

FIBROSIS RENAL EN RATAS DIABÉTICAS CON HIPERTENSIÓN POR COARTACIÓN DE LA AORTA

Gallego B., Pérez-Barriocanal F., Arévalo M*, Flores O., López-Novoa J.M. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Departamento de Fisiología y Farmacología. *Departamento de Anatomía e Histología Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

La coexistencia de diabetes e hipertensión supone un alto riesgo de insuficiencia renal crónica. Hemos desarrollado un modelo de hipertensión renovascular progresiva, por coartación de la aorta entre las dos arterias renales, en ratas con diabetes inducida por estrepto-zotocina, lo que permite tener dos riñones sometidos a diferente presión arterial en el mismo entorno metabólico. En los animales diabéticos se mantiene la glucemia entre 200-400 mg/dL con insulina. A los tres meses de la coartación, se realizan aclaramientos de inulina y ácido p-aminohiápico para medir la tasa de filtración glomerular (TFG) y el flujo plasmático renal (FPR) tanto del riñón situado por encima de la ligadura (DE) como del situado por debajo (IZ). También se determina la presión de perfusión de los dos riñones (PP) y la proteinuria (PU) de cada riñón.

GRUPO	TFG DE ml/min	TFG IZ ml/min	FPR DE ml/min	FPR IZ ml/min	PP DE mmHg	PP IZ mmHg	PU DE mg/30'	PU IZ mg/30'
CON (8)	1.3±0.2	1.0±0.1	2.4±0.4	1.9±0.2	147.1±4	131±3	1.0±0.1#	0.5±0.1
DIA (5)	1.9±0.3*#	1.2±0.3	4.1±0.6*#	2.0±0.4	167.7*#	140.4*	2.1±0.8*#	0.3±0.1

El estudio cuantitativo del área de fibrosis glomerular (FG) y túbulo-intersticial (FI) de los riñones se realiza mediante un sistema de análisis de imagen digital, después de teñir con rojo sirio. Los resultados obtenidos son los siguientes:

GRUPO	FG DE (µm²)	FG IZ (µm²)	FI DE (µm²)	FI IZ (µm²)
CON (8)	3503.7±338.7#	3342.1±769.4	10440.0±3808.1#	13543.6±3242.2
DIA (5)	3798.7±889.0*#	3196.6±858.8	9865.7±2245.8#	11786.4±2462.9*

*p<0.05 vs control, # p<0.05 vs riñón izquierdo

Esto demuestra que los animales diabéticos desarrollan más fibrosis glomerular, pero no intersticial, que los animales no diabéticos y que esa lesión sólo tiene lugar en el riñón sometido a hipertensión (derecho), lo que prueba que en la génesis de glomerulosclerosis se requiere tanto la diabetes como la hipertensión.

EFFECTO INHIBITORIO DE LOSARTAN Y ENALAPRILATO EN LA PRODUCCIÓN DE PEROXIDO DE HIDROGENO POR CULTIVOS DE CELULAS MESANGIALES HUMANAS EXPUESTAS A GLUCOSA ELEVADA

L.M. Ruiz-Muñoz, A. Solís, R. Muñoz, J.M. Martínez, I. Lampreabe Servicio de Nefrología, Hospital de Cruces-Baracaldo y Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Lejona, Vizcaya.

Introducción: Una acción antioxidante de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se ha relacionado con su papel protector en la nefropatía diabética.

Objeto del estudio: Comprobamos el efecto comparativo de losartán y enalaprilato sobre la producción *in vitro* de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) por cultivos de células mesangiales humanas expuestas a glucosa fisiológica (5.5 mM) e hipertónica (30 y 50 mM) durante 24 horas.

Material y métodos: El H₂O₂ fue cuantificado por microfluorimetría tras incubación de los cultivos con diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA) a concentración 20 mM durante 20 minutos con lavado posterior antes de la adición de las condiciones de estudio; Se determinó en unidades arbitrarias la oxidación por el H₂O₂ de la diclorofluoresceína (DCFH), introducida intracelularmente, al compuesto altamente fluorescente 2',7'-diclorofluoresceína (DCF). Cada tipo de ensayo se evaluó tres veces por cuadruplicado.

Resultados: a las 24 horas de los ensayos la síntesis de H₂O₂ en células tratadas con glucosa 30 y 50 mM fue significativamente superior (p<0.01), sin diferencias entre ambas, que ante glucosa 5.5 mM. La adición de enalaprilato 1µM inhibió significativamente (p<0.01) los registros obtenidos con las concentraciones hipertónicas y no hizo variar los de la glucosa fisiológica. En los ensayos con losartán 1 µM y 10 µM se evidenció asimismo una significativa reducción (p<0.01) de la producción de H₂O₂ para las tres concentraciones de glucosa estudiadas, siendo además su efecto mucho más intenso que el observado con enalaprilato (p<0.01).

Conclusión: Al igual que los IECA, los antagonistas de los receptores AT-1 muestran una acción antioxidante *in vitro* frente al estímulo oxidativo inducido por la glucosa hipertónica.

DIFERENTE COMPORTAMIENTO DE LAS CELULAS MESANGIALES, MURINAS Y HUMANAS, FRENTE AL ESTÍMULO OXIDATIVO DE LA GLUCOSA ELEVADA

A. Solís, L.M. Ruiz-Muñoz, T. Urbizu, I. Gimeno, I. Lampreabe Servicio de Nefrología, Hospital de Cruces-Baracaldo y Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Lejona, Vizcaya.

