
ACTUALIZACIÓN DE LOS ASPECTOS METABÓLICOS Y LAS COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Parte I*

Reunión conjunta de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) y de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), 12 de diciembre de 2009.

Grupo de Trabajo de Metabolismo de la SAN

Grupo de Nefropatía de la SAD

Coordinadoras: Dras. Estrella Menéndez, Alicia Elbert

INTRODUCCIÓN

A mis colegas:

En el mes de diciembre 2009, el Grupo de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y el de Metabolismo de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) organizaron una reunión conjunta donde participaron activamente en doce mesas de trabajo especialistas de ambas sociedades, además de licenciadas en nutrición, infectólogos, urólogos, clínicos, hipertensiólogos, etc., con el fin de actualizar los diferentes temas que aborda la problemática cotidiana de nuestro quehacer como médicos cuando nos enfrentamos al desafío enorme que es mejorar la calidad de los pacientes con diabetes e insuficiencia renal.

Podría en este prólogo desarrollar un sinfín de dificultades que tienen dichos pacientes, desde las estrictamente relacionadas con la enfermedad hasta las relacionadas con las dificultades socioeconómicas atraviesa la mayoría de dicha población. Sin embargo, prefiero compartir con ustedes mi experiencia cotidiana con estos pacientes que luchan con dos enfermedades de “difícil equilibrio” en un mundo que exige cada vez más horas de trabajo, poco tiempo para el ejercicio, dificultad para la elaboración de una comida sana sin grasa y sin sal. Situación que también se repite en los que formamos parte de los equipos de salud y, sin exagerar, en toda la sociedad en su conjunto.

Hemos aprendido muchísimo en estos últimos años sobre casi todos los aspectos de ambas enfermedades, “la diabetes” y “la enfermedad renal crónica”, sin embargo, se hace difícil, por lo menos para mí, después de muchos años de médica imaginarme cuál es la sensación de “perder la salud” sin poder ver al final del camino “una cura”.

Es en este contexto, creo que no debemos desalentarnos si los pacientes no alcanzan sus objetivos terapéuticos que creemos haber definido tan bien, ya que es claro que un aspecto es saber y otro es hacer. Me parece que el desafío actual como médicos es dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿cómo lograr que los pacientes puedan hacer lo que tan bien hemos definido en estas mesas de trabajo?

Me parece que daremos respuesta a esta difícil pregunta cuando nosotros cumplamos también con nuestros objetivos.

*Este artículo será publicado en distintas partes a lo largo de este año.

Les propongo a todos hasta la próxima actualización, que:

- Los que fuman, abandonen este hábito.
- Los que tienen sobrepeso, adelgacen.
- Los hipertensos, coman sin sal.

Los que tuvieron la suerte de alcanzar estos objetivos, que:

- Realicen 150 minutos de gimnasia por semana.

Si lo logramos, hemos alcanzado el objetivo de esta reunión... y podremos seguramente dar respuesta a dicha pregunta.

Quisiera agradecer a todos mis colegas por haberme acompañado para que la reunión fuera un momento agradable de intercambio, más allá de la elaboración del documento que sin el esfuerzo de cada uno de ustedes, no hubiera sido posible.

Al *Laboratorio Pablo Cassara* por abrir sus puertas y prestarnos un hermoso espacio para trabajar con comodidad y al *Laboratorio Sanofi-Aventis* que nos permitió compartir un almuerzo para sobrellevar una jornada prolongada de trabajo.

A todos, gracias.

Dra. Alicia Elbert

ÍNDICE TEMÁTICO

Introducción

1. El ingreso del paciente con diabetes a diálisis crónica. Resultados finales: mortalidad. Sobrevida y trasplante renal. Evaluación de función renal. Derivación al nefrólogo.
2. Glomerulopatía por diabetes. Diagnóstico de otras enfermedades renales en pacientes con diabetes. Guía sobre la utilización de la biopsia renal.
3. Glomerulopatía asociada a obesidad. Diagnóstico y tratamiento.
4. Control y tratamiento farmacológico de la diabetes.
5. Hipertensión arterial en pacientes con diabetes. Diagnóstico y tratamiento.
6. Dislipidemias en el paciente con enfermedad renal por diabetes. Dislipidemias en el paciente renal en hemodiálisis. Evidencia del tratamiento con aspirina en pacientes con diabetes y nefropatía. Tabaquismo en los individuos con diabetes y nefropatía. Actividad física en los individuos con diabetes y nefropatía.
7. Accesos vasculares. Vacunación. Anemia y diabetes.

8. Neuropatía diabética.
 - Tratamiento del dolor neuropático.
 - Pie por diabetes.
 - Pie y nefropatía por diabetes.
 - Diagnóstico y tratamiento del pie por diabetes.
 - Neuroartropatía o articulación de Charcot.
 - Infección urinaria.
 - Disfunción vesical.
 - Disfunción sexual.
 - Retinopatía.
 - Nefropatía aguda por fosfatos.
9. Nutrición en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica.
10. Enfermedad ósea asociada a diabetes y enfermedad renal.
11. **Diálisis peritoneal (DP):**
 - Inicio de la terapia dialítica. Indicaciones y contraindicaciones.
 - Adecuación.
 - Soluciones de diálisis peritoneal.
 - Insulinización en diálisis peritoneal.
 - Insulinización por vía intraperitoneal.
 - Rosiglitazona y DP.
 - Atención nutricional en DP.
12. **Diabetes y trasplante.**

EL INGRESO DEL PACIENTE CON DIABETES A DIÁLISIS CRÓNICA. RESULTADOS FINALES: MORTALIDAD, SOBREVIVENCIA Y TRASPLANTE RENAL. EVALUACIÓN DE FUNCIÓN RENAL. DERIVACIÓN AL NEFRÓLOGO

Coordinador: Alberto Alles (Coordinador Nacional de Grupos de Trabajo SAN)

Integrantes: Adriana Fraga (Jefa Trabajos Prácticos UBA, Instituto Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Profesional Principal Carrera Apoyo CONICET), Sergio Marinovich (Coordinador del Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI)

INGRESO A DIÁLISIS CRÓNICA

Dr. Sergio Marinovich

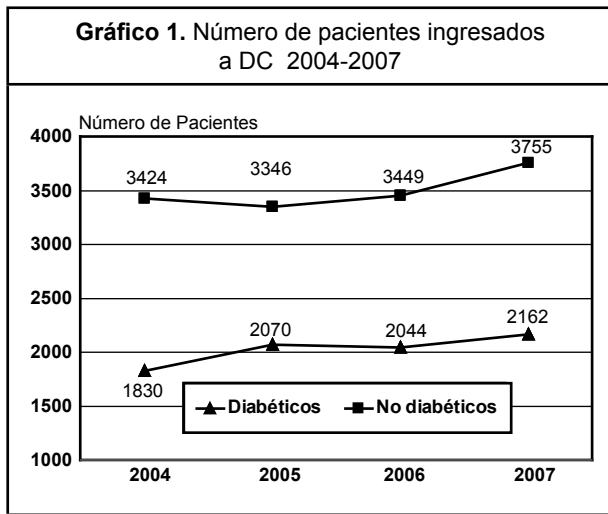
Identificación del paciente con diabetes en el Registro de Ingreso a Diálisis (DRI)

Se identifica por ser portador de nefropatía por diabetes como causa de insuficiencia renal

definitiva (IRD) en primer lugar; además, al rellenarse en comorbilidad: edad al diagnóstico de diabetes, si se trata con hipoglucemiantes y/o insulina y si presenta retinopatía diabética (INCUCAI. SINTRA). Lamentablemente no todos los DRI están respondidos adecuadamente como para definir si el paciente es diabético o no y en muchos casos está marcada la casilla

Desconoce. Por ello, en 308 pacientes ingresados de un total de 22.080 Nuevos Ingresos a Diálisis Crónica (DC) desde 2004 a 2007, se desconoce si tienen o no diabetes mellitus (DM). Representan el 1,39% del total (Marinovich S y cols., 2004-2005-2006-2008-2009).

Número de diabéticos que ingresan a DC por primera vez en su vida



Incidentes son los nuevos pacientes que ingresan a DC en cada año calendario o, como también se concibe, nuevos pacientes aceptados para DC; los verdaderos incidentes son los que ingresan a tratamiento dialítico crónico por primera vez en su vida en el lapso por considerar.

Entre 2004 y 2007 el número de pacientes con diabetes que ingresan a DC se incrementó el 18,1% (13,1, -1,25 y 5,8% entre cada uno de los años); el de los sin diabetes tuvo un incremento menor, del 9,7% (-2,3, 3,1 y 8,9% entre cada uno de los años).

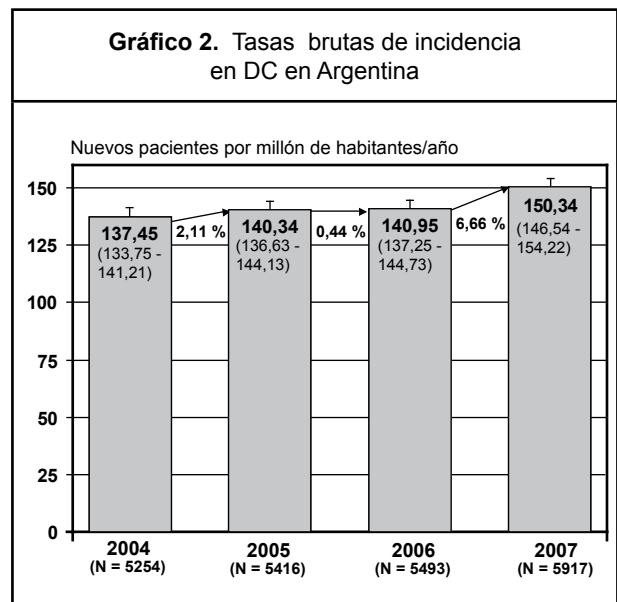
Pero la población de la Argentina tuvo un crecimiento aproximado del 1% interanual en los últimos años, por lo que es mejor utilizar tasas expresadas como Nuevos pacientes por millón de habitantes (ppm) por año, cuando queremos analizar el verdadero crecimiento, como veremos abajo. En el Gráfico 1 y Tabla I observamos que el número y porcentaje de pacientes con diabetes incidentes a DC se incrementó desde el 34,8% hasta el 36,5% entre 2004 y 2007,

teniendo su pico en 2005, donde los con diabetes representaban al 38,2% del total de nuevos pacientes en DC.

Tabla I. Pacientes diabéticos ingresados a DC

Año	Total de ingresos	Total de diabéticos	Frecuencia relativa (%)
2004	5254	1830	34,8
2005	5416	2070	38,2
2006	5493	2044	37,2
2007	5917	2162	36,5

Tasas de incidencia



Con intervalo de confianza del 95% (entre paréntesis). Pacientes ingresados a DC por primera vez en su vida en los años respectivos. Entre columnas se expresa el Crecimiento interanual de la Tasa (en %).

Como se observa en el Gráfico 2, en la Argentina en 2007 ingresaron 5917 pacientes a DC, lo que deriva en una tasa bruta de 150,34 (IC del 95%: 146,54-154,22) ppm, representando un aumento del 6,66% en la tasa con respecto a la del año 2006, el más importante crecimiento desde el inicio del Registro.

El incremento desde 2004 hasta 2007 en la tasa bruta general fue del 9,4%.

Gráfico 3. Tasas incidencia en DC en Argentina con intervalos de confianza del 95% en diabéticos y no diabéticos

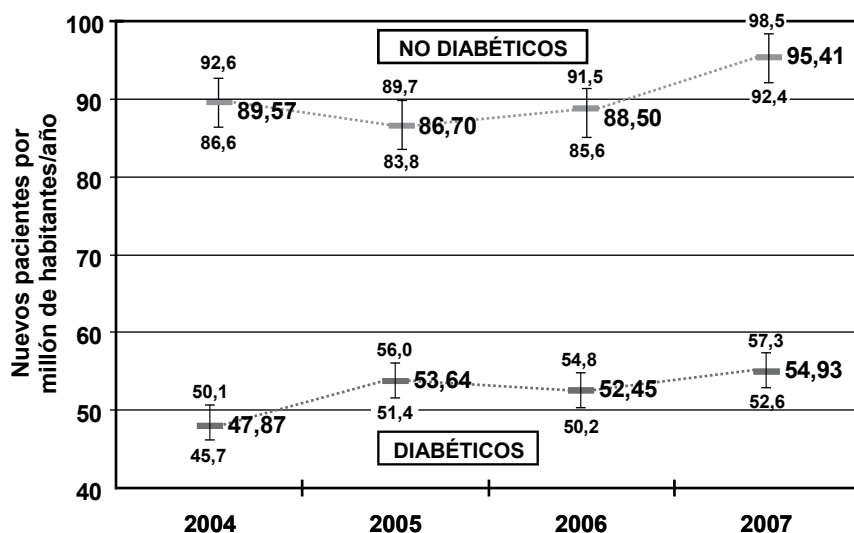


Tabla II. Etiologías de IRD en diabéticos incidentes a DC en Argentina

CAUSA	Frecuencia absoluta y relativa							
	2004		2005		2006		2007	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nefropatía diabética	1646	90,1	1880	90,8	1864	90,7	1973	91,3
Nefroangioesclerosis	69	3,8	74	3,6	92	4,5	91	4,2
Desconocida	60	3,3	53	2,6	47	2,3	47	2,2
Nefropatía obstructiva	11	0,6	19	0,9	14	0,7	12	0,6
Glomerulonefritis	9	0,5	17	0,8	12	0,6	11	0,5
Poliquistosis	10	0,5	9	0,4	7	0,3	8	0,4
Nefritis t. intersticial	5	0,3	6	0,3	0	0,0	3	0,1
Otras	9	0,5	4	0,2	13	0,6	8	0,4
Síndrome u. hemolítico	2	0,1	3	0,1	0	0,0	1	0,0
Nefropatía lúpica	6	0,3	3	0,1	4	0,2	4	0,2
Mieloma múltiple	0	0,0	2	0,1	1	0,0	1	0,0
Amiloidosis	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,1
Nefropatía familiar	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sin datos	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TOTAL	1830	100,0	2070	100,0	2044	100,0	2162	100,0

Los pacientes con diabetes ingresaron a una tasa de 55 ppm en 2007 (Gráfico 3), siendo el incremento del 14,7% entre 2004 y 2007 (12,1, -2,2 y 4,7% entre cada uno de los años); los

sin diabetes ingresaron a una tasa de 95 ppm en 2007, siendo el crecimiento del 6,5% entre 2004 y 2007 (-3,2, 2,1 y 7,8% entre cada uno de los años).

Por lo tanto, desde que tenemos registrada más del 97% de la población en DC podemos decir que los con diabetes incrementaron más la tasa de incidencia que los que no lo son; no obstante, los sin diabetes tuvieron un mayor crecimiento entre 2006 y 2007.

Etiologías de IRD en los diabéticos de Argentina

No todos los pacientes con DM que ingresan a DC lo hacen por nefropatía por diabetes (ND). Debemos aclarar que con el sistema actual solamente se permite elegir una opción en causa de IRD; por lo tanto, el nefrólogo obligadamente opta por una cuando algunas veces tiene dudas respecto a la causa primaria. La ND representa el 90-91% de las causas de ingreso a DC de la población argentina de los pacientes con diabetes que ingresan a DC, existiendo mínimas diferencias en los 4 años evaluados (Tabla II); el 9-10% restante lo representan aproximadamente 200 pacientes más que tienen diversas etiologías de IRD, de las cuales las más frecuentes son la nefroesclerosis y la desconocida.

Confirmación de nefropatía diabética por biopsia

En el Gráfico 4 podemos observar las etiologías de ingreso a DC de mayor a menor frecuencia relativa de realización de biopsia renal en los 4 últimos años. Se refuerza lo ya demostrado en el registro anterior: El diagnóstico de Desconocida, ND, Nefropatía Obstructiva y Nefroangioesclerosis no tienen sustento anatomopatológico.

Edad al Ingreso a DC

Los pacientes con diabetes ingresaron entre 2004 y 2007 con una media de 62,0 (±11,8) años. Los sin diabetes lo hicieron con una mediana de 56,6 (±19,7); la diferencia en la comparación resulta muy significativa (p=0,000). En el transcurso del tiempo, la edad promedio de pacientes con diabetes fue en aumento, con oscilaciones: 61,5, 62,3, 61,9 y 62,1 años, respectivamente. También aumentó la del sin diabetes: 56,3, 56,6, 56,6 y 56,8 años, respectivamente.

