

## Tratamiento sustitutivo en el diabético urémico

J. Aubia

Hospital G. M. D. L'Esperança. Barcelona.

De las causas de insuficiencia renal crónica terminal que motivan la inclusión de nuevos pacientes en los programas de sustitución, la nefropatía diabética (ND) es la que presenta un mayor crecimiento en la mayoría de países occidentales. En algunos países, como los escandinavos o en los Estados Unidos, la proporción de diabéticos ha llegado a representar el 25 %<sup>1</sup>. Las causas de este crecimiento son múltiples. La más evidente es el cambio que de forma progresiva se ha operado en la mayoría de programas que han dejado de considerar a los diabéticos con uremia terminal como no idóneos para los programas de sustitución. Este cambio es a su vez la consecuencia de las mejoras en los resultados que a lo largo de los últimos años se han conseguido con todos los métodos: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante, que vamos a revisar.

Está en controversia si aquellas altas proporciones de diabéticos en algunos países representan sólo una mayor incidencia de diabetes mellitus o bien una historia natural de la nefropatía algo diferente que la de los países latinos, como el nuestro o como Italia<sup>2</sup>, en los que la proporción de diabéticos en los programas no llega en general a superar el 10 %<sup>3,4</sup>. Las proporciones entre nefropatía diabética, debida a DM tipo I y tipo II<sup>5</sup>, son también diferentes entre los países escandinavos y los latinos; ello conduce a que haya evidentes diferencias de edad entre los pacientes diabéticos del norte y del sur de Europa con pacientes mayores entre nosotros y más jóvenes en los países escandinavos, donde parece que ahora está ya disminuyendo la incidencia de nefropatía en la DM tipo I<sup>6</sup>. Esta diferencia de edad debe tenerse en cuenta a la hora de valorar algunas de las experiencias y sus propuestas.

Las complicaciones oculares, neurológicas, metabólicas y del sistema cardiovascular, después de una diabetes de larga evolución, convierten a estos pacientes ya en el momento inicial del tratamiento en sujetos con una mayor mortalidad y morbilidad. De todas formas las sucesivas mejoras introducidas en el tratamiento de estos pacientes han permitido superar el período de la «verdad triste»<sup>7</sup> de que habla la literatura de principios de los setenta. Todos los trabajos

recientes constatan mejorías en los resultados, cualquiera que sea el método empleado<sup>8-11</sup>. Sin embargo, también prácticamente, casi de forma unánime, se refiere que dichos resultados son inferiores a los de los no diabéticos<sup>12-15</sup>.

Las causas de mortalidad de los diabéticos urémicos son muy constantes, sea cual fuere la forma de tratamiento: las cardiovasculares y las infecciosas<sup>9-17</sup> y, por tanto, la comparación de los resultados obtenidos en la población diabética con los diversos tratamientos es francamente difícil si antes no se pueden homogeneizar y randomizar las subpoblaciones en función de los riesgos de presentar aquellas complicaciones. En general, las series publicadas de tratamientos comparados son pequeñas, retrospectivas y con seguimientos cortos y comparan poblaciones dispares en edad, tipos de diabetes o severidad de las complicaciones al inicio<sup>9-17</sup>; por tanto, sus conclusiones no deben ser tenidas más que como indicativas. En este mismo número nuestro grupo presenta un trabajo de tratamiento comparado que sólo muy parcialmente logra superar algunos de estos obstáculos.

Si la causa más importante de mortalidad del diabético urémico es la cardiovascular, la comparación entre métodos de tratamiento deberá ser favorable a aquel método capaz de mantener este estado cardiovascular en mejores condiciones. En unos trabajos recientes de Ritz<sup>18</sup> y Friedman<sup>19</sup>, ambos autores llegan a demostrar —a partir de métodos diferentes— que la hipertensión arterial en diabéticos, tanto en HD como en trasplantados, es un importante factor de riesgo para su supervivencia y que la cardiomegalia es un predictor significativo de muerte cardiovascular en los diabéticos. De hecho, los buenos resultados obtenidos con las estrategias de tratamiento precoz de diálisis<sup>20,21</sup> y de trasplante<sup>22</sup> pueden ser debidos, fundamentalmente, a la preservación del estado cardiovascular de los diabéticos que comporta un inicio más precoz del tratamiento, aunque una evaluación de la bondad global de una estrategia de diálisis precoz requeriría de nuevo una randomización que tampoco se ha hecho.

