Mortalidad de los pacientes con nefropatía diabética antes y después del inicio de los programas de sustitución

J. Aubia, A. Orfila, M. Fulquet, J. Ibáñez, J. Lloveras y J. Masramón.
Hospital G. M. D. L'Esperança. Barcelona.

RESUMEN

Es bien conocida la alta mortalidad de los pacientes diabéticos con nefropatía diabética (ND) una vez se hallan incluidos en los programas de diálisis y trasplante (PD y T). Y es también conocida la influencia de las causas cardiovasculares en la mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, hay muy pocos datos recientes que describan la mortalidad en la fase previa de nefropatía diabética con insuficiencia renal evolutiva (ND-IR) previa al ingreso en PD y T. Presentamos los datos revisados de la mortalidad de un grupo de 50 ND-IR (25 hombres y 25 mujeres) seguidos durante períodos entre siete y ciento veintiún meses (seguimiento total ciento cuarenta y un años-paciente). Durante este período 16 de ellos llegaron a la fase terminal y se incluyeron en PD y T y cuatro fallecieron. Se han calculado las supervivencias actuariales a veinticuatro, treinta y seis y setenta y ocho meses, que han sido del 96,3%, 86,5% y 72,1%. Se han tabulado los factores de riesgo de edad, sexo, tipo de diabetes y la intensidad del tratamiento hipotensor necesario para conseguir la normotensión, sin lograr que ninguno de ellos sea significativo.

Se han comparado estos valores con los de otro grupo de 68 pacientes con nefropatía diabética en PD y T. Las supervivencias fueron: 72,7% (dos años), 51% (tres años) y 20,8% (seis años), valores significativamente inferiores (Test Gehan, $W = 4,08$, $p < 0,02$). Sin embargo, cuando de este grupo de 68 ND en PD y T se han segregado un grupo de 15 pacientes con un control intensivo de la tensión arterial en la fase de ND-IR se halló que las supervivencias de este subgrupo fueron de 78,6% (dos años), 68,8% (tres años) y 68% (cuatro años), también significativamente superiores a las del grupo total ($\chi^2 = -9,05$, $p < 0,01$). Se concluye que el tratamiento intensivo de la hipertensión arterial en la fase preterminal de la ND parece influir decisivamente en la supervivencia de los pacientes diabéticos una vez se hallan incluidos en los programas de D y T. Probablemente este fenómeno sea debido a la protección cardiovascular que el tratamiento hipotensor produce en estos pacientes, que tienen un alto riesgo de muerte cardiovascular tanto antes como después de su inclusión en D y T.

Palabras clave: ***Nefropatía diabética. Tratamiento sustitutivo.***

Recibido: 1-VII-89.
En versión definitiva: 28-IX-89.
Aceptado: 5-XI-89.

Correspondencia: Dr. D. Jaume Aubia i Marimón.
Servicio de Nefrología.
Hospital G. M. D. L'Esperança.
S. Josep de la Muntanya, 34.
08024 Barcelona.

MORTALITY OF DIABETIC PATIENTS BEFORE AND AFTER INCLUSSION ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY

It is a fact well known the high mortality rates of diabetic patients with diabetic nephropathy, once they have been included on Dialysis and Transplantation Programs (PD&T). As is also well known the determinant influences of cardivascular causes on this mortality. Otherwise the matter of mortality and survival of patients with diabetic nephropathy with evolutive renal insufficiency (ND-IR) is a much less studied item vith very few recent reports on the subject. We present a revision on mortality of a group of 50 ND-IR (25F, 25M) followed by us during an observation period of 7-121 months (141 patient-year in the whole). Of them, 16 reached the terminal stage of their renal failure and were included in Dialysis and Transplantation Programs, and four died. Actuarial survival were calculated for 24, 36, and 78 months and resulted in 96.3% m, 86.5% and 72.1%. Sex, age, class of diabetes, and amount of antihypertensives required were investigated as separated risk factor without any signifance. In a second part, we have compared these results with the ones of another group of 68 patients with Diabetic nephropathy on PD&T. Actuarial survival were 72.7% (2y), 51% (3y) and 20.8% (6y), values significantly lower than in ND-IR ($w = 4.08$, $p < 0.02$). From this group of 68 PD&T patients, we took apart 15 of them who have been on intensive control in the ND-IR stage in order to mantain normotension. In this subgroup the actuarial survival values were: 78.6% (2y), 68.8% (3y), 68% (4y), with a significant higher values than the whole PD&T group ($\chi^2 = - 9.05$, $p < 0,01$). We conclude that a intensive antihypertensive treatment in the preterminal stage of diabetic nephropathy seems to improve dramatically the survival rate of these patients once they have reached Dialysis & Transplantation Programs. Probably the high cardiovascular death risk of these patients on PD&T may be influenced by a protective effect of mantaining normotension in the pre-terminal period of time.

