidad son definitivamente mayores que en los pacientes sin albuminuria. Un 75% a 80% pasa a la etapa siguiente y final.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo II con diez años de evolución, la prevalencia de nefropatía clínica varía entre un 15% y 40%.

V: Insuficiencia renal terminal

En diabetes mellitus tipo I, la filtración glomerular continúa descendiendo a razón de 10 ml/min/año y la presión arterial aumentando. Aparece el síndrome urémico. Es posible que la progresión desde la etapa IV a la V en diabetes mellitus tipo II sea algo menor.

FACTORES DE RIESGO DE NEFROPATIA

Se ha logrado identificar a varios, algunos modificables, otros no. Los primeros, corregidos precozmente, permiten realizar prevención primaria (antes de la lesión renal). Otros, sólo la secundaria (frenar o revertir la microalbuminuria) o la terciaria (retrasar la diálisis o el trasplante).

Tipo de diabetes. La proporción de pacientes diabéticos insulino-dependientes que presenta esta complicación es difícil de precisar, pues frecuentemente desconocemos el momento exacto de su inicio. Sin embargo, si el 85% a 90% de los diabéticos de una población son tipo II, su impacto en la incidencia de IRT y en el gasto en salud debería ser considerable.

En diabetes mellitus tipo II, la albuminuria es buen marcador de mortalidad, pero sólo un 10% a 16% de ellos fallece de insuficiencia renal. Si se controlan los otros factores de mortalidad, la incidencia de IRT parece ser semejante para ambos tipos de diabetes.

Hiperglicemia. Los datos disponibles sugieren que su control es de gran importancia en la prevención primaria de la diabetes mellitus. Es posible, además, que el control de la hiperglicemia logre enlentecer o revertir algunas alteraciones precoces de la enfermedad.

Hipertensión arterial. Factor de enorme importancia, especialmente en diabetes mellitus tipo I, aunque aún se desconoce si ella precede a la nefropatía o si es secundaria a ésta. En diabetes mellitus tipo I es raro encontrar hipertensión arterial al momento del diagnóstico. Sin embargo, en estos casos la historia familiar de hipertensión es importante, pues se asocia posteriormente con frecuencia a la enfermedad renal. En cambio, en el diabético insulino-independiente generalmente la presión está elevada al momento del diagnóstico.

Establecida la etapa III, albuminuria e hipertensión arterial se correlacionan en ambas formas de diabetes. Más aún, en la diabetes mellitus tipo I, el nivel de hipertensión es un fuerte marcador pronóstico y se ha demostrado que el control apropiado de la presión consigue detener dramáticamente la albuminuria y la caída de la filtración glomerular.

En diabetes mellitus tipo I, el control de la presión arterial es la herramienta terapéutica de mayor valor, especialmente comprobada con el empleo de drogas inhibitoras de la enzima de conversión de angiotensina.

Ingesta proteica. Existen sólidas evidencias de que la restricción de proteínas reduce la hipertensión glomerular y la hiperfiltración en la diabetes experimental. Estudios en humanos también han confirmado que la restricción proteica (0,6-0,8 g/kg/día) reduce la velocidad de descenso de la FG en diabéticos tipo I, con FG normal o alta. En pacientes en etapa III, la albuminuria y la velocidad de caída de FG se reducen, independientemente de la presión arterial o del nivel de la glicemia.

Genética. Existe una demostrada susceptibilidad familiar a desarrollar nefropatía diabética, al menos en diabetes mellitus tipo I, especialmente si además hay historia familiar de hipertensión. Esta última parece estar asociada con un defecto en la excreción urinaria de sodio y modificaciones en el cotransporte de sodio en la membrana celular.

Edad y duración de la enfermedad. Ambos factores influyen, predominando la edad. En general, a mayor edad es más probable la aparición de nefropatía. Como ya se mencionó, en diabetes mellitus tipo I la mayor incidencia está diez a catorce años después del diagnóstico, siendo más tarde rara. En la diabetes tipo II probablemente suceda algo semejante, pero aún no lo sabemos, pues casi nunca conocemos el comienzo exacto de la diabetes.

PREVENCION

Diabetes insulino-dependiente

La Tabla 1 ilustra las medidas de prevención recomendables hasta el momento. El control de la glicemia es particularmente importante en las primeras etapas. En cambio, el control de la presión arterial y la restricción proteica lo son para todas. Además, deben identificarse los enfermos con mayor riesgo de nefropatía (retinopatía, historia familiar de hipertensión arterial). Por ahora, medidas tales como uso de inhibidores de la aldol-reductasa, drogas antiplaquetarias o inhibidores de la enzima convertidora en normotensos están en etapa experimental.

Es imposible recomendar actualmente el examen de todos los diabéticos con microalbuminuria; la técnica es cara, no bien estandarizada y, aunque es un buen marcador pronóstico, los pacientes positivos no se tratarían, en prevención secundaria, con medidas distintas.