Gráfico 4. Confirmación de etiología de ingreso a DC por biopsia renal pacientes incidentes 2004-2007. Frecuencia relativa

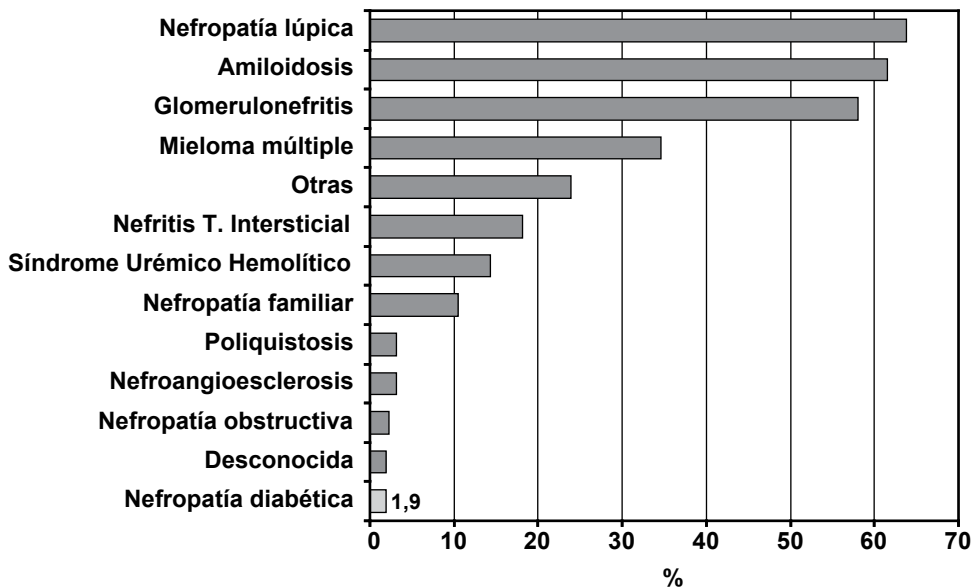
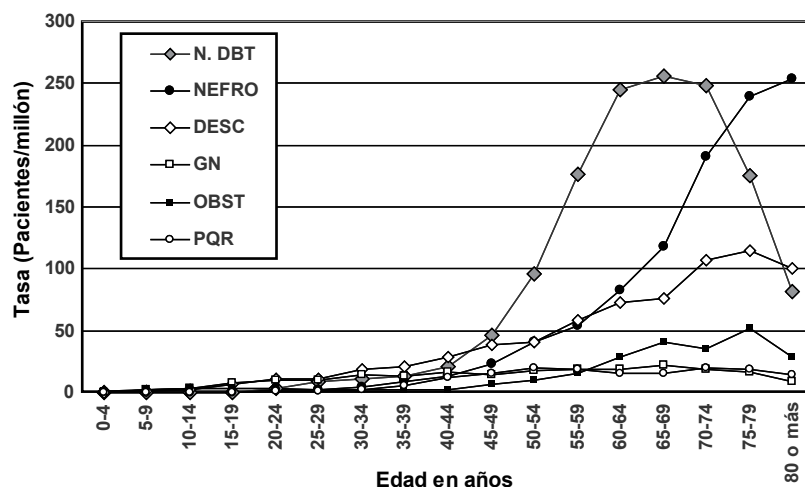


Gráfico 5. Tasas de incidencia en DC en el trienio 2005-2007 de las principales etiologías de IRD por grupos quinquenales de edad



En el Gráfico 5 se puede observar la tasa de incidencia a DC de las principales etiologías de IRD para el trienio 2005-2007 por grupos de edad. La ND es la primera causa entre los 45 y 75 años, y es superada en grupos de mayor edad primero por la nefroesclerosis y luego por la no filiada.

Grandes diferencias entre provincias en la tasa de ingreso a DC de pacientes con nefropatía por diabetes como causa de IRD

Pueden existir muy diferentes tasas entre provincias para algunas enfermedades que frecuentemente conducen a la IRD como la DM, de tal manera que esa podría ser la razón o una de las razones por la(s) cual(es) algunas provincias presentan altas tasas de ingreso a DC. Con respecto a la DM según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 en la Argentina la Prevalencia (proporción) de DM en la población de mayores de 18 años era del 8,4% con escasas diferencias interprovinciales. En el Registro Argentino de DC 04-05 y 06 habíamos presentado la proporción de pacientes con diabetes y las tasas de incidencia de ND por provincias para el año 2005 o 2006. La correlación Proporción de diabéticos

con Tasa de incidencia no resultó significativa en ninguno de los años evaluados. Tampoco encontramos correlación significativa ($p=0,395$) para 2004-2007; en realidad, es negativa sin alcanzar significación ($r = -0,182$). Por lo tanto, concluimos que a mayor proporción de pacientes con diabetes no existe una mayor tasa de incidencia a DC por ND cuando evaluamos por provincia de residencia del paciente.

Primera modalidad dialítica

La modalidad de primera elección considerando todos los nuevos pacientes es la hemodiálisis (HD) con el 96,6% en 2004; el 97,5% en 2005; el 96,8% en 2006 y el 97,3% en 2007. Las distintas variantes de diálisis peritoneal (DP) representaban el 3,1% en 2004, bajando al 2,3% en 2005, subiendo nuevamente a 3,2% en 2006 y volviendo a descender en 2007 al 2,7% (Tabla III).

Si bien la DP es muy poco frecuente, los pacientes con diabetes tienen menor probabilidad que los sin diabetes de comenzar en DP: En los ingresos de los últimos 4 años solamente el 1,32% de los pacientes con diabetes lo hicieron *versus* el 3,05% de los sin diabetes ($\text{Chi}^2 = 59,67$; $p=0,000$).

Tabla III. Modalidad dialítica en ingresos a diálisis crónica

Modalidad	2004		2005		2006		2007	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hemodiálisis bicarbonato	5077	96,7	5282	97,5	5316	96,8	5756	97,3
Hemodiálisis acetato	12	0,2	9	0,2	1	0,0	2	0,0
DPCA	162	3,1	125	2,3	176	3,2	157	2,7
DPA	1	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,0
Total de hemodiálisis	5098	96,9	5291	97,7	5317	96,8	5758	97,3
Total peritoneal	163	3,1	125	2,3	176	3,2	159	2,7
Total	5252	100,0	5416	100,0	5493	100,0	5917	100,0

N: cantidad de nuevos pacientes. %: porcentaje del total de nuevos pacientes. DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria. DPA: diálisis peritoneal automatizada.

Peor aún, en la Tabla IV se puede apreciar que en el tiempo transcurrido desde 2004 la proporción de pacientes con diabetes comenzando DP sigue disminuyendo, llegando a solo el 1% de los pacientes en 2007.

Tabla IV. Diálisis peritoneal como primera modalidad. Frecuencia relativa

Año	Diabéticos	No diabéticos
2004	1,61	3,30
2005	1,33	2,37
2006	1,44	3,7
2007	1,00	2,89
Total	1,32	3,05

Función renal al ingreso a DC

Existe una diferencia muy significativa cuando comparamos la MDRD abreviada promedio

de los pacientes con diabetes con la de los que no lo son en todos los años: Siempre fue mayor en los primeros ($p=0,000$), como se observa en Tabla V. Y mejor aún, existe tendencia a un lento incremento en los con diabetes. No obstante, se debe remarcar que el 9,9% de los diabéticos ingresados el último año presentaban filtrado menor a 5 ml/m (203 pacientes de 2051 con reportes de creatininemia inicial).

Primer acceso vascular para hemodiálisis

Se observa un muy significativo incremento del uso como primer acceso del catéter transitorio desde 2004 hasta 2007, en la población general; en el último año el 63% de los nuevos pacientes ingresando a hemodiálisis crónica lo hacen con acceso transitorio, como se observa en la Tabla VI. En contraposición, cayó muy significativamente la fístula nativa como primer acceso entre 2004 y 2007.

Tabla V. Filtrado glomerular (MDRD abreviada en ml/m)

Grupos	Año de ingreso a DC			
	2004	2005	2006	2007
Diabéticos	9,68 (9,42-9,94)	9,90 (9,67-10,14)	9,82 (9,62-10,03)	9,91 (9,70-10,12)
No diabéticos	8,37 (8,14-8,60)	8,41 (8,23-8,59)	8,75 (8,55-8,96)	8,44 (8,22-8,63)
Significación	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$

Comparaciones realizadas con t de Student; entre paréntesis IC95%.

Tabla VI. Primer acceso vascular para hemólisis					
Parámetros	Año de ingreso a DC				Significación
	2004	2005	2006	2007	
Catéter transitorio (%)	58,7	61,9	60,6	62,8	p=0,000
Fístula nativa (%)	35,0	32,2	33,0	31,2	p=0,000
Fístula protésica (%)	4,0	3,7	3,9	4,0	p=0,855
Catéter permanente (%)	2,3	2,1	2,5	2,1	p=0,363

Comparaciones realizadas con Chi² de Pearson.

Tabla VII. Catéter transitorio (%) como primer acceso vascular para hemodiálisis					
Grupos	Año de ingreso a DC				Significación
	2004	2005	2006	2007	
Diabéticos	61,2	64,1	61,5	63,4	
No diabéticos	57,5	31,0	60,4	63,0	
Significación	p=0,020	p=0,024	p=0,411	p=0,787	

Comparaciones realizadas con Chi² de Pearson.

Comenzar hemodiálisis con prótesis o catéter permanente no tuvo cambios en el tiempo: la primera se mantiene alrededor del 4% y la segunda entre el 2,1-2,5%.

El incremento de uso de acceso transitorio en hemodiálisis crónica es altamente preocupante, ya que se demostró claramente perjudicial en la sobrevida inmediata de estos pacientes; forma parte de las variables indicadoras de tardía intervención del nefrólogo.

En la Tabla VII observamos los resultados: hasta el año 2005 los pacientes con diabetes presentaban significativa mayor proporción de pacientes con catéter transitorio como primer acceso; en 2006 y 2007 las diferencias son escasas y no significativas. Como se observa, para que ello sucediera, no bajó la proporción

de catéter transitorio en los con diabetes, sino que subió significativamente en la población de los sin diabetes entre 2004 y 2007.

Insulinoterapia al ingreso a DC

No podemos identificar a los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 por el sistema, aunque esperamos poder hacerlo en el futuro. No obstante, podemos identificar los pacientes en tratamiento con insulina y observamos en la Tabla VIII que el porcentaje de pacientes con diabetes insulinotratados previo al inicio de la DC aumentó muy significativamente en los últimos años para llegar a representar el 64% de los que ingresaron en el año 2007.

Tabla VIII. Insulinoterapia en diabéticos al ingreso a DC					
	Año de ingreso a DC				Significación
	2004	2005	2006	2007	
Diabéticos con insulinoterapia (%)	54,8	59,2	60,6	63,9	p<0,001

Comparaciones realizadas con Chi² de Pearson.

Enfermedades cardiovasculares al ingreso a DC

Es indudable que el paciente con diabetes es fundamentalmente un enfermo vascular; en la Tabla IX podemos observar que en todas las patologías cardíacas, vasculares o cerebrovasculares, la población con diabetes tiene mucha más proporción de pacientes que las presentan (o tienen antecedentes) al ingreso a DC cuando la comparamos con la población que no sin diabetes.

Las comparaciones se realizaron en la población incidente 2004-2007. La falta de respuesta a alguna de las variables no sobrepasa el 12,5%; en general es del 1-4%, solo la hipertrofia de ventrículo izquierdo llega a más del 10% de casos perdidos (12,2%).

Anemia al ingreso a DC

La mediana del hematocrito de la población total (2004-2007) de los con diabetes resultó 27,3% ($\pm 5,2$) y la de los sin diabetes del 26,5%

($\pm 5,7$); en la comparación resultó mayor y muy significativa la de los primeros ($p=0,000$).

En la Tabla X se muestran las medias de hematocrito en los sucesivos años de ambas poblaciones.

Debido al gran número de casos de ambos grupos en los respectivos años, encontramos que aparentes semejanzas no lo son: los con diabetes ingresan menos anémicos; en realidad, en todos los años superaron la mediana general del 27% y los sin diabetes nunca llegaron.

Vacunación antihepatitis B

Analizando todos los ingresos 2004-2007, la población con diabetes había recibido todas o alguna dosis de la vacuna anti-B en el 42,3% de los casos; esa cifra fue superada por los sin diabetes con el 44,4%; esta diferencia es muy significativa ($p=0,003$). La falta de vacunación contra la hepatitis B forma parte de las variables marcadoras de contacto tardío con el Sistema de Salud.

Tabla IX. Enfermedades cardiovasculares

Comorbilidad	Diabéticos	No diabéticos	Significación
Presencia de hipertensión arterial (%)	91,8	75,7	$p=0,000$
Angina o infartos previos (%)	14,5	8,4	$p=0,000$
Presencia de insuficiencia cardíaca (%)	32,4	16,2	$p=0,000$
Hipertrofia del vent. izquierdo (%)	65,4	47,1	$p=0,000$
Presencia de arritmia (%)	11,4	9,98	$p=0,001$
Derrame o pericarditis	4,36	3,49	$p=0,002$
Enfermedad cerebrovascular (%)	10,2	6,3	$p=0,000$
Déficit de pulso con o sin amputación (%)	42,7	8,2	$p=0,000$

Comparaciones realizadas con χ^2 de Pearson.

Tabla X. Hematocrito promedio al ingreso a DC

Grupos	Año de ingreso a DC			
	2004	2005	2006	2007
Diabéticos	27,2 (5,1)	27,3 (5,3)	27,2 (5,1)	27,4 (5,1)
No diabéticos	26,5 (5,7)	26,3 (5,7)	26,6 (5,6)	26,8 (5,7)
Significación	$p=0,001$	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$

Comparaciones realizadas con t de Student; entre paréntesis. Desvío estándar

Los pacientes con diabetes tienen significativamente menor porcentaje de vacunados hasta 2005; en los 2 últimos años, las cifras no se diferencian, en especial en 2007. En 2007 disminuyó casi significativamente el porcentaje de vacunados de los pacientes con diabetes con respecto al año anterior ($p=0,083$) y muy significativamente el de los sin diabetes, también comparando con el año anterior ($p=0,001$). Este año 2007 es el que presentó significativa menor proporción de vacunados en toda la población ingresada a DC, cuando comparamos con años anteriores.

Variables de estado nutricional al inicio de DC

En la población incidente 2004-2007, observamos en la Tabla XI que la población de pacientes con diabetes presenta mayor talla, peso y, en consecuencia, mayor índice de masa corporal que los sin diabetes. Todas estas diferencias muy significativas ($p=0,000$). Claro que esas variables no indican del todo el estado nutricional, además cuánto del peso corporal es peso real o seco; nuestra experiencia nos dice que el paciente con diabetes ingresa generalmente por

arriba de su peso seco, presentando más edemas que su contraparte sin diabetes y muchas veces con importante proteinuria a DC.

La albuminemia es un fuerte marcador de estado nutricional y de mortalidad en DC. Los pacientes con diabetes presentan promedio de albuminemia muy por debajo de 3,5 g/dl y muy diferente al de los sin diabetes ($p=0,000$). El 61% ingresa con albuminemia menor a 3,5 g/dl, contrastando fuertemente con el 45% de los sin diabetes.

La evolución de la albuminemia promedio en el tiempo y el porcentaje de pacientes con diabetes y sin ella que ingresan con albuminemia menor a 3,5 g/dl se muestran en la Tabla XII y XIII, respectivamente.

En todos los años los pacientes con diabetes son superados por los sin diabetes en ambas variables. Esperábamos cambios positivos en el tiempo, sin embargo, los con diabetes presentaron su peor promedio de albuminemia y peor porcentaje de pacientes con albuminemia menor a 3,5 g/dl en el último año de ingreso.

Ese año, 2007, fue el peor no solamente para los con diabetes, también para los sin diabetes. Si comparamos en los mismos grupos los valo-

Variables	Diabéticos	No diabéticos	Significación
Talla (cm)	164,7 (9,8)	163,8 (13,1)	$p=0,000$
Peso (kg)	71,9 (15,8)	66,1 (17,1)	$p=0,000$
Índice de masa corporal (kg peso/talla en cm^2)	26,5 (5,5)	24,3 (5,3)	$p=0,000$
Promedio albuminemia (g/dl)	3,26 (0,61)	3,48 (0,62)	$p=0,000$
Pacientes con albuminemia menor a 3,5 g/dl (%)	60,8	44,8	$p=0,001$

Comparaciones realizadas con t de Student para cuantitativas y Chi^2 de Pearson para cualitativas; entre paréntesis. Desvío estándar

Grupos	Año de ingreso a DC			
	2004	2005	2006	2007
Diabéticos	3,27 (0,59)	3,27 (0,59)	3,30 (0,61)	3,21 (0,62)
No diabéticos	3,49 (0,60)	3,47 (0,61)	3,52 (0,63)	3,45 (0,62)
Significación	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$

Comparaciones realizadas con t de Student; entre paréntesis. Desvío estándar

Tabla XIII. Porcentaje de pacientes con albuminemia menor 3,5 g/dl

Grupos	Año de ingreso a DC			
	2004	2005	2006	2007
Diabéticos	59,2	59,5	59,5	64,3
No diabéticos	42,3	44,9	43,0	48,2
Significación	p=0,001	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Comparaciones realizadas con χ^2 de Pearson.

res de albuminemia y porcentaje de pacientes con menos de 3,5 g/dl de los años 2006 y 2007, la diferencia, en todos los contrastes, es muy significativa.