Introducción: La generación de metabolitos reactivos oxigenados es un mecanismo propuesto para explicar la glomerulosclerosis diabética.

Objetivo del presente estudio: Comprobamos la producción *in vitro* de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) por cultivos de células mesangiales humanas expuestas a glucosa fisiológica (5.5 mM) e hipertónica (30 y 50 mM) durante 24 horas, comparándola con nuestros resultados hallados en un estudio anterior sobre células murinas.

Material y métodos: El H₂O₂ fue cuantificado por microfluorimetría del diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA) incubado a concentración 20 mM durante 20 minutos antes de la adición de las condiciones de estudio; Este método determina la oxidación por el H₂O₂ de la DCFH, introducida intracelularmente, al compuesto altamente fluorescente 2',7'-DCF. Cada tipo de ensayo se evaluó tres veces por cuadruplicado.

Resultados: En células humanas existieron producciones de H₂O₂ significativamente más elevadas desde la 2ª hora ante las glucosas 30 y 50 mM (sin diferencias significativas entre sí), comparándolas con la síntesis constitutiva ante 5.5 mM (p<0.01); A las 24 horas la producción relativa fue 12 veces el valor basal para la glucosa fisiológica y 16 veces para ambas hipertónicas. Este patrón de respuesta fue diferente al conocido de las células murinas, en las que la producción de H₂O₂ no mostró diferencias significativas entre las glucosas 5.5 y 30 mM durante 8 horas de exposición; Por contra, existieron registros significativamente mayores para la concentración 50 mM: 14 veces el valor basal a la 8ª hora, frente a 6-7 veces en las otras 2 concentraciones (p<0.01).

Conclusión: El estímulo oxidativo por la glucosa hipertónica en las mesangiales humanas es menos intenso que en las murinas, si bien en éstas una concentración relevante a nivel humano como es 30 mM no genera mayor H₂O₂ que el originado por la glucosa fisiológica.

TRANSPORTE ERITROCITARIO DE SODIO EN LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO I (DMID) NORMOPROTEINURICOS

P.Torguet, JM. Mauri, M.Vallés, J.Bronsoms, G.Mate, W.Ricart*, J.Fernández-Real*. Servicios de Nefrología y Endocrinología*. Hospital Universitario de Girona, "Doctor Josep Trueta".

INTRODUCCIÓN: Se han descrito cambios en los mecanismos de transporte de sodio en la DMID. Se ha sugerido que el incremento del contratransporte Na/Li puede predecir el riesgo de desarrollo de nefropatía diabética. Se intenta analizar las correlaciones potenciales entre los valores de la cinética de sodio y las variables clínicas, bioquímicas y morfológicas de los pacientes con DMID.

MATERIAL Y METODOS: Se ha hecho un estudio transversal de la cinética de sodio en 28 pacientes con DMID normoalbuminúricos (grupo 1), 8 microalbuminúricos (grupo 2) y 24 controles, voluntarios sanos (grupo control). Se han estudiado las V_{max} de Na/K ATPasa (P), cotransporte Na-K-Cl (CO), contratransporte Na/Li (CT) y el Leak (L) obtenidos por el método de Garay. Se han correlacionado con la edad, índice de masa corporal, duración de la DM, historia familiar de hipertensión arterial (HTA), valores de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), microalbuminuria (MAO), HbA_{1c}, cifras de colesterol y triglicéridos, y fracciones mesangial e intersticial (en 22 pacientes). El análisis estadístico se hizo con comparación de medias, ANOVA y el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS: P Y L fueron similares en pacientes y controles. Existía una correlación negativa entre CT y ambas cifras de tensión arterial, tanto TAS (r=0.33, p=0.049) como TAD (r=0.36, p=0.029). El CT fue más elevado en los pacientes (1,7±1.4) respecto a los controles (1,19±0.6), en el grupo 1 (1,86±1,16) respecto al grupo 2 (1,65±1,3), y en los pacientes con historia familiar de HTA o retinopatía, aunque sin significación estadística. El CO estaba significativamente reducido en los pacientes (1,3±1) respecto a los controles (1,7±0,9), pero sin diferencias entre los grupos 1 y 2. El CO se correlacionaba negativamente con la fracción mesangial, de manera significativa (r=0,4, p=0,05).

CONCLUSIONES: El CO está reducido en los pacientes con DMID y se correlaciona negativamente con la fracción mesangial. Aunque sin significación estadística el CT es superior en pacientes con DMID, particularmente en los microalbuminúricos y en aquellos con historia familiar de HTA.

BIOPSIA RENAL EN LA NEFROPATIA DIABETICA TIPO II

B. Bayés, A. Serra, J. Bonet, M. Vaquero, R. Romero. Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

La causa más frecuente de enfermedad renal en el diabético es la nefropatía diabética, por lo que en general no se realiza biopsia. No están claros los criterios para realizar biopsia renal en DM tipo II, muchas veces se utilizan los criterios de diagnóstico de nefropatía diabética de la DM tipo I y quizás no son de utilidad en la DM tipo II.