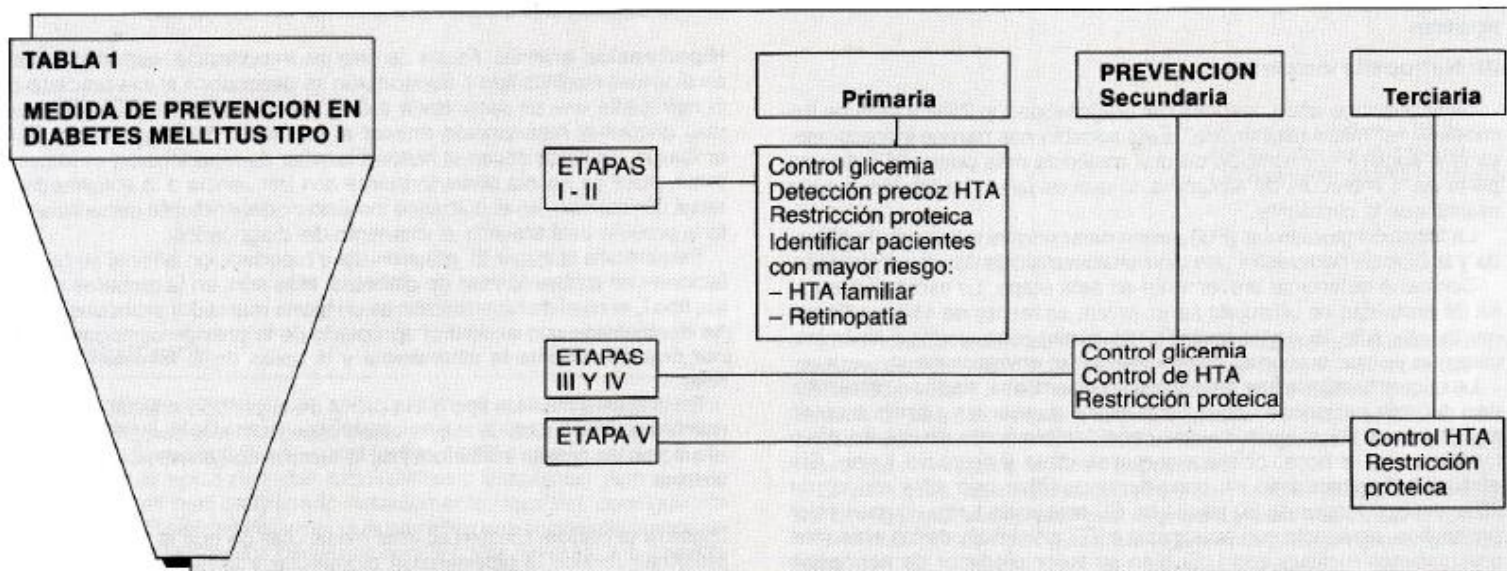
Es útil buscarla en pacientes con retinopatía o historia familiar de hipertensión arterial. Sin embargo, todos deben efectuarse periódicamente un examen de orina.

Diabetes insulino-nodopendiente

En este grupo, existen pocos estudios que evalúen la eficacia clínica de intervenciones para controlar los factores de riesgo. Incluso, igno-

ramos si en su comienzo existe hiperfiltración glomerular en todos los casos.

La obesidad, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial habitualmente requieren de tratamientos simultáneos, a pesar de lo cual muchos enfermos fallecen de complicaciones cardiovasculares antes de desarrollar insuficiencia renal avanzada. El valor predictivo de la microalbuminuria es menor y su determinación rutinaria no se justifica.



RECOMENDACIONES GENERALES

Estas están tomadas de la Conferencia sobre nefropatía diabética, publicada en 1989 (Am J Kidney Diseases).

Diabéticos con albuminuria dentro de límites normales

1. Evaluar anualmente con tira reactiva la excreción de albúmina en todo paciente con diabetes mellitus tipo I con más de cinco años de duración y en todos los enfermos con diabetes mellitus tipo II.
2. Determinar la presión en todos los controles y por lo menos una vez al año. Tratar la hipertensión arterial en todo paciente con cifras mayores a 140/90 mmHg. Actuar con especial rapidez y energía si la hipertensión arterial es mayor o si existe daño secundario.
3. La hipertensión sistólica mayor 160 mmHg debe ser tratada a cualquier edad.
4. Lograr un óptimo control de la glicemia, de acuerdo a los criterios señalados en otros capítulos de este Boletín.
5. Recomendar una ingesta proteica cercana a 0,8 g/kg/día en adultos.
6. Evaluar y tratar otros factores de riesgo de enfermedad coronaria.
7. Practicar control oftalmológico anual.

Diabéticos con albuminuria elevada

Además de mantener el control de los factores de riesgo y la evaluación retiniana, se debe:

1. Evaluar la proteinuria de 24 horas con mayor frecuencia (tres veces en seis meses). Evaluar el clearance de creatinina una vez al año. Descartar otras nefropatías concomitantes.
2. Mantener un estricto control de presión arterial, manteniendo cifras bajo 140/90 mmHg. Las drogas a usar son discutidas en otro artículo de este Boletín.
3. Ser particularmente estrictos en evitar una ingesta proteica mayor de 0,8 g/kg/día.
4. Si la creatinemia es mayor de 2 mg/dl o el clearance menor de 40 ml/min, solicitar evaluación nefrológica.
5. Si las condiciones generales y económicas lo permiten, es recomendable discutir precozmente con el enfermo y su familia el tratamiento de sustitución de insuficiencia renal terminal. Esto significa preparar un buen acceso vascular para diálisis cuando la filtración es menor o igual a 20 ml/min y discutir las alternativas de un trasplante, que debiera ser preferentemente con un donante en muerte cerebral.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Vial S. El riñón en la diabetes. En: Vial S. Temas de nefrología. Ediciones Universidad Católica de Chile, 1989; 263-267.
2. Selvy JV, Fitz Simmons SC, Newman JM et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. JAMA, 1990; 263:1954-1960.
3. Hawthorne VM et al. Preventing the kidney disease of diabetes mellitus. Consensus statement. American J Kidney Diseases, 1989; 13:2-6.