Existió un ingreso masivo de pacientes en 2007 al PAMI, habiendo pertenecido al Sistema Público de Salud (o a ningún Sistema) hasta ese entonces. Ello hizo crecer muy significativamente la tasa de incidencia con respecto a la del año anterior. Estos pacientes carenciados son los que llegan en las peores condiciones a DC; es probable, entonces, que la causa de la notoria caída de índices aceptables se encuentre en el ingreso masivo de población carenciada-indigente a DC a partir de 2007. En el Informe 2009 del Registro Argentino de Diálisis Crónica se observó una menor sobrevida a los 6 meses de los pacientes ingresados a DC en 2007 cuando la comparamos con la de los ingresos de años anteriores, ajustando por 29 variables en un modelo de Regresión logística.

Resultados finales en el paciente con DM en diálisis crónica: mortalidad, sobrevida y trasplante renal

Mortalidad ajustada de los pacientes portadores de nefropatía diabética

Comparamos por estandarización indirecta la mortalidad de los pacientes con causa de ingreso nefropatía diabética (ND) de 2006 y 2007 con la de los diabéticos (DBT) 2005, ajustando por edad y sexo, y siendo la referente esta última. Constatamos que existió un significativo descenso de la mortalidad entre 2005-2006 del 4,9% (χ^2 de 3,31; p=0,0255) presentando una razón de mortalidad estandarizada (RME)

de 0,951 (0,90-1,00). Pero lo contrario sucedió en esta subpoblación en 2007, porque constatamos un aumento del 5,5% con respecto a la referente a 2005 (χ^2 de 4,28; p=0,0218). Si la misma comparación la hacemos usando como referente a 2006 el aumento de la mortalidad de los pacientes con ND en 2007 (en tan solo un año) fue del 11,8% (χ^2 de 18,95; p=0,0000). Existió una caída significativa entre 2005 y 2006; pero luego un aumento muy significativo entre 2006 y 2007 en la mortalidad de la población con DM. En las tablas XIV y XV se muestran las comparaciones 2005-2006 y 2005-2007.

Con los pacientes de otras etiologías no existen diferencias en la mortalidad entre 2005 y 2006 ajustando por edad y sexo; pero sí aumenta muy significativamente en 2007.

En el Gráfico 6 se presentan las tasas ajustadas de ambos grupos con sus respectivos Intervalos de Confidencia del 95%. Una conclusión inmediata y falaz evaluando las tasas de DBT (diabéticos) y NO DBT indica que los DBT presentaron el 104% de mayor mortalidad que los NO DBT en 2005, el 92% mayor en 2006 y el 93% mayor en 2007.

Se trata de poblaciones diferentes en edad y sexo, por lo que para constatar realmente la diferencia entre sus tasas debemos compararlas ajustando por estos factores influyentes.

Las tasas de mortalidad de ambas subpoblaciones muestran muy significativas diferencias en uno u otro año, pero no son tan elevadas como en la comparación bruta:

- En 2005 al compararse DBT y NO DBT ajustando por edad y sexo encontramos que los primeros presentan el 74% (65-84%) de mayor mortalidad con respecto a los segundos (χ^2 de 391,9, p=0,000).

Tabla XIV. Comparación de la mortalidad en DC de la población con nefropatía diabética. Tasas en intervalos de confianza del 95%											
2006						2005			Comparación		
Tasa bruta			Tasa ajustada			Tasa referente			Chi ²	p	
24,7	23,43	26,13	24,65	23,33	26,02	25,93	24,51	27,41	3,31	0,0255	

Tasas en muertos por 100 P/AER

Tabla XV. Comparación de la mortalidad en DC de la población con nefropatía diabética. Tasas en intervalos de confianza del 95%											
2007						2005			Comparación		
Tasa bruta			Tasa ajustada			Tasa referente			Chi ²	p	
27,65	26,28	29,07	27,34	25,99	28,75	25,93	24,51	27,41	4,28	0,0218	

Tasas en muertos por 100 P/AER

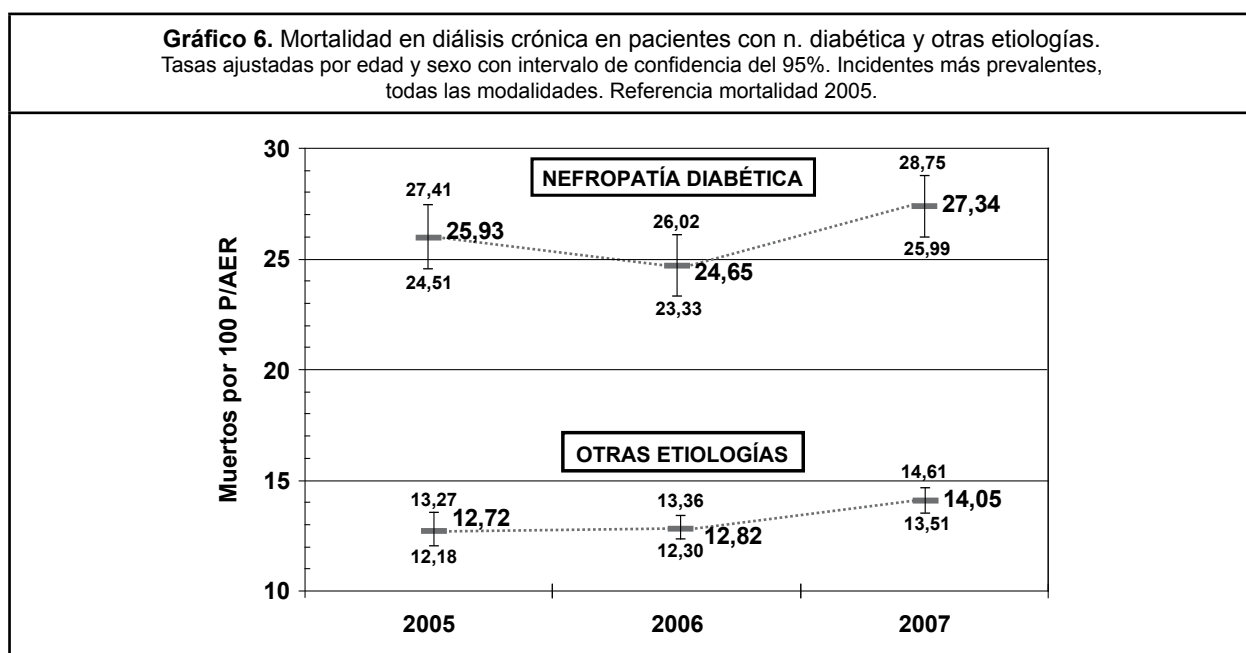
- En 2006 la mortalidad del DBT es el 62% (53-71%) mayor a la del NO DBT. Evidentemente en 2006 existió mejoría aunque sigue siendo muy significativa la diferencia: Chi² de 311,37, p=0,000.
- En 2007 la mortalidad del DBT es el 62% (54-70%) mayor a la del NO DBT. No existió mejoría con respecto a lo visto en 2006 y sigue siendo muy significativa la diferencia: Chi² de 360,28, p=0,000.

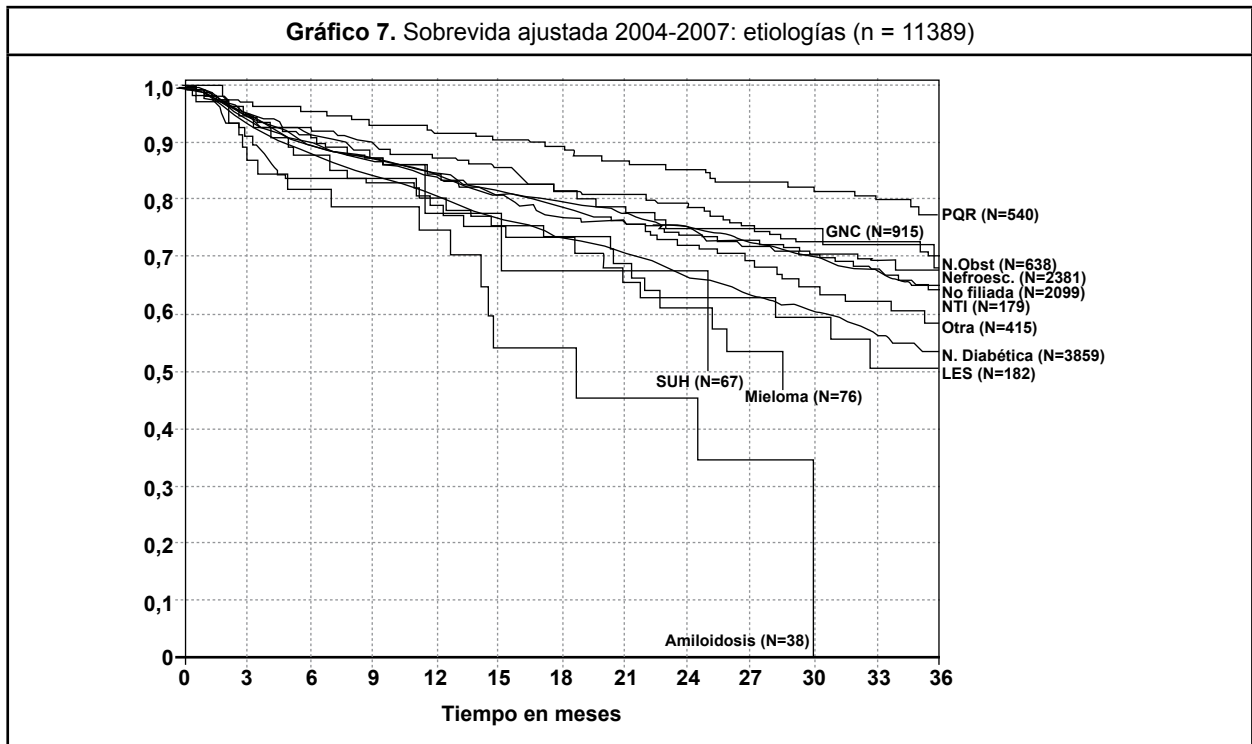
Estas comparaciones son directas (una población frente a otra), siendo referente la de los

NO DBT de cada año, por lo que los valores aquí encontrados son diferentes a los que se obtienen cuando se las compara con una referente que involucra a la estudiada.

Sobrevida ajustada de los pacientes portadores de ND

Se presenta la sobrevida Kaplan-Meier (KM) de los pacientes incidentes desde el 1 de abril de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2007, recordando que son ingresos puros al considerarse





solamente a la población con fecha de primera DC en su vida posterior al 31/03/2004. Se consideran los nuevos pacientes desde el día 1 de la terapia. Se excluyen reingresos de Trasplante, Recupero de función renal, Cambio de Modalidad y Cambio de Centro sin nuevo Centro. Para el ajuste de las curvas de supervivencia se aplicó el modelo del riesgo proporcional de Cox, método adelante condicional.

En la supervivencia en el tiempo (variable dependiente) con observaciones censadas, muchos son los factores, variables independientes o covariadas que influyen en el resultado. Con el modelo del riesgo proporcional de Cox evaluamos la importancia de cada una de ellas por separado (modelo univariado) y luego tomando las más importantes y con menos del 25% de casos perdidos, realizamos un modelo multivariado para determinar la razón de riesgo o *hazard ratio* (HR) entre cada variable independiente y la variable respuesta (muerto sí o no) ajustado para el efecto de las demás variables independientes en la ecuación.

Del total de las variables independientes consideradas en el univariado (49) tomamos 29 con la condición de que no entraran en conflicto entre

ellas y que no presentaran más del 25% de casos perdidos y las consideramos en un modelo multivariado, observando que 17 se muestran como variables predictoras significativas. Cuando se realiza un modelo de interrelación con múltiples variables se disminuye notoriamente el número de pacientes porque el modelo multivariado toma a los casos con respuesta, descartando los casos perdidos: por ello de los 21.420 pacientes originales, se evalúan aquí 11.414.

El tercer mayor Exp B lo presenta la ND como causa de IRD; pero el valor aquí visto es 1,36, lo que significa el 36% de mayor riesgo de muerte con respecto al paciente que no tiene a la DM como causa de IRD. Habíamos visto que la mortalidad general del DBT (entre 2005-2007) era del 62-74% mayor ajustando por solamente 2 factores: edad y sexo.

Al ajustar por 28 variables, es evidente que cae el riesgo de muerte, ya que las grandes comorbilidades y otros factores de muerte que el paciente con diabetes trae consigo son marginadas al ajustarse por ellos.

En el Gráfico 7 se presentan las curvas de supervivencia ajustadas por el modelo de Cox. Los portadores de poliquistosis y glomerulonefritis

igualan o superan el 70% de sobrevida a los 3 años. Los pacientes con síndrome urémico hemolítico (SUH) y con nefropatía lúpica tienen muy baja sobrevida por el modelo de Cox, menor que los pacientes con ND. La principal corrección es la edad (dentro de los 29 factores, probablemente es el que más influye) por lo que estas 2 etiologías se convierten en unas de las que presentan peor sobrevida. Se observó que los pacientes con ND presentan baja sobrevida en el tiempo pero no la peor, superando a los pacientes con nefropatía lúpica, SUH, mieloma y amiloidosis a los 36 meses, cuando se ajusta por 28 variables influyentes en el resultado.

Trasplante renal en los pacientes con diagnóstico de ND

Consideraremos la etiología de insuficiencia renal extrema o IRD para valorar la actividad

en trasplante renal en la población en DC de la Argentina, poniendo énfasis en la evaluación de los portadores de ND por ser la población más numerosa y también por reconocerse que difícilmente acceden al trasplante renal. Hacemos comparaciones ajustadas para confirmar tal presunción, además de observar si esta población más expuesta al riesgo de mayor morbimortalidad tiene la posibilidad de acceder, menos difícilmente que ahora, a un trasplante renal simple o combinado con el paso de los años.

La Tasa cruda de trasplante renal de los DBT aumentó en forma importante desde 2005; casi se triplicó el número de trasplantes en DBT en 2007 con respecto al valor de 2005; en la Tabla XVI podemos observar cómo evolucionaron las tasas brutas en el tiempo. Parecería que la tasa de los NO DBT quedó estancada en 2007. Las tasas se expresan en trasplantes renales por 100 P/AER.