Des del año 1987 se practica de forma prospectiva biopsia renal en los pacientes diabéticos tipo II que presentan una serie de datos no concordantes con una nefropatía diabética: 1. Fondo de ojo no diabético. 2. Presencia de micro o macro-hematuria asociada. 3. Alteraciones clínicas o de laboratorio que no corresponden a una diabetes mellitus (deterioro rápido de la función renal, descenso del complemento, crioglobulinas positivas, elevación de la Ig G...).

Se han estudiado 27 pacientes (14 H y 13 M) con una media de edad de 64 años. Datos clínicos analizados: HTA, tabaquismo, obesidad, fondo de ojo. Laboratorio: colesterol total, triglicéridos, HbA1, creatinina plasmática, proteinuria, sedimento.

Se comparan los datos clínico - biológicos con los resultados de la histología renal.

La biopsia renal mostró nefropatía diabética en 22 pacientes (81.48%), 20 pacientes exclusivamente nefropatía diabética y en dos pacientes nefropatía diabética asociada a una púrpura de Schönlein Henoch y una poliarteritis microscópica, y en 5 pacientes (18,51%) una nefropatía no diabética (1 LES, 3 Nefropatías Ig A, 1 Glomerulonefritis mesangial no Ig A).

	MICROHEMATURIA		RETINOPATIA *		LABCLIN	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
N. diabética	13/22 (59%)	9/22 (40%)	10/20 (50%)	10/20 (50%)	14/22 (63%)	8/22 (37%)
N. no diabética	5/5 (100%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	1/5 (20%)

*2 pacientes con cataratas.

El test Chi cuadrado no tuvo relevancia estadística

CONCLUSIONES:

1. El paciente con DM tipo II, que tiene criterios de biopsia, tiene una incidencia del 19% de nefropatía no diabética. 2. La asociación de nefropatía diabética con no diabética en una misma biopsia es poco frecuente. 3. La ausencia de fondo de ojo diabético no descarta que el paciente tenga una nefropatía diabética. 4. La presencia de microhematuria no descarta nefropatía diabética independientemente de los hallazgos del fondo de ojo y de las alteraciones de laboratorio o clínicas no típicas de diabetes.

CAMBIOS HISTOLOGICOS RENALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II (DMNID) Y NORMOPROTEINURIA

Mauri JM, Vallés M, Bronsoms J, Maté G, Torguet P, Ricart W*, Fernández-Real JM*, Bernadó L**.

Servicios de Nefrología, Endocrinología* y Anatomía Patológica** Hospital Universitario "Doctor Josep Trueta". Girona.

INTRODUCCION: Los cambios estructurales renales precoces en los pacientes con DMNID son poco conocidos. En los escasos estudios previos se ha demostrado su existencia así como su semejanza respecto de los observados en los pacientes afectados de DMID.

MATERIAL Y METODOS: Se ha realizado un estudio transversal de los valores de fracción mesangial y de expresión intersticial observados en 30 pacientes afectados de DMNID, 18 microalbuminúricos (grupo 1) y 12 normoalbuminúricos (grupo 2), con función renal normal medida isotópicamente y se han comparado con 21 riñones de donante cadáver (grupo control) apareados por edad. El cálculo de la fracción mesangial y la fracción intersticial se ha hecho con morfometría óptica. La microalbuminuria se ha medido por ELISA.

Para el cálculo estadístico se han utilizado métodos paramétricos y no paramétricos según la distribución de las variables y para las comparaciones histológicas el ANOVA con la corrección de Scheffé.

RESULTADOS: La fracción mesangial (Vv mes/glom) tanto del grupo 1 (0,221±0,071) como del grupo 2 (0,202±0,067) son superiores a la del grupo control (0,122±0,044) (p<0,0001). No se observan diferencias entre los grupos 1 y 2. La fracción intersticial de los pacientes diabéticos es superior a la de los controles pero sin significación estadística. La correlación entre las lecturas de mesangio e intersticio fué positiva y estadísticamente significativa (p<0,001).

CONCLUSIONES: Se observan cambios estructurales renales precoces en los pacientes afectados de DMNID, con incremento de la matriz mesangial, tanto en los normo como en los microalbuminúricos. La correlación positiva entre cambios mesangiales e intersticiales sugiere una relación causa-efecto más que una simple asociación patológica.

MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRESSION ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I (DMID) NORMOPROTEINURICOS

P.Torguet, M.Vallés, J.Bronsoms, G.Maté, X.Sarrias*, A.Diez-Noguera**, JM.Mauri. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Girona, "Doctor Josep Trueta". *Hospital Universitario "Princes d'Espanya".** Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

INTRODUCCION: Se ha sugerido que las tensiones arteriales (TA) más elevadas, medidas con registro continuado de tensión arterial (RCTA), pueden comportarse como marcadores de riesgo en el desarrollo de nefropatía diabética en los pacientes con DMID normoproteinúricos. Se analiza la medida de TA ambulatoria y su relación con la medida casual y la microalbuminuria (MAO).

MATERIAL Y METODOS: Se hace un estudio transversal comparando los datos de 36 pacientes con DMID, 28 normoalbuminúricos (NA) y 8 microalbuminúricos (MA) y 39 controles normales emparejados por edad y sexo. El RCPA se ha obtenido con un aparato Spacelabs 40207 y los datos se han estudiado con el programa GARAPA. La TA casual se ha medido con un esfigmomanómetro de mercurio. La MAO se ha determinado por ELISA.