Key words: ***Diabetic nephropathy. Renal replacement therapy.***

Introducción

La mortalidad de los pacientes diabéticos una vez se hallan incluidos en los programas de diálisis y trasplante (PD y T) es claramente superior a la de sus homólogos no diabéticos, sea cual sea la forma de tratamiento sustitutivo: hemodiálisis, CAPD o trasplante renal [1-8]. La causa de muerte más frecuente en este grupo de pacientes no son obviamente las renales, sino las cardiovasculares. De tal manera estas causas cardiovasculares son determinantes que sería posible creer que la insuficiencia renal terminal en sí podría no provocar más que incrementos poco significativos en el riesgo de muerte de los pacientes diabéticos urémicos respecto a su situación inmediata anterior a la fase de uremia terminal. En la literatura hay amplias referencias y cuantificaciones de los estudios de supervivencia y mortalidad de los pacientes diabéticos urémicos en programas de dialisis y trasplante (PD y T), pero en cambio no existen prácticamente datos recientes que estudien la mortalidad de los diabéticos con nefropatía y específicamente con nefropatía diabética evolutiva, pero con función renal suficiente para no requerir diálisis (ND-IR).

Estos datos parecen imprescindibles no sólo para poder responder a la cuestión de si hay alguna influencia de la uremia sobre la mortalidad, sino para poder cuantificar el riesgo relativo de la misma. Por otro lado, parece también necesario disponer de estos datos de mortalidad en la fase preterminal, antes de polemizar sobre cuál es el mejor método de tratamiento de sustitución en estos pacientes. Incluso parece esencial para poder evaluar los beneficios reales de la inclusión «precoz» de los diabéticos en diálisis.

Presentamos en este trabajo los resultados de un estudio retrospectivo de mortalidad de un amplio grupo de pacientes con nefropatía diabética que han sido seguidos en nuestro Hospital durante los últimos diez años y los comparamos con los de los diabéticos en programas de sustitución (PD y T).

Pacientes y métodos

Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes tratados en el Servicio de Nefrología desde el año 1978 con una diabetes tratada regularmente con insulina. En 50 de las 149 historias se ha podido:

1) establecer razonablemente el diagnóstico de nefropatía diabética probable (en 12 casos, con certeza por biopsia renal), por la coincidencia de proteinuria de rango nefrótico, retinopatía y la ausencia de otros signos sugestivos de otras glomerulopatías; 2) obtener un seguimiento mínimo de seis meses contados desde la primera visita hasta el momento del exitus, del inicio de diálisis o la revisión. Cuando el seguimiento se había interrumpido porque el paciente no había vuelto a visitarse se procedió a entrevista telefónica para esclarecer en todos los casos la situación real del paciente en el momento de la recogida de datos (segundo trimestre de 1989). La edad de los pacientes fue de veintitrés hasta setenta y ocho años ($x = 52 \pm 17$), 25 mujeres y 25 varones. En 20 de ellos la diabetes fue de inicio juvenil y en los otros 30 de comienzo pasados los cuarenta años, todos ellos insulinodependientes; 47 de los pacientes estaban bajo tratamiento hipotensor según protocolo ya publicado[9]. Estos pacientes acudían regularmente cada dos meses a nuestro dispensario bajo el objetivo terapéutico de mantener la normotensión lo más estrictamente posible. Para evaluar la intensidad de la hipertensión se han tabulado las necesidades de medicación para lograr la normotensión (0, 1, 2, 3 o más drogas). Para evaluar la gravedad de la insuficiencia renal como factor de riesgo se ha utilizado la creatinina sérica. El criterio de inclusión en diálisis se ha basado en el aclaramiento de creatinina entre 5-10 ml/min, determinado en dos ocasiones, separadas durante un mes o en una sola ocasión si existía insuficiencia cardíaca aguda. Los otros 99 pacientes, o bien tenían un seguimiento insuficiente, o bien se trataba de pacientes diabéticos con otras patologías nefrológicas (pielonefritis, hipertensión renovascular, etcétera), o bien eran pacientes que estaban bajo tratamiento en diálisis-trasplante renal (PD y T), los cuales nos habían sido remitidos en fase terminal y no habían sido seguidos en el dispensario antes de su ingreso en PD y T. El grupo de D en PD y T comprende pacientes tratados con los tres métodos: hemodiálisis, DPCA y trasplante renal de forma integrada.