Año	Nefropatía diabética			Otras etiologías		
	TX	P/AER	Tasa	TX	P/AER	Tasa
2005	35	4802,2	0,73	702	16845,4	4,17
2006	58	5304,0	1,09	791	17578,7	4,50
2007	94	5541,4	1,70	791	17596,4	4,50

Gráfico 8 a. Tasas ajustadas de trasplante renal por 100 P/AER por grupos quinquenales de edad. DBT y no DBT 2005
Solo en grupos en donde existen pacientes y en DC en ambas subpoblaciones

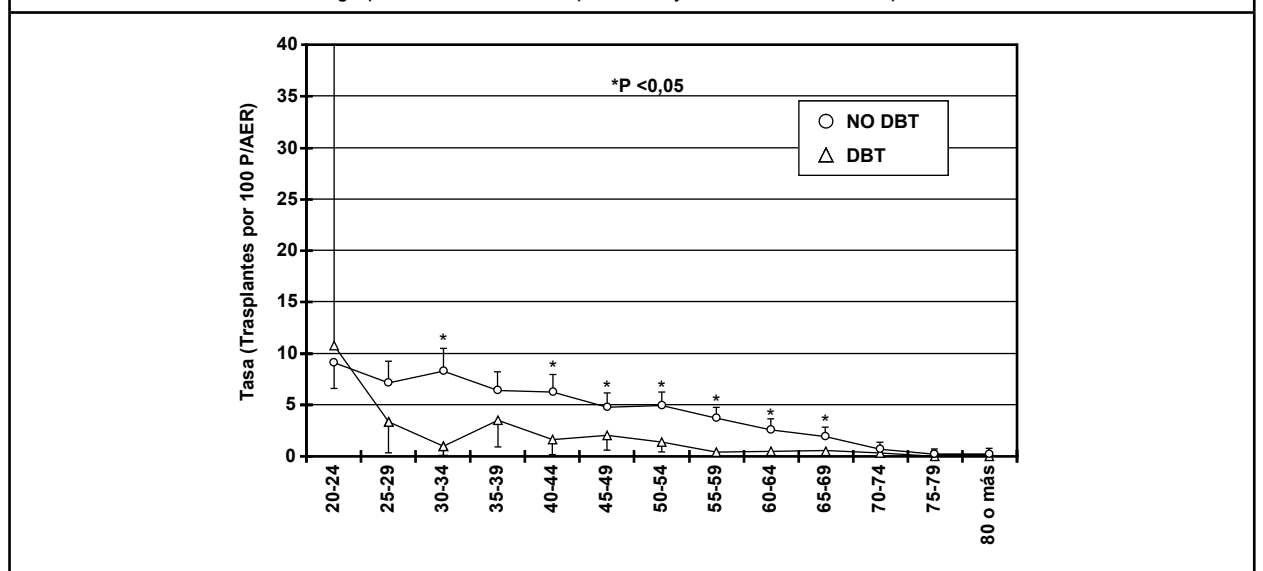


Gráfico 8 b. Tasas ajustadas de trasplante renal por 100 P/AER por grupos quinquenales de edad. DBT y no DBT 2006
Solo en grupos en donde existen pacientes en DC en ambas subpoblaciones

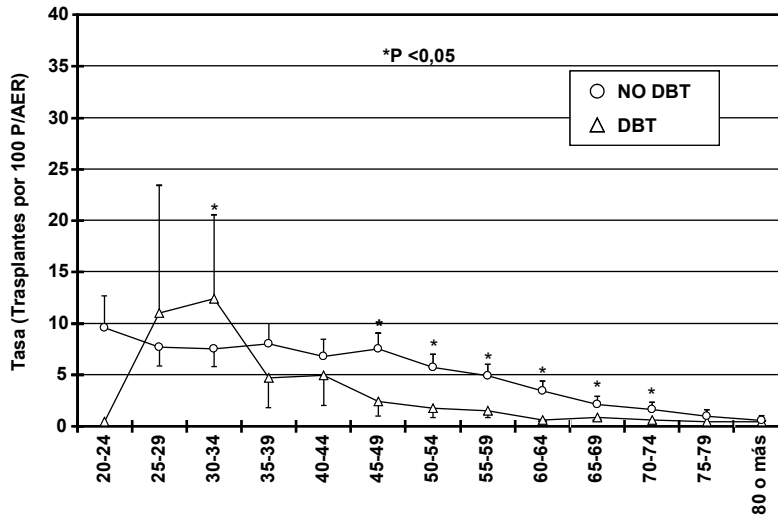
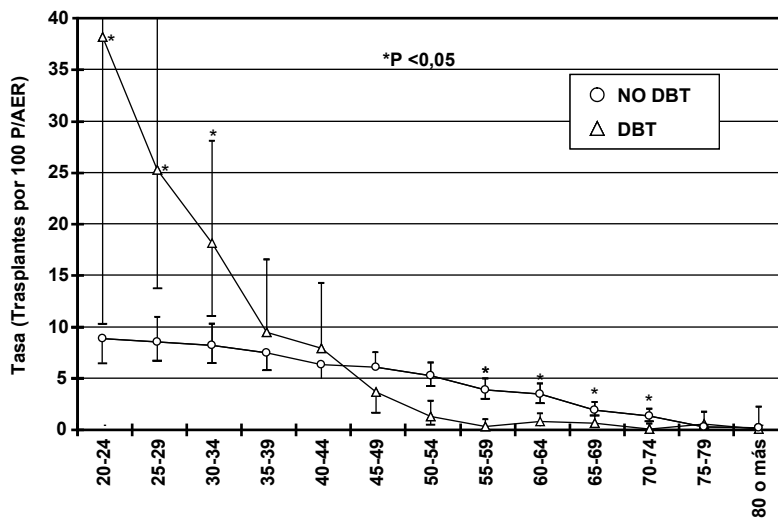


Gráfico 8 c. Tasas ajustadas de trasplante renal por 100 P/AER por grupos quinquenales de edad. DBT y no DBT 2007
Solo en grupos en donde existen pacientes en dc en ambas subpoblaciones



En los Gráficos 8a, 8b y 8c podemos observar las diferencias cuando se ajustan las tasas del DBT con las del NO DBT en cada grupo de edad comparable en los años 2005, 2006 y 2007.

Existe una notoria diferencia significativa en 2005 a favor del NO DBT, en especial en los grupos etarios donde ambas subpoblaciones son más prevalentes en DC.

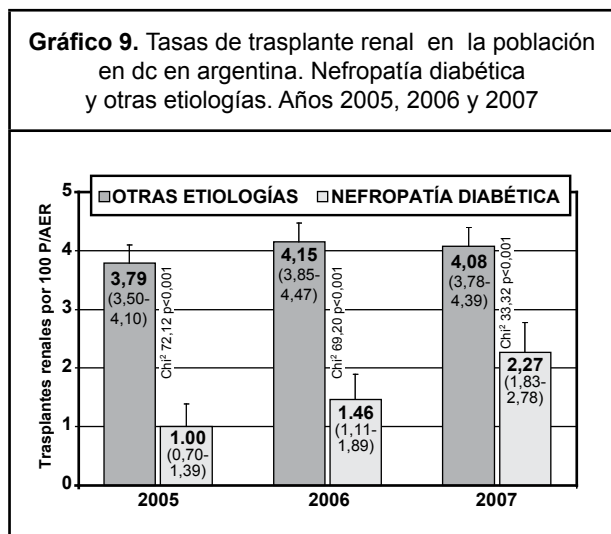
En el año 2006 se aprecia lo mismo para esos grupos más prevalentes, sin embargo, ya

no existen diferencias en tasas de trasplante renal entre DBT y NO DBT en los grupos de menos de 45 años. Es más, en el grupo 30-34 los pacientes DBT presentan significativa mayor tasa de trasplante que los NO DBT.

Esa tendencia continúa acentuándose mucho en 2007, donde observamos que entre los 20 y 34 años los DBT presentan mayor y significativa tasa de trasplante. Es notorio que en el grupo de 20-24 años se hayan trasplantado 4 DBT de

10,5 paciente-años y en el grupo posterior, 14 de 56 paciente-años.

La realidad nos muestra algo muy positivo, que muchos más pacientes con nefropatía por diabetes en DC están siendo trasplantados en forma temprana, probablemente la mayoría es del Tipo I.



Tasas ajustadas por edad y sexo. Referentes tasa de trasplante de los pacientes con otras etiologías en cada año; tasas en trasplantes por 100 paciente-años de exposición al riesgo con intervalo de confianza del 95% (entre paréntesis). Se exceptúan de este análisis los pacientes menores de 20 años porque no se presenta población con N Diabética en diálisis crónica debajo de esa edad.

Es claro que las diferencias son amplias entre DBT y NO DBT; sin discusión, con ajustes incluidos, estos últimos se trasplantan mucho más (Gráfico 9); sin embargo, es bueno observar una mejoría tan importante en tan solo 2 años en los trasplantes del DBT, en especial de los más jóvenes (Tipo 1) que se encuentran en DC.

Este hecho es muy auspicioso y creemos que mucho tiene que ver el avance en la actividad de los trasplantes combinados riñón-páncreas: En 2005 se realizaron solamente 6, en 2006 se realizaron 29 y en 2007 creció mucho más la cantidad, para llegar a 69 trasplantes reno-pancreáticos en la Argentina.

Claramente el aumentó en la tasa de trasplante renal del DBT en DC tiene que ver con la donación cadavérica: En 2005, analizando solamente trasplantes con donantes conocidos, se realizaron 29 trasplantes renales cadavéricos sobre un total de 33 trasplantes renales en DBT en DC; el 87,9%

con donante cadavérico. Esa proporción aumentó en 2006 al 91,4% del total de trasplantes renales en la población de DBT en DC (53 de 58). Y en 2007, aún más, ya que se llegó al 94,6% (88 de 93 se realizaron con órgano(s) de cadáver); 19 de cada 20 pacientes DBT se trasplantan con órganos de donante cadavérico.

Por lo anterior concluimos que, si bien es cierto que el trasplante en el paciente con diagnóstico de ND es muy inferior a los que no tienen esa etiología de IRD, existió en los últimos años un auspicioso y muy significativo aumento en la tasa de trasplante renal en esta población en DC, fundamentalmente en la más joven, a expensas de la donación cadavérica casi exclusivamente.

CONCLUSIONES

Sin dudas que si se lo cuida adecuadamente, el enfermo diabético que ingresa a DC puede vivir más y mejor, y podrá acceder al trasplante renal con mayores probabilidades a medida que los años pasan.

El problema es cómo llegan a DC y las evidencias aquí mostradas nos dicen qué lejos estamos de conseguir que esta mayoritaria población (4 de cada 10 nuevos ingresos a DC) ingrese en aceptables condiciones, como para que luego un equipo dedicado de profesionales pueda cambiar el alto riesgo de muerte a corto plazo, por riesgo menor.

Ingresa mal no solo por la alta comorbilidad cardiovascular (propia de años de inadecuado tratamiento de la DM), sino por falta de contacto nefrológico previo.

Justamente siendo la población con más alto riesgo y la más numerosa, debería accederse a ellos en etapas más tempranas de la enfermedad renal crónica (ERC).

Evidencias encontradas de no llegada a tiempo o contacto tardío con el nefrólogo y repercusión final:

- Provincias Argentinas con alta incidencia por DM como causa de IRD.
- Ingresa con filtrado menor a 5 ml/min. el 10% de los pacientes con DM.
- Se incrementó en los últimos años el uso del catéter transitorio como primer acceso

a hemodiálisis crónica en los con diabetes, justamente un verdadero marcador de llegada tardía.

- Llegan con anemia severa sin cambios en el tiempo. Indica falta de tratamiento con eritropoyetina (EPO), hierro, etc., en las etapas previas.
- Llegan sin vacunarse la mayoría de los con DM que ingresan a DC, sin observarse cambios positivos en los últimos años.
- Aumentó la proporción de pacientes con albuminemia menor de 3,5 g/dl que ingresan a DC.
- Aumentó la mortalidad en el último año evaluado, quizás como resultado de las malas condiciones al ingreso.

Estamos para mostrar la realidad (por lo menos hasta 2007) del enfermo con DM en DC; la realidad no es buena, pero puede mejorarse. Existen pocos signos positivos de cambios, solo encontramos 2:

- Aumentó la proporción de pacientes con insulino terapia al ingreso a DC.
- Aumentó notoriamente la tasa de trasplante renal en el paciente con DM en DC.

BIBLIOGRAFÍA

- INCUCAI. SINTRA. Disponible en <http://www.incucai.gov.ar>
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisignano L y Soratti M. Registro de pacientes en Diálisis crónica en Argentina 2004-2005. *Nefrología Argentina* 2008; 6(1 Supl.):9-64.
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisignano L y Soratti M. Registro Argentino de Diálisis 04-05. Disponible en: www.san.org.ar/regi-dc.php
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisignano L y Soratti M. Registro Argentino de Diálisis Crónica 04-05 publicado por INCUCAI y Ministerio de Salud de la Nación, septiembre de 2008.
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisignano L y Soratti M. Trasplante renal y otras causas de Egreso del Registro de pacientes en Diálisis Crónica de Argentina 2004-2005. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2009; 29(1):3-12.
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisignano L y Soratti M. Mortalidad según el Registro de pacientes

en Diálisis Crónica de Argentina 2004-2005. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2009; 29(1):13-28.

- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D y Moriñigo C. Registro Argentino de Diálisis Crónica – Período 2004-2006. Disponible en versión completa en Página Web de la SAN: www.san.org.ar/regi-dc.php
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D y Moriñigo C. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2006. Informe 2008. *Nefrología Argentina* 2008; 6(2 supl.):12-97. Disponible en: <http://www.nefrologiaargentina.org.ar/resultados.php?t=3&IdRevista=22#>
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Moriñigo C, Tagliafichi V y Rosa Diez G. Informe Preliminar del Registro Argentino de Diálisis Crónica 2007. Disponible en: www.san.org.ar/docs/resumen2007.pdf
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Moriñigo C, Tagliafichi V y Rosa Diez G. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2007. Informe 2009 (Versión completa), en fase final de edición y a publicarse en *Revista Nefrología Argentina*. Disponible en la página web de la SAN: <http://www.san.org.ar/regi-dc.php>

EVALUACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN NEFROPATÍA POR DIABETES

Dra. Adriana Fraga

La problemática de la evaluación de la función renal en pacientes diabéticos tiene puntos comunes con la de los pacientes de cualquier etiología y puntos particulares de la condición impuesta por la diabetes mellitus (DM). Por lo tanto, antes de abordar específicamente la problemática en DM, haremos una revisión de la situación actual de la evaluación de la función renal en todo tipo de pacientes, ya que, por otro lado, no existen aún trabajos con casuística suficiente que permitan diferenciar específicamente los requerimientos de la población diabética de la que no lo es.

¿Cómo debe evaluarse la función renal?

En 1951, Homer W. Smith escribió: “La identificación y estratificación de pacientes en riesgo de enfermedad renal es parte integral

de la nefrología clínica. Se logra en gran parte a través de la evaluación del filtrado glomerular (FG), considerado el mejor marcador de función renal en situación de salud y enfermedad”.

OBJETIVO

Para elegir el método adecuado a cada circunstancia y disponibilidad, es necesario interpretar debidamente la información que ofrecen los distintos métodos disponibles.

Condiciones de un marcador ideal para evaluar FG

- Que sea filtrado libremente a través del capilar glomerular y no esté ligado a proteínas.
- Que no sea secretado ni reabsorbido por los túbulos.
- Que sea biológicamente inerte y no afecte el FG.
- Que difunda libremente en el espacio extracelular.
- Que no tenga eliminación o degradación extrarrenal.
- Que tenga una producción constante.
- Que no tenga interferencias con otros compuestos.
- Que sea preciso y fácilmente reproducible.
- Que sea seguro.
- Que no sea costoso.

Analizaremos los métodos disponibles.

Creatinina plasmática (Crp)

Es el método más usado de evaluación indirecta del FG, por su simplicidad y bajo costo.

- **¿Por qué no se usa simplemente la Crp para evaluar la función renal?**
 - La función renal es pobremente representada por la creatinina plasmática.
 - La Crp varía con el FG pero también con factores independientes de él: edad, sexo y etnia, en relación con el tamaño de la masa muscular, dieta, drogas y métodos analíticos de laboratorio.

- La producción de creatinina es proporcional a la masa magra (MM) (masa muscular), la cual es bastante constante. Pero hay circunstancias que la pueden afectar ya sea disminuyéndola: amputaciones, atrofas musculares, desnutrición, miopatías y edad avanzada, o aumentándola: atletas, o alta ingesta de creatina (carne muscular), lo cual puede aumentar hasta el 30% del valor de la Crp (p. ej. un mismo individuo puede tener una Crp de 1,0 mg/dl si es vegetariano y de 1,3 mg/dl si es un carnívoro importante).
- Se aclara que edad, sexo y etnia estarían en relación con el tamaño de masa muscular, mientras que la dieta estaría en relación con la ingesta o no de creatina (músculo ingerido) como precursor.
- Más del 25% de los pacientes con valores de Crp en rango normal tienen un FG <60 ml/m, debido al componente secretor tubular renal.
- La creatinina se excreta no sólo por filtración a través del glomérulo, sino que también se secreta por los túbulos renales. Este componente secretor aumenta a medida que cae la función renal, en un intento de excretar más creatinina por orina, y así mantener estables por más tiempo sus valores plasmáticos.

Clearance de creatinina (CCr)

Analizaremos sus componentes:

- **Creatinina urinaria (Cr_u):** variaciones independientes del FG.
 - *Variaciones dependientes de recolección*
La recolección incompleta de orina de 24 h es la causa más frecuente de errores en la valoración del CCr medido. En situación de FG normal: producción, excreción, y Crp son constantes. Aun en situación de FG disminuido, la excreción de creatinina no varía agu-

damente de un día para otro. Por eso se emplea la excreción de creatinina como control de recolección completa de diuresis.

- *Variaciones dependientes de la creatinina*
Son las mismas que afectan la Crp. Son responsables de las diferencias halladas en la excreción "normal" de Cr relativas a edad y sexo. La excreción "normal" (no dependiente del FG) se reduce con la edad por disminución de la masa muscular (Kasiske BL. *Kidney*, 8ª edición).
- **Secreción tubular de creatinina** (She-mesh y cols., 1985)
 - En situación de FG normal, el componente secretor tubular es del 20% (a un FG de 100 ml/min/1,73 m² SC (superficie corporal), le corresponde un CCr de 120 ml/min/1,73 m² SC), por lo que el *clearance* de creatinina de 120 resulta de 100 ml de filtrado más 20 ml de secreción tubular, y así se sobrevalúa el FG real.
 - El porcentaje de secreción tubular aumenta a medida que cae el FG, de modo que el CCr puede llegar a duplicar el valor real del FG, en un intento de mantener la creatinina plasmática en valores normales o cercanos a él por más tiempo.

¿Por qué no usar entonces CCr?