RESULTADOS: En los pacientes diabéticos las TAS tanto de día (125±8 mmHg) como de noche (111±8) fueron superiores a las de los controles (120±8, día; 106±8, noche)(p=0,014 y p=0,011, respectivamente). No se observaron diferencias en la TAD. La sobrecarga sistólica fue superior en los pacientes (1,2±2) respecto a los controles (0,4±0,6)(p=0,04). La TAS casual se correlacionó positivamente con la TAS de día (r=0,31, p=0,007) y de noche (r=0,31, p=0,006), pero no existía ninguna correlación con la TAD casual y la TAD del RCTA. La TAS de los pacientes MA fue superior a la de los NA tanto de día (128±12 vs 124±7 mmHg,p=0,027) como de noche (115±12 vs 110±6 mmHg, p=0,0,18). Las sobrecargas totales de TAS fueron también superiores en los MA respecto a los NA (2,6±3,7 vs 0,7±0,9; p=0,0005). Tampoco se observaron diferencias en las cifras o en la sobrecarga de TAD.

CONCLUSIONES: Los pacientes con DMID microalbuminúricos muestran cifras y sobrecargas de TAS superiores a los normoalbuminúricos y éstos a los controles. La TAS medida con RCTA se puede convertir en un marcador precoz de nefropatía diabética.

PERFIL DE TENSION ARTERIAL PRE Y POST TRATAMIENTO CON IECAS EN DIABETICOS TIPO I CON MICROALBUMINURIA.

C.Del Pozo, L. Sánchez, MD Albero, MD Arenas, J Rivera. Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoi.

Objetivo: Valorar las modificaciones en las cifras de tensión arterial (TA) durante 24 horas, en un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo I con microalbuminuria (30 - 300 mg/24 horas), antes y un mes después del inicio de tratamiento con IECAS.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 9 pacientes (8 Varones.1 Mujer) con una edad media 24.6 ± 6.2 años, tiempo de evolución de la diabetes: 12 ± 4.2 años y edad de diagnóstico: 12.6 ± 6 años. Microalbuminuria: 121.7 mg/ 24 horas. Hb1Ac: 10.5 ± 2.5. IMC: 22.4 ± 3.2.

Se registraron la TA y el pulso durante 24 horas, por medio de un monitor oscilométrico Spacelabs, programado para realizar mediciones cada 30 minutos durante el periodo diurno (8:00 - 24:00) y cada 60 minutos durante el periodo nocturno (24:00 - 8:00) antes y un mes después del inicio del tratamiento con 75 mg diarios de captopril.

Resultados:

	Pre-tratamiento	Tratamiento IECAS	p
TA media	90 ± 6.5	87.4 ± 3.6	NS
TA sistólica	121.1 ± 11	118.6 ± 6.4	NS
TA diastólica	74.7 ± 4.7	71.9 ± 4.2	NS
TA diastólica diurna	77 ± 4.9	73.4 ± 5.1	0.05
Carga sistólica	14.7 ± 21.3	8.2 ± 7.9	NS
Carga diastólica	7.9 ± 6.5	6.7 ± 7.8	NS
% Descenso nocturno	9.8 ± 6.1	7.4 ± 4.4	NS
Pulso	81.5 ± 12.3	82.1 ± 8.9	NS

p: Test de Wilcoxon.

Conclusión:

1- El tratamiento con 75 mg / día de captopril en pacientes diabéticos tipo I con microalbuminuria produce un descenso significativo de la TA diastólica diurna (p: 0.05) y leve del resto de las cifras de TA.

2- Se produce un descenso del porcentaje de reducción nocturna de la TA en los pacientes en tratamiento con IECAS, aunque no significativo.

PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN DIABETES MELLITUS TIPO I: NORMOALBUMINÚRICOS VERSUS MICROALBUMINÚRICOS.
C. Del Pozo, L. Sánchez, MD Arenas, MD Albero, JL Tortajada.

Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoi.
Objetivo: Comparar el perfil de tensión arterial (TA) durante 24 horas en dos grupos de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo I: uno normoalbuminúrico (Grupo A) y el otro con microalbuminuria (30-300 mg/24 horas) previamente al inicio de tratamiento con IECAS (Grupo B).

Pacientes y métodos:

Grupo A: 10 pacientes (2 Varones, 8 Mujeres), edad media: 24.9 ± 6.8 años, tiempo de evolución de la diabetes: 12.2 ± 4.2 años y edad de diagnóstico: 12.7 ± 5.7 años. Microalbuminuria: 9.8 ± 4 mg/24 horas. HbA1c: 8 ± 0.9 %. Índice de masa corporal (IMC): 24.2 ± 3.

Grupo B: 10 pacientes (8 Varones, 2 Mujeres), edad media: 24.5 ± 5.9 años, tiempo de evolución de la diabetes: 12.2 ± 4.0 años y edad de diagnóstico: 12.3 ± 5.7 años. Microalbuminuria: 116.8 ± 56 mg/24 horas. HbA1c: 10.5 ± 2.4 %. IMC: 22.3 ± 3.

Se registraron la TA y el pulso durante 24 horas, por medio de un monitor oscilométrico Spacelabs, programado para realizar mediciones cada 30 minutos durante el periodo diurno (8:00 - 24:00) y cada 60 minutos durante el periodo nocturno (24:00 - 8:00).

