

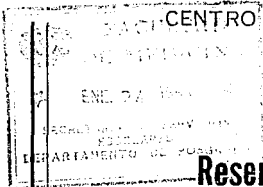
11237
153
209



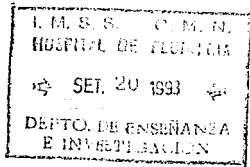
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Reserva funcional renal en niños con diabetes mellitus insulino dependiente



T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A
NESTOR LEOPOLDO SOTO PUEYO



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

Con el objeto de valorar la presencia de nefropatía diabética incipiente en niños con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), se estudió la reserva funcional renal mediante la administración de proteínas por vía bucal y medición del incremento resultante en la filtración glomerular.

Se estudió una serie de casos compuesta por 12 pacientes escolares y adolescentes con DMID bajo control metabólico aceptable ($HbA_{1c} < 14\%$), menos de 5 años de evolución del padecimiento con albuminuria negativa en tira reactiva y sin evidencia de complicaciones crónicas de la diabetes.

En condiciones estandarizadas, se llevó a cabo la medición de la filtración glomerular y el flujo plasmático renal basales y después de la administración de 1.5 g/kg de peso corporal, de proteínas por vía bucal. También se cuantificó la microalbuminuria en dos ocasiones antes y dos ocasiones después de la administración de las proteínas.

La filtración glomerular (151.2 ± 5.9 vs 147.9 ± 5.5 ml/min/1.73 m²) y el flujo plasmático renal efectivo (883.8 ± 46.1 vs 816.3 ± 37.0 ml/min/1.73 m²) no aumentaron después de la carga de proteínas, por lo que se consideró que la reserva funcional renal estaba abolida en este grupo de pacientes. La excreción urinaria de proteínas no se modificó después del procedimiento, respecto al valor basal.

La desaparición de la reserva funcional renal permite identificar la nefropatía diabética en una etapa en la que aún no están presentes otros marcadores de daño renal incipiente como la microalbuminuria y, por lo tanto, hace posible iniciar tratamiento para esta complicación en etapas más tempranas de la misma.

Palabras clave: Reserva funcional renal, hiperfiltración, nefropatía diabética, filtración glomerular, flujo plasmático renal, diabetes mellitus insulino dependiente.

Abstract

Renal functional reserve in children with insulin dependent diabetes mellitus.

To assess the presence of incipient diabetic nephropathy in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), we studied renal functional reserve (RFR), giving an oral protein load and measuring the resultant increment in glomerular filtration rate (GFR).

We studied a case series composed by 12 children between 7 and 16 years of age, with IDDM under satisfactory metabolic control ($HbA_{1c} < 14\%$), less than 5 years of evolution of the diabetes, negative dipstick proteinuria, and without evidence of chronic diabetic complications.

Under standardized conditions, GFR and renal plasma flow were measured, at basal state and after the administration of an oral protein load of 1.5 g/kg of body weight. Microalbuminuria was also measured 2 times before and 2 times after the protein load.

GFR (151.2 ± 5.9 Vs 147.9 ± 5.5 ml/min/1.73 m²), and effective renal plasma flow (883.8 ± 46.1 Vs 816.3 ± 37.0 ml/min/1.73 m²) did not increase after the oral protein load, so it was considered that RFR was abolished in this group of patients. Urinary protein excretion did not change after the procedure, with respect to basal value.

Disappearance of RFR allows to identify diabetic nephropathy in a stage in which other markers of incipient renal damage such as microalbuminuria are not still present, and therefore, permits the initiation of management at earlier stages of the complication

Key words: Renal functional reserve, hyperfiltration, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, renal plasma flow, insulin dependent diabetes mellitus.

Introducción

La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) es una alteración del metabolismo energético debida a carencia relativa o absoluta de insulina. Los criterios del *National Diabetes Group* para el diagnóstico de DMID son: cuadro clínico característico (polidipsia, poliuria polifagia y pérdida de peso) con concentración plasmática de glucosa en ayuno > 200 mg/dl.¹ Es el trastorno endocrino más frecuente en la infancia y produce importantes consecuencias sobre el desarrollo físico y emocional del paciente. Con frecuencia se presentan complicaciones, que son responsables de que la evolución sea tórpida y en muchos casos conducen a daños que pueden llevar a la muerte temprana.²

La complicación más temible es la nefropatía diabética. Se presenta en 30 a 50% de los pacientes con DMID con evolución igual o mayor a 5 años. Es difícil llevar a cabo la detección temprana de las complicaciones del paciente con DMID. La presencia de descontrol metabólico o de infecciones concomitantes hace que las complicaciones se presenten con mayor frecuencia, y por otro lado, que se dificulte aún más su detección oportuna.³

Desde el punto de vista histopatológico, la nefropatía diabética se caracteriza por glomeruloesclerosis nodular. Una de las primeras manifestaciones de la nefropatía diabética es la presencia de microalbuminuria, que se define como la excreción de albúmina en orina entre 13 y 250 µg/min, y se considera un factor pronóstico de la evolución de la complicación.⁴