El CCr endógeno sigue siendo en la práctica clínica el método más difundido de evaluación del FG, a pesar de que el valor no es exactamente el del FG dada la contribución que la secreción tubular de Cr hace al valor obtenido de CCr, al modificar sus valores urinarios y plasmáticos, y de los inconvenientes en la recolección completa de orina de 24 h.

Estas dificultades han justificado, en parte, la elección de fórmulas de estimación del FG (FGe) a partir de algún marcador endógeno (creatinina/cistatina).

Debido a los problemas en la obtención de una correcta recolección de orina de 24 h y a la

sobrevaloración del FG por el CCr, se ha sugerido el uso de las fórmulas de estimación del FG a partir de la Crp. Se recalca, no obstante, que deberían emplearse sólo si todos los laboratorios usaran un método uniforme estandarizado para la determinación de Crp (Van Biesen W y cols., 2006).

Además, se usa FGe en lugar de Crp, porque las fórmulas de estimación de FG ajustan por tamaño corporal al incluir peso, además de sexo y etnia (estos últimos, indicadores indirectos de masa magra). Por ejemplo, una Cr de 1,5 mg/dl no indica igual función renal en una SC de 2,00 m² que en una de 1,10 m².

En todos los casos, ya sean *clearances* medidos o estimados por fórmulas, estos pueden expresarse como:

- **Clearance absoluto:** es el que corresponde a la SC real del individuo y se expresa en ml/minuto.
- **Clearance relativo:** es el que está extrapolado a una SC estándar de 1,73 m², con el fin de poder comparar. Ejemplo: no es lo mismo un CCr de 50 ml/min para una SC de 2,00 m² que para un niño (p. ej., con una SC de 0,9 m²). Se extrapola con una regla de tres simple.

ECUACIONES DE PREDICCIÓN O ESTIMACIÓN DEL ÍNDICE DE FILTRADO GLOMERULAR: ¿QUÉ ECUACIÓN DEBE USARSE?

Se han desarrollado ecuaciones a partir de dos marcadores endógenos: creatinina y cistatina. Las de uso corriente derivan de la creatinina y son las que se abordarán en el presente trabajo.

En toda ecuación hay variables por considerar:

- **De individuos y poblaciones**

- **Demográficas:**

Edad, sexo, tamaño corporal, etnia.

Diferencias entre individuos de igual edad, sexo (puede haber diferencias en la producción de creatinina) y en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Características diferenciales de las poblaciones de las cuales se deriva y a las cuales va a ser aplicada.

Debe ser testeada como mínimo en niños, adultos, con diabetes y sin ella, trasplantados, diferentes etnias.

- **Grado de función renal de los individuos:**

La mayoría de las fórmulas fueron probadas (contra algún *gold standard*) en pacientes con Crp definidas a priori \geq a 1,5 mg/dl, porque este valor está en el límite superior o ligeramente por encima de éste en la mayoría de los laboratorios.

Es fácil deducir por lo antedicho que estas ecuaciones no han sido testeadas en pacientes con enfermedad renal crónica con Crp en rango normal o en estadios precoces de la enfermedad. Este solo motivo las podría invalidar para la prevención o estratificación.

- **Metodológicas** (Bostom AG y cols., 2002). Pertenecen al terreno de la bioquímica y aquí sólo serán tratadas las referentes a la estandarización de la creatinina.

Ya sea para determinaciones aisladas o secuenciales de creatinina para uso clínico, o para estimar FG por fórmulas con un objetivo clínico o epidemiológico, existen grandes variaciones entre los laboratorios en las determinaciones del analito según el método empleado, lo que impide tanto el seguimiento individual de los pacientes como las comparaciones de datos provenientes de distintos laboratorios.

La ecuación MDRD ha sido desarrollada con determinaciones de Crp realizadas con el método de Jaffé cinético sin estandarización a un sistema de referencia internacional, como es el basado en el método de dilución isotópica y espectrometría de masa (DI-EM). Un problema crítico para el uso de esta ecuación sin la estandarización es la diversidad de métodos que utilizan los laboratorios. Esto produce una gran variabilidad entre los laboratorios en la estimación de este analito endógeno y, por lo tanto, en la estimación del FG.

Estandarización de la determinación de creatinina: a nivel internacional existe el proyecto de estandarizar la determinación de Crp con relación al método de referencia primario basado en DI-EM a través de la industria. En este proyecto, la industria de equipos de laboratorio in vitro deberá recalibrar los sistemas analíticos para que los resultados sean trazables a dicho método de referencia. De esta manera, todos los resultados podrían ser comparables.

En la Argentina, la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN), la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) y la Asociación Bioquímica Argentina (ABA) han formado un grupo de trabajo conjunto y elaboraron un documento que aborda este tema y que puede ser consultado en las páginas web de las respectivas Sociedades y que ha sido publicado en Nefrología Argentina 2010; 8(1):48-54.

Ecuaciones a partir de Cr plasmática: hay alrededor de 8 ecuaciones

Algunas estiman CCr y otras, FG. Las más conocidas son:

- **Cockroft and Gault (CG):** estima **CCr absoluto (ml/min)** (Cockcroft DW y cols., 1976)

$$\frac{[(140 - \text{edad}) \times \text{peso}]}{(72 \times \text{Crpl})} = \text{CCr ml/min, en hombre (idem todo)} \times 0,85, \text{ en mujer}$$

A favor: contempla diferencias de tamaño de MM por edad y sexo.

En contra: no considera variaciones en la producción entre individuos de la misma edad y sexo ni en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Si bien estima CCr, esta fórmula sobreestima al verdadero FG en obesos, edematosos (peso actual) y cuando el componente secretor es importante.

- **MDRD-4 simplificada (Levey AS y cols., 1999) (Levey AS, 2000):** estima **FG relativo (ml/min/1,73 m² SC) = 186**

x Crp - 1,154 x edad - 0,203 x (1,212 afroamericanos) x (0,742 mujer)

Es más precisa para $FG \leq 60$ ml/min/1,73 m² SC.

- Validada en sujetos caucásicos y afroamericanos, con función renal ≤ 60 ml/min/1,73 m² SC y edades entre los 18 y 70 años.
- NO debe ser usada en:
 - Edades <18 ni >70 años.
 - Embarazadas.
 - Pacientes con enfermedades consuntivas (TBC, HIV, cáncer, etc.).
 - Pacientes críticos internados.
 - Personas con tamaños corporales, masa muscular o estatus nutricional extremos (IMC ≥ 40 ni ≤ 18).
 - Amputados.

¿Cómo puede expresarse MDRD?

- **Ecuación original MDRD Study (1,2).**
NOTA: esta ecuación debería usarse sólo con aquellos métodos de creatinina que NO han sido recalibrados para ser trazables al método de referencia: dilución isotópica y espectrometría de masa (DI-EM) (IDMS) (Levey AS y cols., 1999) (Levey y cols., 2000) y puede expresarse en dos tipos de unidades:
 - **Unidades Convencionales (Levey y cols., 2000 simplificado):**
 FG (ml/min/1,73 m²) = **186** x (Crp) - 1,154 x (edad) - 0,203 x (0,742 mujer) x (1,212 afroamericanos)
 - **Unidades Internacionales (SI units):**
 FG (ml/min/1,73 m²) = **186** x (Crp/88,4) - 1,154 x (edad) - 0,203 x (0,742 mujer) x (1,212 afroamericanos)
- **Ecuación MDRD (IDMS) con determinación de Crp estandarizada al método de referencia Dilución Isotópica y Espectrometría de Masa (DI-EM) (IDMS).**
NOTA: esta ecuación debería usarse sólo con aquellos métodos de creatinina

que Sí han sido recalibrados para ser trazables al método de referencia: (DI-EM) (IDMS), (que produce valores de creatinina el 5% más bajos, cambiando el coeficiente 186 x 175) (Levey AS y cols., 2006) y puede expresarse en dos tipos de unidades:

- **Unidades Convencionales:**

FG (ml/min/1,73 m²) = **175** x (Crp) - 1,154 x (edad) - 0,203 x (0,742 mujer) x (1,212 afroamericanos)

- **Unidades Internacionales (SI units):**

FG (ml/min/1,73 m²) = **175** x (Crp/88,4) - 1,154 x (edad) - 0,203 x (0,742 mujer) x (1,212 afroamericanos)

Es decir, que por un lado debemos considerar las unidades en que se expresa la creatinina, ya sean convencionales o unidades internacionales, donde en el último caso aparece el factor 88,4 correspondiente a su peso atómico (SI units), independientemente de si se la ha dosado con métodos recalibrados o no. Por otro lado, debemos considerar si el método de dosaje está no recalibrado o recalibrado, para lo que introducen dos factores (puestos en cursiva), que difieren entre sí porque cuando el método de determinación de la creatinina ha sido recalibrado produce valores de creatinina el 5% más bajos, cambiando el coeficiente 186 x 175).

• **CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration**

Como las ecuaciones MDRD subestiman el FG medido en valores ≥ 60 ml/min/1,73 m² SC, se ha realizado el diseño, con objetivo epidemiológico, de una nueva ecuación: CKD-EPI (Levey AS y cols., 2009).

• **Variables:**

Comunes a MDRD (se realizaron en pacientes con los siguientes valores medios, y con los siguientes porcentajes de inclusión)

- Crp (1,65 mg/dl), FG medido: 68 ml/min.
- Edad (47), (9%: 66-70 años), (3% >71 años).

- Etnia (caucásica, afroamericana: 32%).
- Sexo.

Adicionales (sólo en algunos estudios): diabetes (29%), Tx órganos, peso.

- **Resultados de CKD-EPI:**

- Mayor precisión y exactitud vs. MDRD ($p < .001$), para FG > 60 ml/min.
- Mediana de \neq entre FG medido vs. FG estimado por fórmula:
 - 2,5 ml/min (CKD-EPI) vs. (5,5 ml/min) MDRD ($p < .001$).
- Prevalencia de IRC: 11,5% (CKD-EPI) vs. 13,1% (MDRD) ($p < .001$).

Limitaciones: la muestra contiene un número limitado de adultos > 70 años, minorías étnicas y raciales, DM (sólo 29%) y Tx con IFG medido.

- **CKD-EPI equation:** expresada como ecuación simple es:

GFR: $141 \times \min(\text{Scr}/K, 1) \acute{a} \times \max(\text{Scr}/K, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ edad} \times 1,018$ [mujer] $\times 1,159$ [etnia afroamericana].

- Scr: creatinina sérica.
- K es 0,7 para mujer y 0,9 para hombre.
- \acute{a} es $-0,329$ para mujer y $-0,411$ para hombre.
- min: indica el mínimo de Scr/K o 1.
- max: indica el máximo de Scr/K o 1.

Los factores de multiplicación por etnia y sexo están incorporados en el *intercept*, lo cual resulta en diferentes combinaciones de *intercepts* por edad y sexo (MDRD Calculators, 2000-2009).

CONCLUSIONES

Para todo tipo de pacientes (con diabetes y sin ella):

- Con sentido epidemiológico de pesquisa y derivación precoz, se sugiere el uso de la ecuación MDRD-4 con creatinina estandarizada al método DI-EM, de modo

que los resultados sean comparables en distintos centros.

- El objetivo es que el médico de atención primaria se familiarice con su uso, haciendo la derivación precoz (IFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m² SC) al nefrólogo y/o en presencia de una excreción de proteínas ≥ 1 g/día.
 - Precaución: no deben usarse ecuaciones en las siguientes circunstancias:
 - Edades < 18 ni > 70 años.
 - Embarazadas.
 - Pacientes con enfermedades consuntivas (TBC, HIV, cáncer, etc.).
 - Pacientes críticos internados.
 - Personas con tamaños de MM o estatus nutricional extremo (IMC ≥ 40 ni ≤ 18).
 - Amputados.
 - Pacientes recuperándose de una enfermedad renal obstructiva (lo medido se adelanta a lo estimado).
 - Donantes de órganos.

En estos casos, usar CCr medido, pero idealmente con creatininas estandarizadas al método DI-EM para que los resultados sean comparables.

Cuándo utilizar CCR medido en lugar de estimado

- En paciente que tenga tamaño corporal, hábitos o dieta que afecten la generación de creatinina.
 - Excesivo o mínimo desarrollo de masa muscular.
 - Amputaciones.
 - Ingesta atípica de creatina como precursor.
- Cuando existan cambios rápidos en la función renal.
 - Recuperación de una IRA o de una obstrucción, en estos casos los cambios estimados se retrasan a los medidos.
- Se evalúa a donantes de riñón.
- Se administran drogas potencialmente nefrotóxicas.

- En la elección de pacientes para protocolos de investigación.
- En pacientes hospitalizados.
- En embarazo.

RECOMENDACIONES DE LA NATIONAL KIDNEY DISEASE EDUCATION PROGRAM (NK-DEP) PARA INFORME DE LABORATORIO

- Realizar FGe sólo cuando el médico lo solicite expresamente.
- Informar la Crp expresada en mg/dl con dos decimales (p. ej. 0,95 mg/dl) y valores en $\mu\text{mol/l}$ al número entero más cercano (p. ej. 84 $\mu\text{mol/l}$).
- Informar el método, la calibración (convencional o trazable al SI) y la ecuación utilizada.
- Adecuar los sistemas informáticos de los laboratorios (SIL) introduciendo las limitaciones conocidas (18 > edad < 70, hospitalizados, embarazadas casos especiales: dietas vegetarianas, amputados, etc.).
- NO reportar datos de FGe, cuando los datos de edad y/o sexo no estén disponibles.
- Reportar valores de FGe que estén por encima de 60 ml/min/1,73 m² SC, como >60 ml/min/1,73 m² SC y no como un número exacto.
- Para valores estimados ≤ 60 ml/min/1,73 m² SC deberían reportarse como el número entero que arroje la ecuación.

No hay entonces suficiente evidencia que justifique su uso en la práctica clínica, aunque pueda tener algún rol en la determinación del FG en algunos grupos de pacientes en quienes la creatinina puede generar dudas: cirróticos y (niños pequeños??).

PROBLEMÁTICA ESPECÍFICA DE LA DM

En el caso particular de la DM, varias circunstancias deben ser consideradas al momento de estimar el FG:

- ¿Cuáles son los factores determinantes del pronóstico: FGe, albuminuria, otros?

- En el apartado actual nos ocuparemos sólo del FGe.
- Debería la actual clasificación de los estadios de la ERC (basada en FGe) ser modificada para incluir factores adicionales asociados al pronóstico (Eckardt MD, 2009).
- ¿Cuál es el estado de la glucemia al momento de la determinación del marcador que se utilizará para determinar el FGe?

Cuando la microalbuminuria, la macroalbuminuria o los niveles intermedios de excreción de proteínas son detectables, el FG suele estar en estadio de hiperfiltración glomerular (HFG). Por lo tanto, la enfermedad renal de la nueva clasificación puede tener niveles elevados, normales o ligeramente disminuidos de FG. El FG declinará con el tiempo y es importante entonces su estimación por fórmulas. En el presente cabe preguntarse: ¿deben ser éstas distintas de las empleadas para pacientes sin diabetes?

ANÁLISIS DE LAS FÓRMULAS EN DM

Cockcroft-Gault (CG) es desestimada por 4 razones:

1. No está normalizada a 1,73 m² SC (lo cual influye en pacientes obesos y edematosos).
2. Sobreestima el verdadero FG porque estima CCr (componente secretor) y no FG.
3. El control glucémico debe conocerse al momento de la estimación porque la hiperglucemia puede promover HFG (reversible con insulina, en los primeros estadios) o inducir depleción del volumen extracelular, haciendo nula la validación del CCr en dichas circunstancias.
4. No ha sido validada en suficiente número de pacientes diabéticos (Chudleigh RA y cols., 2008).

Los puntos 1 y 2 son comunes a pacientes con DM y sin ella. Los puntos 3 y 4 son específicos de DM y extensibles a cualquier fórmula de las empleadas hoy para estos pacientes.

El mismo autor desestima el uso de CG y MDRD en pacientes diabéticos tipo 2 recientemente diagnosticados, sobre todos aquellos

con $FG \geq 90$ ml/min/1,73 m² (Chudleigh RA y cols., 2007).

Tanto MDRD como CG subestiman el FG y la velocidad de caída de éste, particularmente en pacientes con diabetes y con microalbuminuria e hiperfiltración (Rossing P y cols., 2006).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- Las características particulares de la DM y los riesgos epidemiológicos que ésta implica hacen que sea imperativa la estimación precoz del FG por el método que fuere, y su posibilidad de seguir con precisión su caída en el tiempo.
- Hasta el momento no hay consenso sobre la forma de realizarlo.
 - No se ha logrado aún una estandarización de las determinaciones de creatinina en muchos lugares del mundo, de modo que los resultados sean comparables y factibles de obtener conclusiones.
 - En nuestro país recientemente la SAN, ABA y FBA han formado un grupo de trabajo conjunto cuyo objetivo es la detección precoz de la ERC con fines epidemiológicos, a partir de la Crp y redactaron un documento que se puede consultar en las páginas web de las respectivas Sociedades.
 - La cistatina no ha sido suficientemente probada, ni se han hecho estudios costo-beneficio que sustenten su uso en lugar de la creatinina.
 - No se han comparado aún las ecuaciones basadas en cistatina, con la MDRD realizada con creatinina estandarizada al método de referencia DI-EM ni con la CKD-EPI.
- Por lo tanto, hoy por hoy, en la Argentina y en el mundo, se propone usar la MDRD con creatinina estandarizada a DI-EM o la CKD-EPI (teniendo en cuenta que aún no ha sido suficientemente probada).
 - Para cualquier paciente, independientemente de la etiología de su ERC.