El momento de inclusión en el estudio de supervivencia ha sido el momento de consulta al Servicio de Nefrología en el caso de los diabéticos sin tratamiento sustitutivo; y el momento de inicio del programa para el grupo de PD y T. La creatinina sérica media del primer grupo (ND-IR) en momento de la inclusión en el estudio fue de $2,05 \pm 0,9$ mg/100 ml. La edad media del grupo en PD y T fue de $53,5 \pm 12,4$ años, la distribución de sexos M/F: 37/31, y del tipo de diabetes I/II: 32/36.

Para calcular la supervivencia actuarial se ha utilizado el método del «life-table-analysis» (Armitage, 1971). Para la comparación entre curvas de supervivencia se ha utilizado el test de Geehan, y los test del X^2 y de Hanzel-Mantel para diferencias entre grupos.

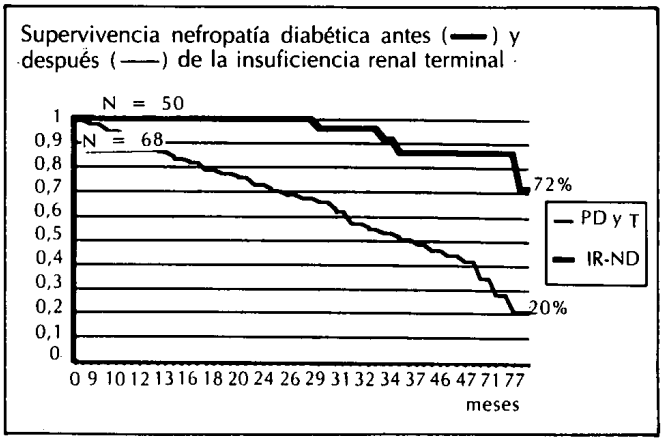
Resultados

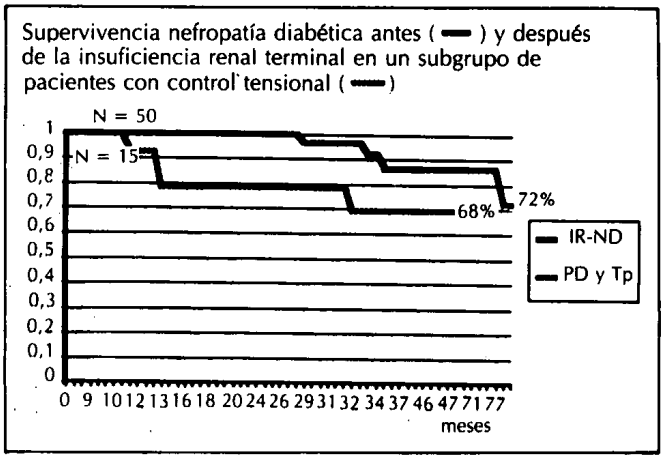
El período de seguimiento en la fase de nefropatía diabética evolutiva ha oscilado entre siete y ciento veintiún meses por paciente, con un total de mil setenta y dos meses (141,8 años-paciente). Durante este tiempo cuatro de los 50 diabéticos fallecieron y 16 alcanzaron la fase terminal de su insuficiencia renal e iniciaron diálisis. De los cuatro exitus, tres eran hombres (diferencias M/F, $\chi^2 = 1,08$, p = n.s.), tres eran diabéticos tipo II y uno diabético I. Las creatininas en el momento del exitus fueron de 3,8, 1, 2,5, 2,1 mg/100 ml ($x = 2,35 \pm 1,1$), unos valores medios no significativamente diferentes de la media global. La edad media de $53,7 \pm 18$ años coincide también con la del grupo total. Tampoco la intensidad del tratamiento hipotensor requerido, medido según los criterios previamente expuestos, tuvo incidencia como factor de riesgo ($\chi^2 = 0,49$, p = n.s.). La causa del exitus en todos los casos se debió a infarto de miocardio (tres casos comprobados y un caso de muerte súbita). En resumen, en este pequeño grupo, ni el sexo, ni el tipo de diabetes o la edad, ni la gravedad de la insuficiencia renal parecen ser factores de riesgo. Tampoco hemos podido demostrar que la intensidad de la hipertensión haya tenido importancia pronóstica. De hecho todos los esfuerzos del equipo médico se han dirigido a mantener la TA lo más cerca posible de la normalidad, y si bien es cierto que en un 20% de las veces los pacientes estaban hipertensos, es un hecho que la mayor parte del tiempo estos pacientes estaban normotensos.