De todas formas, algunos principios parecen hacerse evidentes a la luz de los resultados recientes. El trasplante renal está considerado de forma general como el método de elección en los diabéticos de menos de cuarenta y cinco años, sobre todo de aquellos que no presenten una arteriopatía periférica severa. Los resultados de las series mejores en la actualidad

Correspondencia: Dr. Jaume Aubia i Marimon.  
Hospital G. M. D. L'Esperança.  
St. Josep de la Muntanya, 12.  
08024 Barcelona.

no hallan diferencias significativas de la supervivencia del paciente o del injerto entre diabéticos y no diabéticos, tanto de forma global como si sólo se considera el de donante vivo<sup>16-23</sup>. También es cierto que no todas las series han obtenido estos resultados tan esperanzadores como los obtenidos en las experiencias escandinavas o de Minnesota<sup>24</sup>. En series globales por países<sup>25</sup> o en los resultados globales de la EDTA, los resultados del trasplante renal no son tan óptimos como los de las series citadas de grupos concretos y en muchos casos tienden a ser comparables con los de la HD/DPCA.

Pero lo cierto es que una supervivencia del 80 % al cabo de cinco años, como las obtenidas con trasplante de vivo<sup>16</sup>, es un resultado francamente impresionante. El hecho de obtener el riñón de un donante vivo familiar añade, a juicio de algunos, un riesgo potencial suplementario para éste, al ser la diabetes una enfermedad con una fuerte incidencia genética<sup>26</sup>. Desde luego, la existencia de un donante vivo permite evitar una espera que en cualquier caso comportará una progresión de las complicaciones viscerales, y ello ha motivado que algunos autores procedan a impulsar en estos pacientes el trasplante de vivo incluso no emparentado<sup>27</sup>, con resultados tan buenos como los de familiar.

En cualquier caso, la existencia de enfermedad coronaria y/o miocárdica añade un mayor riesgo también a la población trasplantada, y por ello algunos grupos practican angiocoronariografías en todos los pacientes diabéticos y dan preferencia en el programa de trasplante si no hay lesión coronaria.

La mortalidad de los diabéticos en HD también ha ido mejorando de forma progresiva. La supervivencia en las series de los años setenta eran bajísimas: 16 % a los dos años en las series de Huang<sup>28</sup> y 33 % en las de Rao<sup>29</sup>. El grupo de Legrain ha observado incrementos de supervivencia a los dos años, desde el 57 % antes de 1978 al 69 % de los dializados desde 1979-1983. En todas las series también la edad es un factor de riesgo primordial y fundamental. En esta misma serie citada, la supervivencia de los D de menos de cincuenta años fue del 76 % a los tres años, pero sólo del 29 % para aquellos D de más de cincuenta años. De hecho, esta influencia de la edad es tan evidente en los D que la comparación entre métodos de diálisis queda desvirtuada de raíz en la mayoría de series en que los pacientes en DPCA tienden a ser mayores (hasta diez años de diferencia en las edades medias)<sup>9</sup>, debido a una selección negativa de los pacientes mayores hacia la DPCA.

Cualquiera que sea el tratamiento sustitutivo de la uremia en el diabético, y a pesar de unas sensibles mejoras en los resultados de los diversos tratamientos, la progresión de las lesiones secundarias a la diabetes es el mayor handicap en la rehabilitación de estos pacientes. Parece lógico, pues, que el próximo

paso haya sido el intentar el trasplante combinado de riñón y páncreas con el objetivo de evitar aquella progresión. Esta es una técnica terapéutica en una fase inicial. En toda Europa se han reportado 122 intervenciones durante el año 1986, de las cuales cuatro en nuestro país, aunque de hecho esta última cifra hoy puede probablemente multiplicarse por cinco. En esta fase de arranque sería poco útil plantearse comparaciones entre el trasplante combinado y las otras técnicas de sustitución. Las diferencias de técnicas entre autores y la propia evolución en el tiempo de las técnicas: trasplante segmentario total, con oclusión ductal, con drenaje exocrino a la vejiga o intestinal; injerto en bloque de páncreas y bazo, etc., hacen aún difícil extraer conclusiones de las series mayores.