- En pacientes con diabetes, considerando que las sugeridas han sido probadas escasamente en esta población, fundamentalmente en estadios iniciales con HFG o FG normal.
- En todas las circunstancias, con las precauciones mencionadas en cada caso.

SUGERENCIAS PARA EVALUAR FG Y SU COMPORTAMIENTO EN EL TIEMPO EN DM

Hasta tanto la fórmula CKD-EPI haya sido probada en un mayor número de pacientes con diabetes, se podría sugerir:

- En un corte transversal: MDRD para estimar el FG actual.
- En un corte longitudinal: MDRD o 1/Cr vs. tiempo, para evaluar la velocidad de progresión de la ERC.
- En ambos casos se debería usar con creatinina estandarizada a DI-EM.

BIBLIOGRAFÍA

- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002 Aug; 13(8):2140-4.
- Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, Harvey JN, Evans P, Ollerton R, Owens DR. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 Feb; 30(2):300-5.
- Chudleigh RA, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Ollerton RL, Luzio S, Owens DR. Influence of body weight on the performance of glomerular filtration rate estimators in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Jan; 31(1):47-9.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009 Jun; 53(6):915-20.
- Israni AJ, Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of kidney disease: Clearance urinalysis and kidney biopsy. En: Brenner & Rector's. *The Kidney* (8ª edición). St. Louis: Mosby-Saunders. 2008:724-756.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular

filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; Mar 16; 130(6):461-470.

- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006 Aug 15; 145(4):247-54.

- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A.

- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstr]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A0828.

- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5; 150(9):604-12.

- MDRD Calculator 2000-2009, Nephron Information Center. Disponible en: [http:// GFR calculatorsMDRD_COM.mht](http://GFRcalculatorsMDRD_COM.mht)

- Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006 May; 29(5):1024-30.

- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 Nov; 28(5):830-8.

- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, Lameire N. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1):77-83.

DERIVACIÓN DEL PACIENTE CON DIABETES AL NEFRÓLOGO

Dr. Alberto Alles

El diagnóstico precoz del paciente con enfermedad renal crónica (ERC) sigue siendo un tema fundamental en la prevención de la ERC. En efecto, las características clínicas de la ERC son un factor condicionante en dicha derivación: en un gran número de casos la enfermedad permanece asintomática hasta los últimos estadios (enfermedad silenciosa).

Se añade a ello la escasa implementación de los métodos diagnósticos adecuados: no pocas veces al paciente, aun visto por su médico de cabecera o de atención primaria, no se le requieren estudios de creatinina plasmática (Crp) y ni qué hablar de cálculos de la función renal (Pereira B, 2000).

No es infrecuente que se siga solicitando la determinación de uremia, que no es un parámetro que evalúa función renal, en lugar de creatinemia. En la más importante Obra Social de la Pcia. de Santa Fe, la relación de pedidos es de 3,52 vs. 1 (años 2008 y 2009).

En la patología renal producida por la diabetes mellitus (DM), que es un paciente con controles, no debería ocurrir ello. En efecto, el paciente con diabetes tiene más oportunidades de ser visto con mayor asiduidad por su médico de atención primaria y el diabetólogo (Sánchez Hernández R, 2008), lo cual implicaría, al menos en teoría, que pueden ser detectadas anomalías precoces de dicha afectación renal: distintos rangos de proteinuria, infecciones urinarias y afectación de la función renal, desde la fase de hiperfiltración hasta la de deterioro (filtrados inferiores a 60 ml/min).

En nuestro país hay escasa información registrada sobre cómo llega el paciente con diabetes a la primera consulta al nefrólogo. El único estudio que lo evaluó, retrospectivo, en pacientes incidentes a tratamiento sustitutivo renal entre el 1-1-99 y el 31-8-2002, demostró que, del total, solamente el 13,1% de los hombres y el 10,5% de las mujeres cumplían los criterios del *National Institutes of Health* (NIH) (Crp <2 mg% para los hombres y 1,5 mg% o menos para las mujeres). La Crp promedio en la 1ª consulta en pacientes con DM era muy elevada, de 5,08 mg/dl vs. 6,03 mg/dl para el total y el tiempo de seguimiento desde la primera consulta hasta la primera diálisis resultó de 648 días (Alles A, 2009). Todo ello refleja que los pacientes con ERC llegan a la consulta al nefrólogo en forma tardía.

Constituye esto un tema de conflicto en la actualidad, y es de suma importancia en el pronóstico de los pacientes con nefropatía por diabetes, así como en pacientes sin diabetes, el momento adecuado para la derivación al nefrólogo.

Los conceptos de derivación “**precoz y tardía**” han sido motivo de múltiples publicaciones y controversias: lo que queda claro es que lo que define el término no debería ser solamente el tiempo, sino el número y calidad de las interconsultas.

No es lo mismo haber visto por única vez a un paciente 3 años antes de iniciar el tratamiento sustitutivo renal (TSR), que haberlo sido visto cada 2 o 3 meses en el último año, ajustando la medicación en forma intensiva de manera de alcanzar los objetivos terapéuticos (glucémicos, de presión, de peso, lipídico, etc.), así como conocer las diferentes opciones terapéuticas (diálisis peritoneal, hemodiálisis, trasplante renal o renopancreático) de manera de poder participar activamente en dicha elección, lo que posibilita una mejor evolución del dicho tratamiento (Obrador G, 1998).

La definición de derivación precoz debería poner énfasis en que es la efectuada con el tiempo necesario como para que la intervención del nefrólogo permita un adecuado control de las complicaciones inherentes a la ERC (anemia, alteraciones del metabolismo óseo y mineral, adecuada nutrición, control de la hipertensión arterial y nefroprotección), detener o enlentecer el deterioro de la función renal y planificar en forma adecuada su ingreso a tratamiento sustitutivo renal (acceso vascular, vacunación, etc.) cuando dicho deterioro se avizore como próximo o irreversible (Praga M, 2002).

En un estudio mencionado, los pacientes con DM atendidos por nefrólogos (43%) a diferencia de los atendidos por no nefrólogos (45%) o sin atención (17%), determinó un ingreso a TSR de urgencia, por lo general a través de un acceso vascular transitorio (catéter), y una mayor morbilidad al iniciarse éste (Ifudu O, 1996).

En estudios internacionales (Ling C, 2003) y (Wu MS, 2003), en pacientes con DM vistos 6 o más meses por los nefrólogos, se observó además un mejor control de la glucemia y de la función renal residual, y mayor supervivencia en TSR, tanto en hemodiálisis (HD) como en diálisis peritoneal (DP). Los marcadores de buen pronóstico fueron la edad del paciente, la derivación precoz y el buen control de la glucemia.

Las normas de derivación del paciente con diabetes al nefrólogo (Wolf G, 2003) son fundamentalmente: afectación de la función renal y proteinuria. Una Crp de 1,5 mg/dl o más y/o un filtrado glomerular de <60 ml/min, corroborados en dos o más ocasiones, justifican dicha derivación. Se debería considerar la derivación en un paciente que presente microalbuminuria progresiva o sedimento patológico en el que se sospecha otra patología diferente a la de nefropatía por diabetes.

Una de las cuestiones fundamentales es **quién debería efectuar el seguimiento del paciente con nefropatía por diabetes (ND)**, en cuanto a lograr cumplir los objetivos planteados (Piccoli GB, 2002). Cuando se compararon la evolución de la creatinemia, como del filtrado glomerular, la albuminuria y la presión sistólica, en pacientes con nefropatía diabética avanzada, los resultados fueron significativamente mejores con el seguimiento por el nefrólogo que con los del médico de atención primaria. La indicación del tratamiento adecuado (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA); antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAII); estatinas y evitar medicación nefrotóxica, fundamentalmente antiinflamatorios no esteroideos, AINE) fueron similares en ambos grupos.

En el estudio de Martínez Ramírez HR (Martínez Ramírez HR, 2006) se demostró que los objetivos para el adecuado control de DM tipo 2 (DM2) son alcanzados mejor si el paciente es visto por el nefrólogo.

El mal control metabólico puede hacer que el paciente sin nefropatía, la desarrolle, y que los pacientes con daño renal progresen a formas más graves de ERC. Es de destacar, con relación a la preservación de la función renal, que fue significativamente más evidente en pacientes con afectación precoz que en aquellos con afectación más avanzada tratados por el nefrólogo (lo cual es razonable en términos de su irreversibilidad).

Una importante cuestión son el **tipo y la frecuencia de los controles por realizar**. Indudablemente que ellos tendrán que ver con el grado de disfunción renal, las dificultades para alcanzar los valores de glucemia más adecuados, de

la presión, adscripción a la dieta, etc. En síntesis, a mayor deterioro o dificultad para alcanzar cualquiera de los objetivos, mayor la frecuencia de los controles clínico-bioquímicos.

Aquí tendrán importancia los costos (Cueto Manzano AM, 2005) (Martínez Ramos HR, 2008). Los estudios prospectivos de pacientes con DM2 a largo término, sin nefropatía, demostraron una prevalencia de ERC estadios 1 y 2 del 40%, ERC avanzada del 29% y con función renal normal, del 31%. Proteinuria igual o mayor a 0,3 g/día del 25%, de proteinuria nefrótica, el 3,4%. Los factores más significativos predictores de aparición de nefropatía fueron la edad, la mayor duración de la DM y la presencia de hipertensión arterial, retinopatía y enfermedad cardiovascular.

Estos preocupantes valores ameritarían la dedicación de varias evaluaciones por año. Si pretendiéremos efectuarlas solamente por nefrólogos, sería imposible tanto por cuestión de costos como por resultar insuficiente la cantidad de ellos.

La derivación tardía añade mayores costos aún (Maynard, C 2001), al producirse mayor morbilidad, mayor número de hospitalizaciones (muchas de ellas en UTI y UC) y mayor mortalidad, la mayoría antes de ingresar a TRS. Al ingreso a TSR (Frimat L, 2004), la supervivencia será significativamente menor a los 3 meses (9,4 vs. 16,4%), con mayor necesidad de internaciones (Alles A, 2009).

Finalmente, enfatizamos que la correcta atención del paciente debe ser efectuada preferentemente por un equipo multidisciplinario: nutricionista, enfermera, asistente social, psicólogo, más que por un nefrólogo aisladamente. Ésta, al priorizar todos los aspectos inherentes al enfoque integral del paciente, ha permitido obtener mayor supervivencia y mejores valores bioquímicos relacionados con dicho seguimiento (>Hb, >Ca; >albúmina sérica) (Brian M, 2005).

BIBLIOGRAFÍA

- Alles A, Morifiño C, Tirado S, Peñalba A, Marinovich S, Najún Zarazaga C, Douthat W, De la Fuente J, Verón D, Zucchini A, Crosetti V. Perfil de los pacientes con ERC en la primera evaluación por el nefrólogo: primer estudio multicéntrico de la República Argentina. Póster XV Congreso Argentino de Nefrología, 2009.
- Cintos BM, Ravani P, Malbert F, Kennett F, Taylor PA, Djverdjev O, Levin A. The short and long term impact to multidisciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patients outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:147-154.
- Cueto-Manzano AM, Cortés Sanabria L, Martínez Ramírez HR, Rojas Campos E, Barragán G, Alfaro G, Flores J, Anaya N. Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int Supl* 2005; 97:40-5.
- Frimat L, Loos-Ayau C, Pranesco V, Cordebar N, Briancon S, Kessler M. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetes Metab* 2004; 30:67-74.
- Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman A. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologists. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:841-45.
- Ling C, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type 2 diabetic. *Renal Failure* 2003; 25:455-64.
- Martínez Ramírez HR, Martínez J, Cortés Sanabria L, Rojas Campos E, Barragán G, Alfaro G, Cueto Manzano AM. Renal function preservation in type 2 diabetic mellitus patients with early nephropathy: a corporative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:78-87.
- Martínez Ramos HR, Cortés Sanabria L, Rojas Campos E, Barragán G, Alfaro G, Hernández M, Canales Muñoz JL, Cueto Manzano A. *Rev Invest Clin* 2008; 60:217-26.
- Maynard C, Coordonier D. The late referral of diabetic patients with kidney insufficiency to nephrologists had a high human and financial cost: interdisciplinary communication is urgently needed. *Diabetes Metab* 2001; 27:517-21.
- Obrador G, Pereira JG. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:398-417.
- Pereira B. Optimization of pre-ERSD care: The key to improve dialysis outcome. *Kidney Int* 2000; 57:351-365.
- Piccoli GB, Grassi G, Meza E, Gai M, Iacuzzo C, Bechis F, Biancone L, Jeantet A, Pein PC, Segoloni GP. Early referral of type 2 diabetic patients: are we ready for the assault? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1241-7.
- Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002; 61(Supl 80):S18-22.
- Sánchez Hernández R. Enfermedad renal crónica: novedades y alcance del seguimiento por el médico de atención primaria. *Nefrología* 2008; Supl 5:113-17.
- Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrology* 2003; 14:1396-1405.
- Wu MS, Lin CL, Chang CT, Wu CH, Huang JY, Yan GC. Improvement in clinical outcome by early nephrology referral in type 2 diabetics on maintenance peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003; 23:39-45.

- Alles A, Morifiño C, Tirado S, Peñalba A, Marinovich S, Najún Zarazaga C, Douthat W, De la Fuente J, Verón D, Zucchini A, Crosetti V. Perfil de los pacientes con ERC en la primera evaluación por el nefrólogo: primer estudio

GLOMERULOPATÍA POR DIABETES. DIAGNÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES RENALES EN EL PACIENTE CON DIABETES. GUÍA SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL

Coordinadores: Gustavo Greloni (Médico nefrólogo, Sección de Nefrología Clínica del Hospital Italiano de Buenos Aires), Gerardo Mogni (Médico de Planta del Servicio de Nefrología del Hospital A. Posadas)

Integrantes: Daniel Di Tullio (Médico nefrólogo. Médico de Planta a Cargo de Nefrología Clínica. Coordinador de Trasplante de la Unidad de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich), Federico Varela (Médico nefrólogo, Sección Nefrología Clínica del Hospital Italiano de Buenos Aires)

NEFROPATÍA POR DIABETES

Dr. Gerardo Mogni

Se considera que un paciente con diabetes tiene nefropatía establecida ante la presencia de albuminuria persistente (mayor a 300 mg/día). El diagnóstico clínico puede hacerse si se asocia con retinopatía y no hay evidencia de otra enfermedad del riñón o tracto urinario (Parving, 2007).

En la diabetes tipo 1 (DM1) la presencia de proteinuria aumenta 40 veces la mortalidad y 15 veces el riesgo de cardiopatía isquémica; en la diabetes tipo 2 (DM2) disminuye la supervivencia a 10 años del 50% al 30% (Parving, 2007).

Es, por lo tanto, de suma importancia en un paciente con diabetes detectar tempranamente la nefropatía para instrumentar medidas que permitan detener o revertir la evolución.

PATOGÉNESIS DE LA NEFROPATÍA

Entre los factores, vinculados al mal control de la glucemia, que contribuyen a la lesión vascular se encuentran los productos finales de glicosilación avanzada (Vlassara, 1996; Makita, 1991), el sorbitol (Greene, 1987) y la proteína-quinasa C (Chen, 2001). Estos a su vez estimulan la producción local de distintas citoquinas y factores de crecimiento (IGF-1, PDGF, EGF, TGF- β).

Tanto unos como los otros tienen efectos deletéreos en los distintos compartimientos del riñón, induciendo (Cusumano, 2005):

- *Hiperfiltración*: por vasodilatación de la arteriola aferente con aumento de la presión hidrostática.
- *Hipertrofia renal*: asociada a factores de crecimiento y probablemente a la hiperinsulinemia en la DM2.
- *Expansión y lesión mesangial*: aumento en la producción de matriz, apoptosis de células mesangiales y glicosilación de proteínas de la matriz y menor degradación por disminución de la actividad de metaloproteinasas.
- *Fibrosis túbulo-intersticial*: producida por factores de crecimiento y citoquinas inducidos por la proteinuria, isquemia e hiperglucemia.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

Asimismo se reconoce en la diabetes el aumento en los niveles plasmáticos de prorenina (Atsuhiro, 2009) y la estimulación del SRA intrarenal (Nishiyama, 2002; Wang, 1998).