La supervivencia actuarial de estos 50 ND-IR es la que se puede observar en la gráfica número 1. A los dos años la supervivencia es del 96,3%, del 86,5% a los tres años y de 72% más allá de los seis años.

Estos valores se compararon con las supervivencias obtenidas en otro grupo de ND en diálisis y trasplante (PD y T), según experiencia de nuestro grupo ya previamente publicada de forma parcial[8]. En este grupo las supervivencias halladas han sido del 72,7% a los dos años, 51% a los tres años y 20% pasados los seis años. En esta comparación se demuestra una clara diferencia (Gehan's Wilkoxon test, $W = 4,08$, $p < 0,02$). Por tanto, se debe concluir que los diabéticos cuando llegan a la fase de uremia terminal presentan una aceleración de la tasa de mortalidad de hasta tres veces la de los valores de la fase de insuficiencia renal preterminal.

En este momento nos planteamos la pregunta de si la tasa de mortalidad en esta fase terminal podría venir influida por el mejor o peor control tensional de estos pacientes en la fase previa de ND-IR. Por este





motivo se escogieron de entre el grupo de 68 pacientes en PD y T un subgrupo de 15 pacientes (PD y Tp), que son precisamente los que habíamos visto y seguido durante la fase de ND-IR, además de en la fase de PD y T. En este subgrupo podíamos establecer que habían disfrutado de un control tensional suficiente o al menos probablemente mejor que el de aquellos otros pacientes que habían llegado a la fase terminal sin haber sido controlados periódicamente desde un servicio hospitalario de nefrología. Sus características demográficas vienen expresadas en la tabla I. Las supervivencias de este subgrupo fueron significativamente mayores: 78,6% a los dos años, 68,6% a los tres y 68% a los cuatro años. $\chi^2 = 9,05$, $p < 0,01$ respecto al grupo total de PD y T, aunque todavía significativamente más elevadas que las del grupo preterminal (ND-IR): $\chi^2 = 4,9$, $p < 0,05$. Gráfica número 2.

Discusión

A pesar de que las causas de mortalidad de los pacientes diabéticos con nefropatía, tanto los que están en fase terminal durante los programas de diálisis-trasplante [10-12] como antes de que lleguen a la fase terminal [13] son sobre todo cardiovasculares [10-12], la uremia terminal parece añadir un riesgo importante para la supervivencia de estos pacientes. Este hecho queda corroborado en este trabajo.

Los estudios de mortalidad deben tener en cuenta siempre la edad del grupo a que se refieren. Es bien conocida la existencia de diferencias sustanciales entre diversas zonas geográficas en la prevalencia de la diabetes mellitus juvenil y del adulto [14, 15], así como en la incidencia de la nefropatía diabética como causa de ingreso de pacientes mayores en los programas de diálisis [16]. Este grupo de 50 pacientes con nefropatía diabética preterminal y de 68 en PD y T es un grupo absolutamente representativo del total de la población con nefropatía diabética en nuestra área geográfica. Según los datos del Registro del Programa d'Atenció a la Insuficiència Renal de Catalunya [17], durante el período de tiempo comprendido entre 1984-1987 ingresaron en los programas de diálisis-trasplante entre 47 y 55 pacientes con nefropatía diabética cada año. La edad media de los mismos ha variado de 56 a 58,5 años y las proporciones entre diabéticos juveniles y diabetes del adulto son también absolutamente superponibles a los nuestros en este trabajo. Por tanto, la población estudiada es una muestra representativa del conjunto y por ella estos datos deben poder ser extrapolables. También en el estudio multicéntrico italiano [18] sobre 97 diabéticos que inician programa de diálisis las proporciones de los tipos de diabetes y la edad media son muy parecidos.