El trasplante combinado representa en general una técnica con unas supervivencias para el paciente y el riñón no alejadas de la del trasplante de riñón<sup>30</sup>, aunque en algunas series la supervivencia es mucho menor<sup>31, 32</sup>. En cambio, la supervivencia del injerto pancreático es mucho menor que la del riñón (los valores máximos llegan al 35 %<sup>33</sup>—40 % al año en el Registro de T. Páncreas— si sólo se consideran los injertos de los últimos tres años. Además, en los casos en que el paciente ha podido dejar la insulina, su regulación glicémica en la mayoría de los mismos no es normal, presentando alteraciones en el test de tolerancia oral o en los perfiles de veinticuatro horas<sup>32-34</sup>.

Los cortos tiempos de seguimiento en el T combinado no permiten aún hoy responder a la pregunta clave: ¿se pueden detener o revertir las complicaciones de microangiopatía y neuropatía de los diabéticos urémicos? De hecho, los pocos datos publicados hasta la fecha son poco concluyentes. Se ha descrito la reversibilidad de lesiones de glomerulosclerosis después del T de P y la mejoría de algunos casos de las VCM<sup>31</sup>. Pero en una serie de la Universidad de Minnesota de 24 pacientes con un páncreas en funcionamiento más allá de un año (dos años de media), sólo el 10 por 100 de los pacientes mejoran su agudeza visual, el 36 % la estabilizan y el 54 % empeoran<sup>35</sup>; en otras series se describe también un importante porcentaje de progresiones<sup>31</sup>.

En esquema, el urémico diabético joven sin macroangiopatía periférica avanzada es un candidato idóneo para el trasplante. Si puede conseguirse un donante vivo, sus probabilidades de supervivencia a largo plazo parecen ser máximas y en todo caso a plazo medio parecidas a las del no-diabético. Con el trasplante de cadáver, y con el uso de los nuevos inmunosupresores, se han logrado supervivencias también muy buenas, y en algunas series comparables, a los tres años, a la de los trasplantados no diabéticos.

Con el trasplante renal bajo tratamiento de inmu-

nosupresión clásica: corticoides y azatioprina, las complicaciones de regulación glicémica a menudo empeoraban, la retinopatía se estabilizaba o tendía a progresar de forma muy similar a la evolución descrita en diálisis, y sobre todo la macroangiopatía progresaba en algunos pacientes que requerían mayor número de amputaciones. Hasta el 80 % de los trasplantados diabéticos requieren hipotensores y los procesos cardiovasculares siguen siendo la causa principal de mortalidad. Y la rehabilitación, que al cabo del primer año había mejorado, tiende progresivamente a empeorar<sup>36, 37</sup>. Posiblemente con la introducción de la CsA no solamente se están consiguiendo mejores resultados de supervivencia, sino que estas complicaciones pueden mejorar al reducir las dosis totales de corticoides.

En los pacientes en lista de espera, y en los mayores de cincuenta años —que son probablemente la mayoría de los diabéticos urémicos de nuestros programas—, se les debe ofrecer la posibilidad de un programa de sustitución basado en la diálisis. Probablemente un inicio precoz de la terapéutica —tanto de diálisis como de trasplante— con filtrados glomerulares alrededor de 10 ml. va a producir resultados mejores que si se deja que el paciente permanezca más tiempo en estados de uremia, con hipertensión, con trastornos graves de la regulación glicémica, los cuales van a empeorar su micro y macroangiopatía. El conocimiento de la rapidez con que se establece la progresión de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética con el cálculo de la pendiente personal de 1/Cr, en cada caso puede ayudar a tomar la decisión de tratamiento precoz.

De las dos técnicas propuestas —la DPCA y la HD—, la HD sigue siendo la más usada, habiéndose conseguido avances importantes en la supervivencia con esta técnica en los últimos diez años. La mayoría de pacientes, sin embargo, están hipertensos y sufren una progresión inexorable de las complicaciones micro y macroangiopáticas de la diabetes, lo cual es la causa de una mayor mortalidad y morbilidad si se comparan con los no diabéticos.