Este tiene efectos:

- *Hemodinámicos*: aumenta la presión sistémica y glomerular, por vasoconstricción de arteriola eferente que condiciona, junto con otros factores, la aparición de proteinuria.
- *No hemodinámicos*: con proliferación celular, hipertrofia, expansión de matriz extracelular, síntesis de citoquinas (factor de crecimiento transformante beta, TGF- β) y fibrosis.

Factores predisponentes: dentro de la población de pacientes con diabetes existe una serie de condiciones que favorecerían el desarrollo de la nefropatía. Las más importantes son:

- Control glucémico.
- Genética.
- Sexo masculino.
- Edad de inicio de la DM (entre 12 y 20 años).
- Hipertensión arterial.
- Tabaquismo.
- Hiperlipidemia.
- Obesidad.
- Retinopatía (asociación con nefropatía en DM1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la nefropatía por diabetes (ND) será clínico en la mayoría de los casos de DM1, al presentarse un paciente con un compromiso renal acorde con la evolución esperada de la enfermedad. En el caso de la DM2, la probabilidad de tener dudas en cuanto al diagnóstico de la etiología de la enfermedad renal es mayor, por lo cual ocasionalmente será necesaria la realización de una biopsia renal.

Los cambios histológicos de la ND incluyen (Olson, 2007):

- Aumento del tamaño de glomérulos y túbulos.
- Aumento del espesor de membrana basal glomerular y tubular.
- Expansión del mesangio, por aumento del contenido proteico de la matriz y en menor medida, hipertrofia de las células.
- Hialinización arteriolar.

Con la evolución aparecen:

- Lesiones nodulares intercapilares (Kimelstiel-Wilson), características pero no patognomónicas. Glomeruloesclerosis difusa.
- Lesiones exudativas: gota capsular, capuchón de fibrina.

CURSO CLÍNICO

La historia natural de la nefropatía (v.g. el curso de la enfermedad sin mediar el tratamiento adecuado), se ha dividido en estadios evolutivos progresivos que van desde el inicio de la diabetes hasta la insuficiencia renal crónica en etapa avanzada con requerimiento de terapia sustitutiva. En los primeros años se producen cambios histológicos y funcionales que son silentes, por lo que, desde el punto de vista clínico, la nefropatía comienza con la aparición de la albuminuria.

Así la clasificación tradicional en cinco etapas se ha reducido más recientemente a tres, que comprenden (Woredek, 2007):

- *Estadio 1: nefropatía incipiente o de microalbuminuria* (20-200 ug/min. o 30-300 mg/día). Disminuye la hiperfiltración característica de las fases iniciales con "normalización" del filtrado glomerular (FG). La presión arterial (TA) es normal-alta. En esta etapa el FG disminuye 2 ml/min./año.
- *Estadio 2: nefropatía establecida.* Con proteinuria mayor a 300 mg/día, que aumenta entre el 15-40%/año, y disminución del FG hasta 10 ml/min./año. Se asocia a hipertensión arterial y a cambios histológicos típicos.
- *Estadio 3: de insuficiencia renal crónica avanzada* con requerimiento de reemplazo de la función renal, a 7 años promedio desde el inicio de la proteinuria persistente.

Esta evolución típica es más clara para la DM1 que para la DM2, no obstante, en ambos tipos existen casos que se apartan de la regla y justifican la realización de una biopsia renal; sin embargo, es frecuente encontrar una nefropatía por diabetes en pacientes en los que se esperaba encontrar otra glomerulopatía.

MECANISMO DE LA PROTEINURIA

Como dijimos, el inicio de la nefropatía incipiente está marcado por la aparición de la proteinuria, reflejando la progresión de la lesión histológica. Los mecanismos involucrados en la aparición y progresión de la proteinuria incluyen

en distinto grado alteraciones de la permeabilidad glomerular por selectividad de carga, de tamaño y de conformación. Los distintos mecanismos se magnifican por la hipertensión intraglomerular, la que se hace más marcada con la progresión de la enfermedad al reducirse el número de nefrones funcionantes, que presentan sobrecarga funcional y membrana basal glomerular (MBG) lesionada.

Barrera de filtración (Jefferson, 2008):

Desde el punto de vista anatómico, la barrera de filtración está constituida por las tres capas que separan la luz vascular del espacio urinario. Estas son el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y los procesos podales con diafragmas de hendiduras de los podocitos. Desde el punto de vista funcional, las contribuciones de dichas estructuras son asimétricas y el papel asignado a cada una ha ido cambiando a lo largo del tiempo.

El endotelio glomerular con poros de gran tamaño (60-100 nm) para facilitar la generación del ultrafiltrado no es considerado una barrera para la filtración de macromoléculas.

La membrana basal glomerular, formada a partir de la fusión de las membranas basales endotelial y epitelial, cuya alteración se debería a la pérdida de las cadenas laterales de heparan sulfato.

La célula epitelial visceral es una célula altamente diferenciada y el componente más importante de la barrera de filtración. En la diabetes disminuyen: el número de podocitos (debido a apoptosis, alteración de la función citoesquelética por disminución de la α -actinina-4, y desprendimiento de la MBG por defectos en las integrinas) y la expresión de podocalixina y nefrina en los podocitos remanentes, lo que altera la selectividad de carga y tamaño respectivamente.

MICROALBUMINURIA

Inicialmente el aumento en la excreción urinaria de albúmina no es detectable por las tiras reactivas, es necesaria la determinación por métodos más sensibles como inmunoturbidimétricos, nefelométrico o por radioinmunoanálisis. Valores

de albuminuria en cifras inferiores a 20 $\mu\text{g}/\text{min.}$, 30 $\text{mg}/\text{día}$ o 30 mg/g de albuminuria/creatininuria son considerados normales. Se acepta realizar la determinación en muestra aislada, para lo cual debe relacionarse siempre la albuminuria con la creatininuria. En esta circunstancia se considera más apropiada la medición en la primera orina de la mañana. Existe microalbuminuria si los valores se hallan entre 30-300 mg/g de albuminuria/creatininuria.

Por supuesto esta división en grados es necesariamente arbitraria y puede modificarse con el tiempo; ya es considerado como marcador de riesgo cardiovascular prácticamente cualquier grado de excreción de albúmina, aun dentro del rango "normal".

Para considerarla como significativa en cuanto a diagnóstico de nefropatía por diabetes, la microalbuminuria debe ser persistente y se requieren dos de tres mediciones en tres a seis meses dentro del rango mencionado.

La recomendación es determinarla a los cinco años del diagnóstico en la DM1 y desde el inicio en la DM2. Si es negativa, repetir determinaciones anuales; si es positiva, confirmarla (dos veces en tres a seis meses) y con la confirmación, considerarla como indicador de nefropatía incipiente para iniciar tratamiento (K/DOQI, 2007).

Una vez confirmada su presencia, predice el desarrollo de nefropatía clínica tanto en la DM1 como en la DM2 en valores cercanos al 50%. En la tipo 1, el riesgo de progresión está en relación con el momento de aparición de la microalbuminuria (es mayor si ésta comienza antes de los 10 años de diagnóstico). En la tipo 2, constituye además un marcador de enfermedad cardiovascular (ECV), por lo que su aparición es más significativa, en cuanto a predicción de enfermedad renal, en paciente más jóvenes que en añosos e hipertensos con diagnóstico de diabetes.

En la fase de nefropatía establecida, la proteinuria es detectable por tiras reactivas habituales y cuantificable por determinación de orina de 24 h o en gramos por gramo de creatininuria en una muestra aislada (cociente entre proteinuria y creatininuria unificando las unidades en

g/l). En esta etapa ya no es necesario solicitar microalbuminuria.

La evolución natural ocurre con disminución progresiva del filtrado glomerular e hipertensión arterial. La proliferación mesangial, la esclerosis glomerular y la fibrosis túbulo-intersticial progresiva son responsables de la progresión de la insuficiencia renal crónica.

EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA

Si bien la proporción de pacientes con DM1 que progresan a insuficiencia renal crónica está disminuyendo en países desarrollados como consecuencia del tratamiento intensivo de la hiperglucemia y la hipertensión arterial, fundamentalmente con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (Bojestig, 1994; Finne, 2005), la ND principalmente asociada a DM2 constituye la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) (Ritz, 1999). Por otro lado, la diabetes es una condición asociada, aun cuando no sea la causa, en un alto porcentaje de pacientes añosos que ingresan a programas de terapia de reemplazo de la función renal.

El riesgo de aparición de la nefropatía es similar para la DM1 y DM2, con tiempos comparables entre el inicio de la diabetes y la aparición de proteinuria y entre ésta y la insuficiencia renal crónica terminal (Hasslacher, 1989).

En el tipo 1, en la que se conoce el momento del inicio de la enfermedad, se ha podido establecer más claramente la epidemiología de la nefropatía. Cerca del 30% de los pacientes tendrán microalbuminuria a 15 años y la mitad de estos progresarán a nefropatía clínica (Orchard, 1990); el resto pueden mantenerse estables o mejorar en función de un buen control de glucemia y presión arterial. Si bien aquel paciente sin proteinuria a 20 o 25 años tiene un riesgo muy bajo de desarrollarla posteriormente (1% por año) (Costacou, 2007), está indicado continuar con la determinación anual como se describió anteriormente.

Las cifras de nefropatía por diabetes clínica en la DM1, antes de los tratamientos intensivos, eran del 25-45%. El pronóstico ha mejorado notoriamente en las últimas décadas, con inci-

dencias de IRCT a treinta años inferiores al 10% (Parving, 2007).

Estudios a largo plazo y en gran escala han demostrado evolución similar en la DM2 con prevalencia de microalbuminuria, proteinuria e insuficiencia renal a 10 años del diagnóstico en el 25, el 5 y el 0,8% y requerimiento de terapia de reemplazo renal a 2,5 años promedio desde el diagnóstico de insuficiencia renal. Aun cuando los efectos del tratamiento intensivo con insulina en la DM1 no son directamente extrapolables a la DM2, en donde a menudo el diagnóstico se realiza en una etapa más avanzada con la nefropatía ya instalada, estudios del efecto del tratamiento intensivo de la diabetes, comparado contra el tratamiento convencional, han demostrado menor frecuencia complicaciones, incluyendo la nefropatía, en ambos tipos de diabetes (estudios UKPDS, 2003 y DCCT, 1993).

TRATAMIENTO

Diagnosticada la nefropatía, sea en forma clínica o con la asistencia de la anatomía patológica, los objetivos del tratamiento serán revertir, detener o enlentecer la progresión de la nefropatía a la IRC.

La intervención terapéutica debe ser multifactorial e incluir simultáneamente el control glucémico, abandono del tabaco, reversión del sobrepeso, tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, proteinuria y dislipidemia, y prevención de riesgo cardiovascular con AAS (Remuzzi, 2002; Cases, 2005; Fried, 2001; Gaede, 2003).

Lo más importante es tener un control glucémico óptimo sostenido; el objetivo es mantener cifras de HbA1c inferiores a 7 (K/DOQI, 2007). Su efectividad para detener la progresión de la enfermedad renal depende de su estadio evolutivo y el beneficio es más notorio cuanto más precozmente se aplique (DCCT, 1993). Está demostrado que la terapia intensiva con insulina puede, en estadios precoces, revertir parcialmente la hipertrofia e hiperfiltración glomerular; demorar el comienzo de la microalbuminuria y estabilizar o disminuir la excreción de albúmina en fase de micro y macroalbuminuria, aun cuando para esto último sería necesaria la

normoglucemia sostenida por períodos prolongados. En este sentido el trasplante de páncreas es capaz de revertir las manifestaciones clínicas y a largo plazo las histológicas del compromiso renal (Fioretto, 1998).

La terapia intensiva con insulina parece no poder detener el desarrollo de la insuficiencia renal crónica en fase de proteinuria significativa, donde la hipertensión, hipertrofia y esclerosis glomerular ya están establecidas. En este estadio el tratamiento antihipertensivo con IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI) es efectivo en la reducción de la tasa de progresión de la insuficiencia renal.

No desarrollaremos el tema de la hipertensión arterial por constituir otro capítulo de esta actualización.

Independientemente de las cifras de TA y aun en pacientes normotensos, por lo mencionado anteriormente en cuanto a su rol patogénico, debe realizarse la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona con IECA o ARA II. Distintos trabajos a lo largo del tiempo han demostrado la eficacia de ambas familias de drogas para lograr la reducción de la proteinuria y el enlentecimiento del curso de la insuficiencia renal más allá del efecto antihipertensivo. En el caso de la diabetes, los estudios se refieren principalmente a IECA en la DM1 (Parving, 2001; Hovind, 2001) y ARA II en la DM2 (Ravid, 1998; Lewis, 2001; Brenner, 2001), sin embargo, se pueden considerar sus efectos como equivalentes (**Barnett, 2004**).

La efectividad no está demostrada en la prevención primaria de la nefropatía, es decir, en pacientes con diabetes sin hipertensión ni microalbuminuria, por lo que no tendrían indicación clara hasta tanto no se demuestre la presencia de alguna de dichas alteraciones.

Los efectos "renoprotectores" exceden el efecto antihipertensivo y se vinculan a otras propiedades de dichos fármacos sobre el riñón, como son:

- Disminución de presión intraglomerular.
- Aumento del flujo sanguíneo renal.
- Reducción de proteinuria.
- Inhibición de efectos no hemodinámicos de la angiotensina II (AI): proliferación,

hipertrofia, expansión de matriz extracelular, síntesis de citoquinas y factores de crecimiento.

- Inhibición de activación, proliferación y migración de macrófagos.

La combinación de IECA y ARAII (comparada con el uso de cada agente por separado) ha demostrado utilidad para disminuir la proteinuria y la velocidad de progresión a la insuficiencia renal crónica en enfermedades glomerulares con proteinuria, principalmente la nefropatía por IgA (Nakao, 2003; Russo, 2001; Woo, 2000), y actualmente es una asociación muy utilizada en el ambiente nefrológico. En el caso de la diabetes existen estudios a corto plazo que muestran mayor descenso de la proteinuria con la asociación (Jacobsen, 2003; Wade, 2004; Mogensen, 2000; Jacobsen, 2003). Sin embargo, no está demostrado a largo plazo que la eficacia para reducir el riesgo cardiovascular o mejorar la sobrevida renal de la asociación sea superior a la monoterapia (Jennings, 2007). Más aun, en un estudio multicéntrico a gran escala se ha comunicado un aumento del riesgo de insuficiencia renal (Yusuf, 2008) aunque el grupo incluía proporcionalmente pocos pacientes con diabetes y nefropatía avanzada.

Ante lo expuesto, podemos decir que actualmente no hay evidencia que avale el uso del "doble bloqueo" por sobre las dosis máximas de IECA o ARA II, por lo que no se puede recomendar su uso indiscriminado, sino más bien adaptarlo al paciente particular en riesgo de progresión de insuficiencia renal, entendiéndose por esto aquellos en que no se logre el objetivo de reducción de la proteinuria a la mitad o menos del valor basal, con dosis máximas de monoterapia con IECA o ARAII (Haynes, 2009; Berns, 2009). Si se utiliza, se debe controlar la aparición de efectos adversos (hipotensión arterial, hiperpotasiemia y deterioro del FG) cuya presencia debe alertar para suspender el tratamiento.

Vale la aclaración de que la dosis antiproteínica puede ser mayor que la dosis antihipertensiva y que para que sea efectiva, se requiere la restricción dietética de sodio y/o el uso de diuréticos, acorde con el grado de insuficiencia renal.

Profundizando el bloqueo del SRA-aldosterona y aunque no existen estudios a gran escala, se ha planteado agregar dosis bajas de espirolactona o eplerenona a los IECA/ARAII para intentar mayor reducción de la proteinuria, como bloqueo "doble o triple", con resultados positivos (Epstein, 2006; Chrysostomou, 2006; Van den Meiracker, 2006). No obstante, en el caso de considerarse su uso, deberá evaluarse el riesgo de aparición de hiperpotasiemia vs. un beneficio potencial no plenamente demostrado.

Asimismo más recientemente se ha utilizado la inhibición de la renina con aliskiren asociado a losartán en DM2 con nefropatía y se encontró una reducción adicional de la proteinuria del 20% (Parving, 2008). Si bien son resultados preliminares, se estima que la inhibición de la renina pueda tener también efectos renoprotectores aditivos a los del bloqueo del receptor de AII.