A menudo los estudios epidemiológicos sobre mortalidad están basados en estudios estadísticos sobre los certificados de defunción [19]. Es difícil de creer que sea posible un estudio fiable en nuestro sistema sanitario con este método sobre la nefropatía diabética, e incluso sobre la diabetes, la cual es curiosamente muy a menudo olvidada a la hora de rellenar los datos de los certificados de defunción [16]. Por tanto, el valor de un estudio de mortalidad basado en un grupo quizá no muy numeroso pero bien catalogado como éste creemos que tiene un valor indudable.

Tabla I. Subgrupo de pacientes con insuficiencia renal terminal (PD y T) por nefropatía diabética que habían recibido tratamiento hipotensor continuado e intensivo en la fase preterminal (PD y Tp)

n	15
Edad	48,6 años
Tipo de diabetes	I/II: 7/8
Sexo	F/M: 7/8

La hipertensión es un factor de riesgo vascular obvio en la población normal y probablemente también lo es en los diabéticos en fase preterminal. Sin embargo, la hipertensión en este estadio es un fenómeno tan universal que es difícil de analizar de forma separada a la propia situación de insuficiencia renal evolutiva. La influencia de la intensidad de la hipertensión ha sido analizada como factor de riesgo en diabéticos terminales tanto bajo tratamiento en diálisis [20] como después del trasplante renal [21]. Ambos grupos han demostrado que la intensidad de la hipertensión «actual» es un factor decisivo en la supervivencia de los diabéticos tanto en diálisis como los trasplantados. La intensidad de la hipertensión «previa» sobre la supervivencia en estas situaciones no ha sido analizada hasta ahora. Sin embargo, es conocido también que la mortalidad de los pacientes diabéticos viene muy influenciada por el «estado vascular» que presentan en el momento que inician el programa terapéutico. Así se ha llegado a sugerir la utilización de la coronariografía como exploración rutinaria de los diabéticos que quieren entrar en la lista de espera de trasplante renal para excluir aquellos con lesión coronaria [22], puesto que se ha mostrado útil en predecir el mal resultado en cuanto a supervivencia de este subgrupo de pacientes. Este «estado vascular» al inicio de los programas de D y T deberá depender a su vez de la capacidad de controlar la tensión arterial en la fase previa.

La pregunta que nos habíamos planteado de si el mejor control tensional en esta fase preterminal podría tener una influencia demostrable en la supervivencia de los diabéticos en PD y T parece que puede responderse positivamente. En todo caso se debe considerar como muy sugerente el fenómeno demostrado en esta serie que muestran que en el grupo de pacientes con controles intensivos antes de la fase terminal presentaron unos valores de supervivencia claramente superiores al de aquellos sin controles anteriores. Los criterios tanto de indicación de inicio de tratamiento como de distribución en los diversos grupos terapéuticos no fue diferente entre ambos grupos de pacientes en PD y T. Sólo la edad media de los pacientes del grupo con controles previos (PD y Tp) mostró diferencias significativas respecto a la de grupo global. Es evidente que la edad no es un factor despreciable en el momento de valorar los resultados. De hecho la edad es el factor de riesgo más importante en algunas de las series de diabéticos en PD y T [23]. Sin embargo, las diferencias halladas son tan importantes que no creemos que puedan ser explicadas sólo por este factor de edad.

En resumen, hasta ahora se había demostrado la necesidad de un control tensional estricto en los diabéticos con nefropatía diabética evolutiva para conseguir un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad [9, 24-26]; ahora en este estudio sugerimos, además, que este control tensional parece mejorar muy sensiblemente la supervivencia de los pacientes una vez han llegado a la fase de D y T.