Las causas de la alta mortalidad son fundamentalmente cardiovasculares y por ello muchos grupos han preferido la DPCA como técnica de diálisis que mantenga un mejor balance hidrosalino y de control de la hipertensión. Además, la DPCA, asociada a la administración intraperitoneal de insulina, mantiene una regulación glicémica claramente mejor que la HD. Los resultados de la comparación no han sido fáciles. Las ventajas teóricas de la DPCA en diabéticos parecen confirmarse en la práctica<sup>8, 9, 38, 39</sup>: mejores controles tensionales, mejores controles glicémicos, no se ha demostrado una aceleración de la vasculopatía periférica y siendo un método domiciliario el paciente tiende a una mejor rehabilitación y autosuficiencia. Sin embargo, la DPCA, como méto-

do en sí, tiene algunas desventajas. Sobre todo en aquellos servicios donde se inicia. La DPCA es un método con menores porcentajes de permanencia debido a fracasos por peritonitis —que no son mayores en los diabéticos— o por pérdidas de efectividad, o abandonos, lo que ha provocado una selección negativa hacia la DPCA de aquellos pacientes mayores o en los que se peveían mayores dificultades en el acceso vascular o en la estabilidad circulatoria para permanecer en HD. Respecto al acceso vascular, se ha repetido en la literatura de forma insistente sobre la dificultad del acceso en D: nosotros presentamos también en este número unos resultados que si bien demuestran una mayor gravedad en un pequeño porcentaje de pacientes de las complicaciones isquémicas, no confirman la dificultad en la obtención de acceso practicable.

En todo caso cualquier programa de DPCA —con o sin diabéticos— requiere a su vez un programa de HD donde acoger a aquellos pacientes que no tienen posibilidad de hacer DPCA y a aquellos que deben abandonarlo de forma temporal o definitiva. En resumen, la integración de ambos métodos de tratamiento dialítico, dando preferencia inicial a la DPCA para todos aquellos pacientes que puedan beneficiarse de sus ventajas relativas, y la impulsión al trasplante, de vivo o de cadáver, lo más precozmente posible de aquellos pacientes jóvenes y sin riesgos vasculares, creemos que hoy debe considerarse que es la propuesta terapéutica ideal para los diabéticos, una vez que en cada servicio se ha conseguido experiencia suficiente en los tres campos.

## Bibliografía

1. Keen H y Legrain M (Editors): Prevention and Treatment of Diabetic Nephropaty. Symposium, París, 15-17. *Lancaster*, 1983.
2. Triolo G, Segoloni GP, Bonello F, Monge L, Iberti F, Ghezzi P, Ragni R y Vercellone A: Substitutive Treatment (ST) in uremic diabetics (UD) in northernwestern Italy (NW). Abstract en The Uremic Diabetic-1987 Status Report, Jerusalem, 1987.
3. Informe estadistic del Registre de malalts Renals de Catalunya, Generalitat de Catalunya, Barcelona, 1986.
4. Vallés M y García García M: Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1985). *Nefrología*, vol. VII, supl. 2, 15-21, 1987.
5. National Diabetic Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979.
6. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J y Deckert T: Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 36:205-209, 1987.
7. Ghavanian M, Gutch CF, Kopp KF y Kolff WJ: The sad truth about hemodialysis in diabetic nephropathy. *JAMA* 222:1386-1989, 1972.
8. Amair P, Khanna R, Leibel B, Pierratos A, Vas S, Meema E,