Otros fármacos que han mostrado algún efecto en la reducción de la proteinuria en la diabetes, aunque no se utilizan con ese fin, son:

- *Agonistas de receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR)*: como la pioglitazona, rosiglitazona y fenofibrato, tendrían además efectos beneficiosos en la reducción de inflamación, proliferación mesangial y fibrosis (Sarafidis, 2006; Zellechower, 2009).
- *Pentoxifilina*: agente inhibidor de la fosfodiesterasa, utilizado en la arteriopatía periférica, con efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antifibróticos (Navarro, 2005; Agost Carreño, 2008).
- *Sulodexida*: es un glucosaminoglicano constituido el 80% por heparan sulfato y el 20% por dermatan sulfato, que corregiría defectos metabólicos en la síntesis de matriz y membrana basal y en la función de la célula endotelial, por un mecanismo de acción aún no dilucidado (Gambaro, 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Agost Carreño C, Gadea M, González C, Carrizo G. Efecto de la pentoxifilina sobre la proteinuria de rango nefrótico en glomerulopatías y nefropatía crónica del injerto. Resultados a los seis meses de tratamiento. Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante 2008; 28(1): 9-12.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004 Nov 4; 351(19):1952-61.
- Berns JS. Is Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Combination Therapy Better Than Monotherapy and Safe in Patients With CKD? American Journal of Kidney Diseases 2009; 53(2):192-196.
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994 Jan 6; 330(1):15-8.
- Brenner B, Cooper M, deZeeuw D y cols. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861-9.
- Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. Kidney Int Suppl 2005; 99:S87-93.
- Chen S, Cohen MP, Lautenslager GT, Shearman CW, Ziyadeh FN. Glycated albumin stimulates TGF-beta 1 production and protein kinase C activity in glomerular endothelial cells. Kidney Int 2001 Feb; 59(2):673-81.
- Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-Blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone Receptor antagonist Spironolactone in Patients who have persistent proteinuria and are on long term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy with or without an angiotensin II receptor blocker. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:256-262.
- Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. Am J Kidney Dis 2007 Nov; 50(5):721-32.
- Cusumano A. Fisiopatología de la hipertrofia glomerular en la nefropatía diabética. Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante 2005; 25(3):117-122.
- DCCT. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 Sep 30; 329(14):977-86.
- Epstein M, William G, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenona reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 21:940-951.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA 2005 Oct 12; 294(14):1782-7.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER y cols. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339:69-75.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Kidney Int 2003 Jan; 63(1):225-32.

- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-9.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen Steno trial. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348(5):383-9.
- Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pontuch P, Hertlova M, Olsovsky J, Manitius J, Fedele D, Czekalski S, Perusikova J, Skrha J, Taton J, Grzeszczak W, Crepaldi G. Oral Sulodexide Reduces Albuminuria in Microalbuminuric and Macroalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients: The Di.N.A.S. Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 3:1615-1625.
- Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987 Mar 5; 316(10):599-606.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, and Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1989; 4(10):859-863.
- Haynes R, Mason P, Rahimi K, Landray M. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3602-3607.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L y cols. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60:277-83.
- Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Kaneshiro Y, Itoh H. Renin, prorenin and the kidney: a new chapter in an old saga. *J Nephrol* 2009; 22:306-31.
- Jacobsen P, Andersen S, Jensen B, Parving HH. Additive Effect of ACE Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockade in Type I Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:992-999.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K y cols. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63:1874-80.
- Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic Viewpoint. *Kidney International* 2008; 74:22-36.
- Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2007; 24:486-493.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Suppl 2):S17.
- Lewis E, Hunsicker L, Clarke W y cols. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991 Sep 19; 325(12):836-42.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts R, Cooper M. Randomised controlled trial of dual blockade of reninangiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and noninsulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-4.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Jan 11; 361(9352):117-24.
- Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive Antiproteinuric Effect of Pentoxifylline in Patients with Type 2 Diabetes under Angiotensin II Receptor Blockade: A Short-Term, Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul; 16(7):2119-26.
- Nishiyama A, Seth DM, and Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. *JASN* 2002; 13:2207-2212.
- Olson JL, Laszik ZG. *Diabetic Nephropathy. Heptinstall's Pathology of the Kidney (6ª edición)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
- Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990 Sep; 39(9):1116-24.
- Parving H, Mauer M, Ritz E. *Diabetic Nephropathy. En: Brenner and Rector's (eds.). The Kidney (8ª edición), Capítulo 36*. Philadelphia: Saunders. 2007.
- Parving H, Persson F, Lewis J, Lewis E, Hollenberg N, for the AVOID Study Investigators. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 58:2433-46.
- Parving HH, Hommel E, Jensen BR y cols. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60:228-34.
- Ravid M, Brosh D, Levi Z y cols. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:982-8.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346:1145-51.
- Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, and Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:795-808.
- Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta M. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38:1.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006; 70:1223-33.

- Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effect on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24:2285-2292.
- Vlassara HSO. Protein glycation in the kidney: role in diabetes and aging. *Kidney Int* 1996 Jun; 49(6):1795-804.
- Wade VL, Gleason BL. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8):1278-82.
- Wang TT, Wu XH, Zhang SL, and Chan JS. Effect of glucose on the expression of the angiotensinogen gene in opossum kidney cells. *Kidney Int* 1998; 53:312-319.
- Woo K, Lau YK, Wong KS, Chen Chiang G. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000; 58:2485-2491.
- Woredekal Y, Friedman E. Clinical aspects of diabetic nephropathy. En: Schrier RW (ed.) *Diseases of the Kidney & Urinary Tract* (8ª edición), capítulo 73. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J y cols (ONTARGET Investigators). Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
- Zelechower H, Elbert A. PPARs-receptores activados por proliferadores peroxisomales. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2009; 29(2):74-83.

DIAGNÓSTICO DE OTRAS ENFERMEDADES RENALES EN EL PACIENTE CON DIABETES. GUÍA SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL

Dres. Gustavo Greloni, Federico Varela

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal no diabética (ERND) en el paciente con diabetes mellitus (DM) se demuestra fehacientemente a través del análisis histológico renal.

Si bien el diagnóstico de ERND comprende diversas entidades anatomopatológicas observables en estudios de autopsias y biopsias renales, la gran mayoría de los investigadores han enfocado sus observaciones hacia algunas glomerulopatías. Una excepción podría ser las descripciones de hallazgos vinculables a nefroangiosclerosis (ver luego), que, por constituir

primariamente una afectación vascular, puede incluir o no compromiso glomerular secundario.

Los estudios de autopsias en pacientes con diabetes demostraron una ínfima frecuencia de ERND (Waldherr R, 1992).

Se ha sugerido entonces que en la práctica clínica la gran mayoría de pacientes diabéticos con anormalidades bioquímicas urinarias no requerirían una biopsia renal para diagnóstico, ya que regularmente se demostraría la presencia de una nefropatía por diabetes (ND).

Sin embargo, no siempre resulta así en los estudios de biopsia renal.

En éstos, debería diferenciarse entre aquellos dirigidos al estudio de los trastornos anatomopatológicos en pacientes con diabetes (donde la ERND constituiría un hallazgo), y los realizados en pacientes con diabetes donde la causa de la biopsia renal permitió presumir una ERND (y que por esa razón se llevó a cabo).

En los primeros, su frecuencia representaría una visión más cercana a la real dimensión de esta entidad. En nuestro país, un análisis efectuado retrospectivamente en 123 pacientes con diabetes estudiados con biopsia renal demostró el 8% de glomerulopatías primarias (Amoah E, 1988).

Los otros estudios de biopsia renal (mayoritariamente retrospectivos) han intentado identificar los hallazgos clínicos de ERND (fundamentalmente glomerular) en pacientes con diabetes y determinar su prevalencia (Nadal MA, 1984).

En consecuencia, las cifras reportadas resultan variables y dependen de la distinta prevalencia de enfermedad glomerular en los registros de los centros que las publican, determinada a su vez por las diferencias genéticas entre poblaciones, por sus diversidades geográficas y por los distintos criterios de realización de biopsia renal de cada centro. Este factor se ha revelado especialmente importante en un estudio reciente donde, de acuerdo con los diferentes criterios de biopsia renal, en 393 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) se demostró una significativa diferencia entre la prevalencia de ND y ERND (Mazzucco G, 2002).

Respecto de los distintos tipos de ERND, si bien prácticamente todas las enfermedades glomerulares han sido reportadas en pacientes con

diabetes, su frecuencia se modifica de acuerdo con el centro de referencia. En aquellas publicaciones de biopsias en pacientes con diabetes de países de Europa y del este asiático, se observa una mayor frecuencia de nefropatía por Ig A (Gambara V, 1993; Orfila C, 1998; Mak SK, 1997; Wong TY, 2002; Pham TT, 2007). La glomerulopatía membranosa también resulta frecuente en estudios de Europa y EE. UU. (Venkateswara K, 1980; Ditscherlein G, 1985; Castellano I, 2002). En publicaciones más recientes de países en vías de desarrollo, las nefropatías túbulo-intersticiales y las glomerulopatías proliferativas (fundamentalmente con patrón membranoproliferativo) resultan más prevalentes, probablemente por su relación con infecciones (Prakash J, 2007; Hashim Al-Saedi AJ, 2009).

Esta relación con las glomerulopatías más prevalentes de cada región se verifica también en nuestro país, donde del análisis de 2890 pacientes del Registro Argentino de Biopsias Renales, se desprende que se realizó una biopsia renal a 77 pacientes con diabetes (el 2,6% del total) y se demostró una ERND en el 48% (37 casos) de esos pacientes.

De igual forma a lo observado en el análisis completo del registro, la esclerosis focal y segmentaria resultó ser la enfermedad glomerular más prevalente entre los pacientes con diabetes (Registro Nacional de Glomerulopatía, 2009).

Pocos estudios han comparado la diferente frecuencia de ERND entre pacientes con DM1 y DM2. Un análisis retrospectivo en 109 diabéticos efectuado para determinar factores que identifican enfermedad renal no diabética demostró que el 12% de los diabéticos tipo 1 y el 28% de diabéticos tipo 2 presentaban otra enfermedad renal asociada o no a una nefropatía por diabetes (Nadal MA, 1984).

Si la predisposición a desarrollar una ERND está vinculada patogénicamente a una mayor exposición de antígenos que gatillarían una respuesta autoinmune o si su coexistencia es sólo accidental, permanece aún por dilucidarse.

Analizaremos a continuación aquellas situaciones que pueden sugerir la existencia de una enfermedad renal distinta a la glomerulopatía por diabetes en estos pacientes.

PREDICTORES DE ENFERMEDAD RENAL NO DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES

1. La **ausencia de retinopatía por diabetes** en pacientes con DM1 con anormalidades urinarias debe hacer pensar en otra enfermedad renal ya que existe una elevada concordancia (90%) entre oftalmopatía y enfermedad renal (Parving HH, 1988). Para pacientes con DM2, la asociación no es tan estrecha (60% aproximadamente) por lo que la ausencia de retinopatía no excluiría la probabilidad de que la nefropatía fuera por diabetes (Izzedine H, 2001).
2. El **tiempo de duración de la diabetes** al momento de hallarse la proteinuria es otro elemento de gran valor ya que menos del 5% de los diabéticos desarrollan proteinuria "dipstick" (+) en los primeros 10 años de enfermedad. Naturalmente ésta resulta de mayor valor en los pacientes con DM1 en los que el inicio de la enfermedad resulta evidente. Un comienzo súbito de una nefropatía es siempre un indicio en contra de una ND, ya que ésta suele desarrollarse con elevaciones progresivas de la excreción de albúmina y más tardíamente de la creatinina plasmática. La aparición de signos o síntomas de compromiso sistémico debe también alertar sobre la existencia de una ERND (KDOQI, 2007).
3. El tercer predictor más utilizado es la **presencia de hematuria**. Trabajos preliminares sugirieron que la microhematuria en la DM1 es un hallazgo poco común y que su presencia sugeriría la existencia de una glomerulopatía no diabética (Hommel E, 1987). Estudios más recientes, sin embargo, no lograron demostrar que la microhematuria sea infrecuente en pacientes con DM1 portadores de nefropatía por diabetes (Ellis EN, 1993; Waz WR, 1995). En un estudio, los predictores clásicamente empleados en pacientes con DM1 no resultaron de utilidad para pesquisar otra enfermedad renal no diabética en pacientes con DM2 (Serra A, 2002). Como referimos previamente, es factible

también el hallazgo de nefroangiosclerosis en estudios de biopsia renal (Mazzucco G, 2002; Gambará V, 1993; Ritz E, 1996). En la práctica clínica, la distinción entre esta entidad y la ND suele no aportar utilidad en cuanto a la modificación de las pautas terapéuticas habituales. Una pista que suele orientar en favor de la primera es el mayor compromiso de la función renal asociado a un menor ascenso de la proteinuria. El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina puede incluso potenciar aún más una asimetría; en esta circunstancia, se debe considerar que frente a una caída del filtrado glomerular muy pronunciada, se deberá descartar una estenosis de las arterias renales (Myers DI, 2003).

RECOMENDACIONES

En los pacientes con DM1, la presencia de anomalías urinarias (proteinuria y/o hematuria) caracterizada por dismorfismo eritrocitario o la presencia de cilindros hemáticos, en ausencia de retinopatía por diabetes, justifica la realización de una biopsia renal para descartar la existencia de una nefropatía de causa no diabética. La temprana aparición de proteinuria en la evolución de la diabetes refuerza este criterio. En los pacientes con DM2 estos predictores no son tan concluyentes y la indicación de una biopsia renal deberá adecuarse a la situación clínica de cada paciente.

Se sugiere efectuar siempre la derivación al nefrólogo ante la aparición de anomalías en los análisis de orina de pacientes diabéticos para la detección de otras nefropatías que podrían requerir un tratamiento y seguimiento diferente al utilizado habitualmente en portadores de ND.

BIBLIOGRAFÍA

- Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD y cols. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 1988; 8(3):204-11.
- Castellano I, Covarsí A, Novillo R, Gómez-Martino JR, Ferrando L. Renal histological lesions in patients with type II diabetes mellitus. *Nefrología* 2002; 22(2):162-9 (Review Spanish).
- Ditscherlein G. Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. *Hypertension* 1985 Nov-Dec; 7(II):29-32.
- Ellis EN, Pysker TJ. Renal disease in adolescents with Type I diabetes mellitus: A report of the South West Pediatric Nephrology Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993 Dec; 22(6):783-90.
- Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993 Feb; 3(8):1458-66.
- Hashim Al-Saedi AJ. Pathology of nondiabetic glomerular disease among adult Iraqi patients from a single center. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009 Sep; 20(5):858-61.
- Hommel E, Carstensen H, Skott P y cols. Prevalence and causes of microscopic hematuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with persistent proteinuria. *Diabetología* 1987 Aug; 30(8):627-30.
- Izzedine H, Fongoro S, Pajot O y cols. Retinopathy, hematuria and diabetic nephropathy. *Nephron* 2001 Aug; 88(4):382-3.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:Suppl 2.
- Mak SK, Gwi E, Chan KW y cols. Clinical predictors of nondiabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Dec; 12(12):2588-91.
- Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, Monga G. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002 Apr; 39(4):713-20.
- Myers DI, Poole LJ, Imam K, Scheel PJ, Eustace JA. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003 Feb; 41(2):351-9.
- Nadal MA y cols. Abstract del V Congreso Argentino de Nefrología, Villa Giardino, Córdoba, 1984.
- Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Pipy B, Suc JM. IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron* 1998; 79(3):279-87.
- Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetic with nephropathy. *BMJ* 1988 Oct 29; 297(6656):1086-91.
- Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu IL, Kumar VA. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27(3):322-8 (Epub 2007 May 9).
- Prakash J, Lodha M, Singh SK, Vohra R, Raja R, Usha. Diabetic retinopathy is a poor predictor of type of nephropathy in proteinuric type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India* 2007 Jun; 55:412-6.
- Registro Nacional de Glomerulopatías. Consejo de Glomerulopatías (Asociación Nefrológica de Buenos Aires)/ Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares (Sociedad Argentina de Nefrología) (datos no publicados) 2009.

- Ritz E, Lippert J, Keller C. A rapid rise in the number of type-2 diabetics in kidney failure. Not just a problem of nephrologists. Dtsch Med Wochenschr 1996 Oct 11; 121(41):1247.
- Serra A, Romero R, Bayes B y cols. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002 Nov; 58(2):149.
- Venkateswara K, Crosson JT. Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients: report of three cases and review of the literature. Arch Intern Med 1980; 140(5):624-7.
- Waldherr R, Ilkenhaus C, Ritz E. How frequent is glomerulonephritis in diabetes type II? Clin Nephrol 1992 Jun; 37(6):271-3.
- Waz WR, Quattrin T, Feld LG. Hematuria in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications 1995 Jul-Sep; 9(3):194-7.
- Wong TY, Choi PC, Szeto CC y cols. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting non diabetic nephropathies. Diabetes Care 2002 May; 25(5):900-5.

V JORNADAS NACIONALES DE DIABETES

27, 28 Y 29 de octubre de 2011

San Juan

Informes: Sociedad Argentina de Diabetes. Paraguay 1307 8° 74 (1057)
Buenos Aires. Argentina

Tel/Fax: (5411) 4816-2838 / 4815-1379 - sad@diabetes.org.ar