Resultados:

	GRUPO A	GRUPO B	p
TA media	82.8 ± 5.7	90.1 ± 6.2	0.05
TA sistólica	111.7 ± 7.3	121.1 ± 10.4	0.05
TA diastólica	68.3 ± 5.5	74.8 ± 4.4	0.01
Carga sistólica	1.21 ± 2.4	13.6 ± 20.4	0.1
Carga diastólica	0.9 ± 1.7	7.6 ± 6.2	0.01
% Descenso nocturno	14.5 ± 4.6	9.9 ± 5.8	0.1
Pulso	79.3 ± 8.4	82.3 ± 11.8	NS

Conclusiones:

- Los pacientes con microalbuminuria tienen unas cifras más elevadas de TA que los pacientes normoalbuminúricos, si bien en ambos casos dentro de la normalidad.
- El descenso nocturno en las cifras de tensión arterial es más acusado en los pacientes con normoalbuminuria, sin que se pierda el ritmo circadiano en ningún grupo.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES DMNID CON ALBUMINURIA: ESTUDIO AIDA ("ATORVASTATIN IN DIABETES WITH ALBUMINURIA").

C. Diaz, R. Aristegui, G. Hernández y grupo de estudio AIDA
Dpto. I+D Laboratorios Parke-Davis, Barcelona.

Los pacientes con diabetes mellitus presentan una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular, que se ve incrementada cuando estos sujetos desarrollan albuminuria. Los grandes estudios de prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria han incluido pocos sujetos con diabetes mellitus. Parece que los pacientes diabéticos deben ser tributarios al menos de un tratamiento hipolipemiante como el recomendado para la población no diabética. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios que muestren si el tratamiento hipolipemiante agresivo en los pacientes con DMNID es útil en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Para evaluar esta opción terapéutica se ha diseñado el presente estudio. Se trata de un estudio doble ciego, multicéntrico internacional (40 centros, 30 de ellos en España), aleatorizado y controlado con placebo de atorvastatina (20 mg/d) en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DMNID y albuminuria, con una duración prevista de 3 años de seguimiento. Se incluirán 600 pacientes con niveles de C-LDL < 155 mg/dL, triglicéridos < 400 mg/dL (no subsidiarios de tratamiento hipolipemiante farmacológico según las recomendaciones actuales) y se evaluará la aparición de eventos cardiovasculares (muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio, angina, by-pass coronario, revascularización, enfermedad vascular periférica, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca). El estudio ha comenzado en febrero de 1997 y tiene prevista su finalización en el año 2001.

PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA NEFROPATIA DIABETICA

J. Luño, F.J. Gómez, S. García de Vinuesa, M.L. Rodríguez, L. Incháustegui, M. Sánchez, F. Valderrábano. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. MADRID.

Estudiamos la evolución de 118 enfermos con nefropatía diabética establecida (proteinuria >300 mg/día) a lo largo de un año, comparativamente con un grupo control de 379 enfermos no diabéticos con distintas nefropatías edad media y función renal similares (62 vs 61 años y aclaramiento de creatinina 44 vs 47 ml/min NS). Comparativamente con el grupo control, los pacientes diabéticos tenían mayor proteinuria media (3.96 vs 1.5 g/día p<0.001), cifras más elevadas de Colesterol LDL y menores de HDL y cifras similares de PTH con calcio sérico más bajo (9.2 vs 9.5 mg/dl) y fósforo más elevado (4.3 vs 3.95 mg/dl) p<0.05, así como mayor grado de anemia (Hb 12.9 vs 13.5 mg/dl) y mayores necesidades de EPO (p<0.01). La incidencia de HTA también fue más elevada en el grupo diabético y requirió más fármacos para su control. Ochenta y dos pacientes diabéticos (69%) estaban en tratamiento con IECAS o Antagonistas de la AII (AA).

El grado de progresión de la insuficiencia renal (IRC) fue más rápido en el grupo de enfermos con nefropatía diabética con una caída media del aclaramiento de creatinina de 1,25 ml/min/mes que se correlacionó significativamente con la severidad de la proteinuria. Sin embargo en el grupo con nefropatía diabética, la supervivencia renal a los 12 meses (punto final: doblar la cifra de creatinina, diálisis o fallecimiento) fue significativamente mejor en los enfermos en tratamiento con IECAS o AA (p=0.002), aunque este efecto protector de los IECAS sobre la progresión de la IRC no se observa en los enfermos con severa proteinuria y síndrome nefrótico. La evolución de la IRC en la nefropatía diabética está determinada por la mayor frecuencia de alteraciones lipídicas y por la gravedad de la HTA que justifica el alto porcentaje de complicaciones vasculares que ensombrecen su pronóstico. En la nefropatía diabética, la severidad de la proteinuria es el marcador pronóstico negativo más significativo en el deterioro de la función renal. El tratamiento con IECAS o AA aminora la progresión de la IRC, aunque la respuesta a este tratamiento es pobre en los enfermos con síndrome nefrótico.

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PAUTAS DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA EN ESPAÑA.
Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB). S.E.N.

La Nefropatía Diabética (ND) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con Diabetes Mellitus (DM), y causa importante y creciente de insuficiencia renal terminal.