- Blair G, Chisolm L, Vas M, Zingg W, Digenis G y Oreopoulos D: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 306:625-629, 1982.
9. Legrain M, Rottembourg J, Bentschikou A, Poignet JL, Issad B, Barthelemy A, Strippoli P, Gahl GM y De Groc F: Dialysis treatment of insulin dependent diabetic patients: ten years' experience. *Clin Nephrol* 21:72-81, 1984.
  10. Shapiro F y Comty C: Hemodialysis in diabetics 1981. Updates. In *Diabetic Renal Retinal Syndrome 2*, edited by Friedman E. A., L'Esperance F., Grune and Stratton, p. 309, New York, 1982.
  11. Shyh T-P, Beyer M y Friedman E: Treatment of the Uremic Diabetic. *Nephron* 40:129-138, 1985.
  12. Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe XVII, 1986. Berlin (West), 1987.
  13. Jacobs C, Broyer M, Brunner FP y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XI, 1980. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 18:2-58, 1981.
  14. Jacobs C, Brunner F, Brynner H y cols.: The first five thousand diabetics treated by dialysis and transplantation in Europe. *Diabetic Nephropathy* 2:12-16, 1983.
  15. Venkateswara Rao K: Relative effect of Diabetes Mellitus on graft survival results in recipients of cadaver kidney transplants. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1718-1719, 1986.
  16. Larson O, Attman PO, Blohmé I, Nyberg G y Brynner H: Morbidity and mortality in diabetic and non-Diabetic recipients of living related donor kidneys. *Nephrol Dial Transplants* 2:109-116, 1987.
  17. Kjellstrand C, Whitley K, Comty C y Shapiro F: Dialysis in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy* 2:5, 1983.
  18. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ y Quellhorst E: Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 7:118-124, 1985.
  19. Friedman EA, Chou LM, Beyer MM, Butt KMH y Manis T: Adverse impact of hypertension on diabetic recipients of transplanted kidneys. *Hypertension* 7 (Suppl III):II-131-II-134, 1985.
  20. Massry SG, Feinstein EI y Goldstein DA: Early dialysis in diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron*, vol. 23 (1), 2-5, 1979.
  21. Avram MM: Diabetic renal failure. *Nephron* 31:285, 1982.
  22. Sollinger HW, Glass NR, Miller DT, Blank JL y Belzer FO: Timing of kidney transplantation in juvenile diabetic patients with end-stage renal failure. *Wis Med J* 82:32-34, 1983.
  23. Sutherland DER, Morrow CE, Fryd DS, Ferguson R, Simmons RL y Najarian JS: Improved patient and primary renal allograft survival in uremic diabetic recipients. *Transplantation* 34:319-325, 1982.
  24. González-Carrillo M, Moloney A, Bewick M, Parsons V, Rudge CJ y Watkins PJ: Renal transplantation in diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:1713-1716, 1982.
  25. Cameron JS y Challah S: Treatment of end-stage renal failure due to diabetes in the United Kingdom, 1975-84. *Lancet*, vol. 2, 962-966, 1986.
  26. Legrain M, Rottembourg J y Jacobs C: Traitement par dialyse et transplantation de l'insuffisance rénale chronique du diabétique. *Diab Métab* 11:51-69, Paris, 1985.
  27. Belzer FO, Deierhoi M, Sollinger HW y Kalayoglu M: Twohaplotype mismatched live donor renal transplantation in diabetics. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1730-1732, 1986.
  28. Huang C, Del Greco F, Ivanovich P, Krumlovski FA, Roguska J, Simon NM y Hano J: Maintenance dialysis for diabetic nephropathy with uremia. *J Chron Dis* 28:215-217, 1975.
  29. Rao KV, Sutherland D, Kjellstrand CM, Najarian JS y Shapiro FL: Comparative results between dialysis and transplantation in diabetic patients. *Trans Am Soc Artif Inter al Organs* 23:427-423, 1977.
  30. Brekke IB y Flatmark AL: Simultaneous transplantation of pancreas and kidney in patients with advanced diabetic complications. *Scand J Gastroenterol* 21 (suppl. 126), 1-4, 1986.
  31. Traeger J, Dubernard LD, Monti LD, La Rocca E, Piatti PM, Cantarovich D, Lefrancois N, Bosi E, Secchi A, Pontiroli AE, Touraine JL y Pozza G: Clinical experience with long-term studies of Degenerative complications in man after pancreas transplantation. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1750-1751, 1986.
  32. Sutherland DER y Moudry K: Pancreas transplant registry report. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1739-1746, 1986.
  33. Castro LA, Landgraf R, Hillebrand G y Land W: Causes of renal graft dysfunction in Diabetics after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1733-1743, 1986.
  34. Pozza G, Traeger J, Dubernard JM, Secchi A, Pontiroli AE, Bosi E, Malik MC, Ruitton A y Blanc N: Endocrine responses of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients following successful pancreas transplantation. *Diabetología* 24:244-248, 1983.
  35. Ramsay RC, Rice SW, Sutherland DER, Goetz FC y Najarian JS: Visual status following pancreas transplantation for type I Diabetes Mellitus. *Transpl Proceed*, vol. XVIII, n.º 6, 1174, 1986.
  36. Khauli RB, Novick AC, Steinmuller DR, Buszta C, Nakamoto S, Vidt DC, Magnusson M, Paganini E y Schreiber M: Comparison of renal transplantation and dialysis in rehabilitation of diabetic end-stage renal disease patients. *Urology*, vol. XXVII, n.º 6, 521-525, 1986.
  37. Parfrey PS, Hutchinson TA, Harvey C y Guttman RD: Transplantation versus dialysis in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 5:112-116, 1985.
  38. Mejía G y Zimmerman SW: Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis for diabetics. *Perit Dial Bull* 7:11, 1985.
  39. Senekjian HO y Koerpel BJ: CAPD in the diabetic patient. *Dial Transpl* 13:780-812, 1984.