Bibliografía

1. Jacobs C, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Challah S, Kramer P, Selwood NH y Wing AJ: The first five thousand diabetics treated by dialysis and transplantation in Europe. *Diabetic Nephropathy* 2:11-16, 1983.
2. Registry Report: Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant* 3:109-122, 1988.
3. Kjellstrand C, Whitley K, Comty C y Shapiro F: Dialysis with patients with diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy* 2:5, 1983.
4. Capelli CP, Camiscioli ThC, Vallorani RD y Bobeck JD: Comparative analysis of survival on Home hemodialysis, in Center Hemodialysis, and Chronic Hemodialysi (CAPD-IPD) therapies. *Dial & Transpl* 14:38-53, 1985.
5. Thompson NM, Simpson RC, Atkins RC y Boyce N: CAPD in the Diabetics. Comparison with Nondiabetics on CAPD. En *Maher and Winchester's: Frontiers in Peritoneal Dialysis,* pp 323-328, Springer-Verlag, Berlín, 1986.
6. Venkateswara Rao K: Relative effect of diabetes mellitus on graft survival of recipients of cadaver kidney transplants. *Transpl Proceed* 18:1718-1719, 1986.
7. Vollmer WM, Wahl PW y Blagg CR: Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308:1553-1558, 1983.
8. Aubia J, Hojman L, Llorach I, Puig JM, Cuxart M, Lloveras J y Masramón J: Resultados de un programa comparado de DPCA y hemodiálisis en el tratamiento del urémico diabético. *Nefrología* 8:163-169, 1988.
9. Aubia J, Hojman L, Chine M, Lloveras J y Masramón J: Hypertension and nephrotoxicity in the rate of decline of kidney function in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 27:15-20, 1987.
10. Brunner FP, Brynger H, Challah S, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, Tufveson G y Wing AJ: Renal replacement Therapy in patients with diabetic nephropathy, 1980-85. *Nephrol Dial Transplant* 3:585-595, 1988.
11. Legrain M, Rottembourg J y Jacobs C: Traitement par Dialyse et Transplantation de l'insuffisance rénale chronique du diabétique. *Diabet Metabol* (París) 11:51-69, 1985.
12. Coronel F, Hortal L, Horcajo P, Naranjo P, Del Pozo C, Torrente J y Barrientos A: Mortalidad y morbilidad de pacientes diabéticos en diálisis en diez años de programa: validez del tratamiento combinado. *Med Clín* 92:10-14, 1989.
13. Paterson AD, Dornan DL, Peacock I, Burton RP, Morgan AG y Tatterhall RG: Causes of death in diabetic patients with impaired renal function. *Lancet* 1:313-316, 1987.
14. LaPorce RE, Tajima N y Akerblom HK: Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* 8s:101-107, 1985.
15. Catalano C, Cuzzola F, Enia G y Maggiore Q: Diabetes and end-stage renal failure. *Lancet* 1:1201, 1987.
16. Tunbridge WMG: Factors contributing to death of diabetics under fifty years of age. *Lancet* 2:569-572, 1981.
17. Andrés R, Aubia J, López Pedret J et al.: Registre de Malalts Renals de Catalunya. Informe Estiadístic 1987. Generalitat de Catalunya, Barcelona, pp. 55-61, 1988.
18. Triolo G, Cantaluppi S, Bellocchi S, Carozzi S, Jayme A, Remondino M y Segoloni GP: Italian multicentric study on diabetic Uremic patients treated by CAPD. En *Maher and Winchster's: Frontiers in Peritoneal Dialysis,* pp. 318-323. Springer-Verlag, Berlín, 1986.
19. Moloney A, Tunbridge WMG, Ireland JT y Watkins PJ: Mor-

tality from Diabetic Nephropathy in the United Kingdom. *Diabetología* 25:26039, 1983.
20. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ y Quelhorst E. Hypertension and cardivascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 7(s2):118-124, 1985.
21. Friedman EA, Chou LM, Khalid B, Butt MH y Manis Th: Adverse impact of Huypertension on diabetic recipients of transplanted kidneys. *Hypertension* 7(s2):13-34, 1985.
22. Orie JE, Glass JN, Besozzi M, Rowe GG, Miller WP, Sollinger H y Belzer F: Thallium 201 Myocardial perfussion imaging and coronary arteriography in asymptomatic patients with end-stage renal disease seconday to juvenil onset diabetes mellitus. *Transpl Proceed* 18:1709-1710, 1986.
23. Legrain M, Rottembourg J, Bentchikou A, Poignet JL, Issad B, Barthelemy A, Strippoli P, Gahl P, Gahl GM y De Groc F: Dialysis treatment of insulim dependent diabetic patients: ten years experience. *Clin Nephrol* 21:72-81, 1984.
24. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685-688, 1982.
25. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM y Svendsen PA: Earlyu agressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1:1175-1179, 1983.
26. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER y Svendsen FA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294:1443-1447, 1987.

Agradecimiento

Agradecemos al doctor Gallen su ayuda en la realización del tratamiento estadístico de la comparación entre curvas de supervivencia.