El GEENDIAB ha propuesto a la Sociedad Española de Diabetes, SE de Endocrinología y Nutrición y a la SE de Medicina Familiar y Comunitaria, la elaboración de un documento de Consenso, mediante el que se pretende sentar las bases de actuación precoz y profiláctica en ND aplicadas a nuestro medio, adecuando las actuaciones a las características específicas de la sociedad española. El documento incluye 7 apartados:

- Clasificación Diagnóstica de la DM.
- Diagnóstico del estado de ND según la Tasa de Eliminación Urinaria de Albumina (EUA).
- Normoalbuminuria, microalbuminuria o proteinuria, según que el cociente albumina/creatinina sea < 30, entre 30 y 300, > 300 mg/gr creatinina.
- Detección Precoz de la ND. Metodología y Periodicidad de la misma. DMID o tipo I: seguimiento endocrinólogo o endocr. pediatra. DMNID o tipo II: seguimiento médico familia.
- Fase de Microalbuminuria: Manejo de la Malb. Manejo de la HTA, cifras óptimas. < 130/85 mm Hg., y criterios tratamiento en DMID y DMNID. HTA sistólica aislada en DMNID. Consideración sobre inhibidores ECA. Derivación al endocrinólogo y nefrólogo si mal control de objetivos metabólico y tensional.
- Fase de Proteinuria: es indicativa de ND establecida. Valoración por nefrólogo. Control coordinado nefrólogo-endocrinólogo. Despistaje de otras nefropatías no D. Importancia del control lipídico.
- Fase de Insuficiencia Renal: a partir de 1.4 mg% creatinina (1.3 en mujeres). Control tensional. Régimen de vida, control metabólico (diabetes, lípidos). Evitar nefrototoxicidad. Evitar hipoglucemiantes orales.
- Fase de IRC terminal. Preparación del paciente para el tratamiento renal sustitutivo. Individualización del mismo. Indicaciones y contraindicaciones de cada técnica. Valoración del trasplante renal o renopancreático. Atención al estado cardiovascular del paciente.

DETERMINANTES DE LA SEVERIDAD DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL SEVERA PREDIALISIS

J. Galán, F. Caravaca, C. Domínguez
S. Nefrología Hospital Infanta Cristina Badajoz

El grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario (HPT) en pacientes con insuficiencia renal avanzada puede llegar a ser muy variable. Determinadas enfermedades como la diabetes mellitus, parecen ejercer un efecto protector sobre el desarrollo de formas severas de HPT. Con el objetivo de estudiar cuáles son los principales factores implicados en la severidad del HPT en pacientes con insuficiencia renal avanzada que no habían sido previamente diagnosticados o tratados de una posible hiperfunción paratiroidea, se realizó este estudio en 63 pacientes. Todos los pacientes tenían un grado de disfunción renal inferior a 20 ml/min de aclaramiento creatínico corregido a 1.73 m² (media 11.8±4 ml/min). Diecinueve pacientes estaban diagnosticados de nefropatía diabética y 7 más padecían diabetes mellitus aunque el origen de la insuficiencia renal era distinto a esta enfermedad. A cada uno de los pacientes se les determinó los siguientes parámetros: calcio sérico corregido a albúmina, fósforo, creatinina, úrico, PTH (molécula intacta), bicarbonato. Mediante regresión lineal y logística (PTH > 6 < 375 pg/ml), se determinaron cuales de las siguientes variables predictivas se correlacionaban mejor con la severidad del HPT establecida mediante las concentraciones de PTH: edad, sexo, etiología insuficiencia renal, presencia o no de diabetes, presencia o no de ablación significativa de la masa renal (atrofia o nefrectomía), parámetros bioquímicos, tratamiento con diuréticos, quelantes fósforo y hematocrito. Por regresión lineal y logística univariante la diabetes mellitus y el bicarbonato sérico se correlacionaron inversamente con la severidad del HPT (diabetes odds ratio 0.284; p=0.035, bicarbonato odds ratio: 0.616, p=0.0006). En modelos múltiples, el bicarbonato fue la única variable que se correlacionaba mejor con la severidad del HPT, no entrando en esta ecuación la diabetes mellitus. Los pacientes con nefropatía diabética tenían concentraciones de bicarbonato significativamente más elevadas que los diabéticos con otras nefropatías así como el resto de los pacientes (21.5±3.0 vs 19.4±2.6 vs 17.6±2.4 mmol/l, p<0.0001 ANOVA). En conclusión, el principal determinante de la severidad del HPT en pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis es la concentración de bicarbonato. La diabetes mellitus por sí misma no parece proteger del desarrollo de formas severas de HPT, aunque un menor grado de acidosis en este grupo de pacientes podría explicar en parte porqué presentan un menor grado de HPT.

TRATAMIENTO CON PROSTAGLANDINA E₁ (PGE₁) EN ISQUEMIAS CRÓNICAS DE MIEMBROS EN DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA RENAL.

Berisa F, Mateo M.L., Gascon A, Belvis J.J.
S. de Nefrología. Hospital General Obispo Polanco. Teruel.

Entre las complicaciones frecuentes de la diabetes se encuentran la neuropatía y la angiopatía micro y macrovascular. origen de problemas isquémicos e infecciosos. Dolor, úlceras, necrosis y riesgo de sepsis se suceden y muchas veces sólo queda amputar. Con frecuencia se asocian lesiones arterioescleróticas que agravan la situación.

Las Prostaglandinas, metabolitos del ácido Araquidónico, se han utilizado en la enfermedad vascular periférica, por la acción vasodilatadora y agregante plaquetaria en el caso de la PGE₁. Se le atribuye menor poder terapéutico en diabetes y arterioesclerosis. Se ha utilizado también antes de amputar, para delimitar la lesión y favorecer la cicatrización.

Pacientes: Hemos utilizado PGE₁ en 4 ocasiones en 3 pacientes. Dos, de 75 y 66 años llevaban 6 meses en hemodiálisis (HD), eran diabéticos de larga evolución en tratamiento con Insulina. La tercera, de 57 años, diabética desde los 14, había permanecido en HD 8 años y llevaba trasplantada, de riñón y páncreas con éxito, 6 años. Los 3 presentaban muy extensas calcificaciones vasculares. Tenían úlceras necróticas en pies, en dos casos desde hacía más de 1 año. En uno había gran componente neuropático y el S. de Cirugía había indicado amputación a partir de rodilla. Todos sufrían intenso dolor que requería opiáceos.

El cuarto caso, en uno de los pacientes en HD, tratado por segunda vez por grave isquemia, úlceras y dolor en dedos de la mano izquierda (el lado de la fístula A-V) que se agravaba durante la HD.

Tratamiento y resultados. Recibieron PGE₁ a dosis de 5-10 ng/Kg/min., en perfusión continua, a través de catéter central, durante 2 semanas. Las complicaciones fueron mínimas. Un paciente no toleró dosis por encima de los 5 ng. El intento de tratamiento interdiálisis no fue aceptable.

En los 4 casos el dolor cedió rápidamente, se delimitaron las lesiones y cicatrizaron. La paciente trasplantada requirió amputación del quinto dedo de un pie. El seguimiento, entre 24 y 4 meses, muestra resultados excelentes.

Conclusión. Nuestra experiencia con PGE₁, en pacientes con isquemia crónica de extremidades de distintas etiologías ha sido satisfactoria. No ha sido también en estos pacientes con insuficiencia renal. Es una terapéutica que no debería olvidarse en neuro y vasculopatías y emplearla pronto, antes de que aparezcan úlceras o que el dolor altere la vida del paciente.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL (TSR) EN PACIENTES DIABÉTICOS: IMPORTANCIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA SUPERVIVENCIA. M. López Vázquez, C. Fernández Rivera, M. Pérez, A. R. Carmona, A. Alonso, J. Moncalián León, F. Valdés. Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo, La Coruña, España

La diabetes mellitus es la causa más importante de inicio de TSR en los países occidentales. Su incidencia es de 25-30% de los pacientes que inician diálisis en nuestro programa. El objetivo del estudio fue analizar la supervivencia y los factores que la condicionan, especialmente la afectación cardiovascular, en los pacientes que inician TSR: Diálisis peritoneal (CAPD), Hemodiálisis (HD) y trasplante renal (Tx).

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 118 pacientes (80 V y 38M), que habían iniciado TSR entre 1982-1996. Edad media 55±13 años, 51% tipo I, tiempo medio de evolución de la diabetes 17±9 años. De ellos 60 comenzaban CAPD, 23 HD y 35 Tx. Se analizaron las variables edad, sexo, tipo de diabetes, estado cardiovascular pre y post inicio de TSR, estado visual, complicaciones infecciosas, grado de rehabilitación y supervivencia. Se realizó análisis estadístico uni y multivariado y curvas de supervivencia actuarial.

No se encontraron diferencias por sexo y tipo de diabetes. La edad era menor en el grupo Tx: 45±11 a, vs 59±12 en CAPD y 57±6 en HD (p<0,001). La Amaurosis pre inicio de TSR era menos patente en Tx: 11% mientras que fue de 36% en CAPD y 39% en HD (p>0,01). Cardiopatía isquémica pre TSR era más prevalente en CAPD (34%) y en HD (39%), que en Tx (6%) (p<0,01). Tras comenzar TSR: cardiopatía isquémica se produjo en 33% de los pacientes en CAPD, 55% en HD frente a un 22% en Tx significativamente menor en Tx (p<0,01); los episodios de insuficiencia cardíaca se produjeron más en pacientes en HD (55%) que en CAPD (39%) y Tx (22%) (p<0,01); un 24% de los incluidos en CAPD y un 30% de los de HD sufrieron accidente cerebro vascular (ACV), frente a un 6% en Tx (p<0,01). Se registraron infecciones en 68% de pacientes en CAPD, 48% en Tx y 39% en HD. La necesidad de EPO: 33% en CAPD y 78% en HD.

La supervivencia fue del 90% al 1º y 4º año para pacientes en Tx, frente a 89%, 30% y 26% el 1º, 4º y 5º año en diálisis (p<0,001). No se encontraron diferencias en la supervivencia al 1º, 3º, 4º y 5º año entre CAPD y HD. Factores condicionantes: Cardiopatía isquémica y afectación cerebrovascular post tratamiento sustitutivo. Se produjeron 48 exitus, siendo la causa cardiovascular el 60%, seguida de la infecciosa 16%. El grado de rehabilitación fue óptimo en 60% de Tx y 6% en diálisis.

Concluimos que es mejor la supervivencia y el grado de rehabilitación en pacientes diabéticos en Tx, si bien presentan una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular, la cual condiciona una peor supervivencia. No existen diferencias entre CAPD y HD, salvo mejor tolerancia hemodinámica, menor necesidad de EPO y mayor número de infecciones en CAPD.

COMPARACION DE RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE RENAL EN DIABÉTICOS TIPO I Y TIPO II. AM Castela, JM Grinyó, MT González, A Fernández-Robres, C Vinzia, J Soler, N Serrallach, J Ainsa. Hospital de Bellvitge Principes de España, CSUB.Barcelona

El manejo de la nefropatía terminal del diabético continúa siendo difícil, a pesar de los avances terapéuticos en diálisis de los últimos años y de la mejoría en las pautas de inmunosupresión en el trasplante renal (TR). En nuestro hospital 630 pacientes diabéticos, - 210 DM insulino dependientes (DMID) y 420 no insulino dependientes, (DMNID)-, han sido controlados por nefropatía diabética (ND) en los últimos 19 años. De ellos 30 recibieron un TR en 32 ocasiones, - 3,2 % del total de TR en nuestro centro-. Comparamos la evolución a largo plazo del TR en la DMID y DMNID, excluyendo los resultados de 9 pacientes que recibieron un doble TR-TP.

	DMID (n=14 p, 16 TR)	DMNID (n=7)
Edad al momento TR	36,5±6 a	54±6 a
Edad al Dgco DM	14,9±10 a	40,5±6 a
Edad al Dgco IRC	33±7 a	45,5±3 a
Edad al inicio Diál.	34±7 a	50±3 a
Duración Diálisis	19±16 m	44±30 m
Inmunosupresión TR		
Aza-Pns	7	1
CsA-Pns	6	0
ALG-CsA-Pns	3	6
Episod. Rechazo Ag	2,16±0,8/p	0/p
Infecciones	43	3
Eventos CV	4	3
Exitus	8 (57%)	1 (14%)
Supv. injerto (1,5,8a)	58%, 14%, 0%	84%, 74%, 30%
Supv. pacient. (1,5,8a)	82%, 55%, 30%	100%, 74%, 74%

Los episodios de rechazo y las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes con DMID, y la supervivencia de injerto y paciente han sido mejores en la DMNID. En conclusión el TR aislado no parece ser una buena alternativa terapéutica en los pacientes con DMID, debiendo valorarse en ellos el doble TR-TP. El TR aislado puede ser una alternativa válida en los DMNID, previa valoración muy cuidadosa de su estado cardiovascular.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS (DM) QUE COMIENZAN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO (TRS).

K. López Reyuelo (*), F. García López (**), y F. de Alvaro (***) en representación del Grupo CALVIDIA. (*) Hospital General, Segovia. (**) Clínica Puerta de Hierro, Madrid. (***) Hospital La Paz, Madrid.

La DM es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en el mundo. Los pacientes DM tienen mayor morbi-mortalidad que los no-DM en TRS lo que entre otros factores predictores, se explica por su mayor comorbilidad al inicio de este tratamiento.

OBJETIVO: Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes DM que comienzan diálisis en 25 centros españoles y compararlas con las de pacientes no-DM de 5 centros seleccionados.

MATERIAL Y MÉTODOS: En un periodo de nueve meses se han reclutado 81 pacientes DM y 72 no-DM. Además de las variables sociodemográficas, se registra la causa de la IRCT, parámetros antropométricos, cifras de tensión arterial (TA), hábito de fumar, parámetros bioquímicos previos al inicio del TRS y variables de comorbilidad con valor pronóstico demostrado. En los pacientes DM: año de diagnóstico, tratamiento inicial, duración insulinoterapia, antecedentes de cetoacidosis y complicaciones sistémicas asociadas.

RESULTADOS: Los pacientes diabéticos se clasifican en 17 DM tipo I (21%) y 64 DM tipo II (79%). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de DM y el comienzo de TRS es de 2 a 49 años (mediana=17 años). En 75 (93%) de los pacientes DM la causa de la IRCT es nefropatía diabética que en un 24% de los casos se asocia a otras nefropatías. La distribución de sexo, edad, técnica de diálisis, hábito de fumar, índice de masa corporal y la proporción de pacientes con seguimiento previo al TRS son similares en pacientes DM y no-DM. Existen diferencias significativas ($p < 0.01$) entre DM y no-DM en las cifras (media \pm EE) de albúmina (3.5 ± 0.1 vs. 3.8 ± 0.1 g/dl), TA sist (150 ± 1.7 vs. 142 ± 2.0 mm Hg) y mediana de creatinina (7.4 vs. 9.3 mg/dl). La prevalencia de complicaciones sistémicas asociadas a la DM es: retinopatía 91%, polineuropatía 19%, hipotensión ortostática 9% y gastroparesia 19%. La prevalencia de comorbilidad es:

COMORBILIDAD	DIABÉTICOS		NO DIABÉTICOS		p
	(%)	(%)	(%)	(%)	
1) E. cardíaca	49	24	24	< 0.001	
2) E. vascular periférica	28	6	6	< 0.001	
3) E. cerebrovascular	12	13	13	n.s.	
4) Hipertensión arterial	94	82	82	< 0.05	
5) E. pulmonar crónica	12	10	10	n.s.	
6) E. hepática crónica	10	1	1	< 0.05	
7) Úlcus péptico	5	17	17	< 0.05	

CONCLUSIONES

1) En nuestro medio, la mayoría de los pacientes diabéticos que comienzan TRS son diabéticos tipo II. 2) La prevalencia de patología asociada es significativamente mayor en los pacientes diabéticos y 3) presumiblemente esta mayor prevalencia explica en parte la mayor morbi-mortalidad de los pacientes diabéticos en TRS.