En la evolución de la nefropatía diabética se reconocen cinco estadios: hiperfiltración, microalbuminuria, macroalbuminuria, azoemia y finalmente, insuficiencia renal crónica.⁴

La reserva funcional renal (RFR) es la capacidad de los riñones para incrementar la filtración glomerular en respuesta a un estímulo. Los estímulos que se usan con mayor frecuencia en estudios de la RFR son la administración de proteínas por vía bucal o la

inyección de aminoácidos por vía endovenosa. Los individuos con riñones sanos responden a estos estímulos con un incremento de la filtración glomerular de alrededor de 20%.^{5,6} La pérdida de la RFR, es decir, la ausencia de respuesta ante la aplicación del estímulo, se ha considerado como manifestación de hiperfiltración glomerular. Se piensa que la falta de respuesta se debe a que el riñón está funcionando a su máxima capacidad de filtración glomerular.⁵

Hay estudios que sugieren que el buen control metabólico puede hacer revertir la hiperfiltración glomerular en pacientes en la etapa I de la nefropatía diabética.⁷ Hay informes de que en pacientes diabéticos, la hiperfiltración y la microalbuminuria aparecen en forma simultánea,^{7,8} pero hay otros en los que se describe hiperfiltración en ausencia de microalbuminuria.^{9,10}

El estudio de la RFR puede ser de utilidad en la detección de fases tempranas de la nefropatía diabética, en las que sólo haya hiperfiltración, pero no existan otras manifestaciones que hagan evidente la presencia de alteración renal.

Este trabajo se hizo con el propósito de valorar la RFR en pacientes con DMID sin otras manifestaciones clínicas o de laboratorio de nefropatía.

Antecedentes

En el inicio del siglo, la alteración hidroelectrolítica y cetoacidótica aguda en el coma diabético se destacaba como causa frecuente de morbimortalidad, pero los adelantos en el manejo a partir del descubrimiento de la insulina, sumados a una mayor esperanza de vida, convirtieron a este trastorno en un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, renal, ocular y del sistema nervioso periférico, complicaciones crónicas que deterioran la calidad de vida e inciden en la mortalidad¹¹. La nefropatía diabética es la causa fundamental de la morbilidad y mortalidad. 40% de los pacientes diabéticos insulino dependientes desarrollan insuficiencia renal crónica después de 10 a 30 años de iniciada la enfermedad. Iniciado el proceso de deterioro funcional, la disminución de la filtración glomerular es difícil de revertir, y evoluciona en forma inexorable hasta la insuficiencia renal terminal. De los pacientes que ingresan a hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria continua o que reciben trasplante renal 30%, son diabéticos, en Estados Unidos, y 11% en Europa.¹² A pesar del tratamiento, un alto porcentaje de los pacientes muere antes de 5 años, por lo tanto es necesario intervenir en fases más tempranas, para tratar de evitar la progresión a la insuficiencia renal terminal. El conocimiento de la patogénesis de la enfermedad renal en la diabetes y los avances en la identificación de sus etapas clínicas y preclínicas han hecho posible usar diversas formas de tratamiento médico para retardar el progreso de la nefropatía.¹² Para facilitar la comprensión de los cambios iniciales que se producen en la nefropatía diabética, se mencionará en forma resumida como funciona el glomérulo en forma normal.

El glomérulo está formado por la arteriola aferente, capilares glomerulares y arteriola eferente que componen el polo vascular. Este polo contacta con el polo urinario a través de la membrana basal glomerular, células endoteliales, y células epiteliales. También contacta con las células y la matriz mesangial sin mediar entre ellos la membrana basal. Es decir, el contacto entre el endotelio capilar y el mesangio, es directo. A través del glomérulo, se lleva a cabo la formación del ultrafiltrado, desde el polo vascular hacia el mesangio. Los factores que intervienen en este proceso son: el flujo, las presiones hidrostática y oncótica en el

capilar glomerular y características estructurales de la membrana basal como superficie, tamaño de los poros y cargas eléctricas, cuya interrelación condiciona el coeficiente de ultrafiltración. El conjunto de estas fuerzas también determina la presión de filtración. Los factores mencionados influyen en el paso de pequeñas cantidades de proteínas que se filtran desde el polo vascular hacia el polo urinario en circunstancias normales. Los factores que intervienen en el paso de macromoléculas desde el polo vascular hacia el mesangio son menos conocidos, pero se sabe que son modificados por cambios metabólicos o hemodinámicos. El mesangio es un órgano que tiene receptores para gran cantidad de hormonas y sustancias vasoactivas. Su relajación y contracción parecen influir sobre el coeficiente de ultrafiltración y, de esta forma, juega un papel central en muchas enfermedades, entre ellas, la diabetes mellitus. También es capaz de sintetizar sustancias vasoactivas y factores de crecimiento. En las primeras etapas, el riñón diabético presenta hipertrofia, hiperfiltración y microalbuminuria intermitente, durante episodios de mal control metabólico o de ejercicio físico intenso.¹³

El aumento del tamaño de los riñones antecede a los cambios hemodinámicos y es más difícil de revertir, aun con la administración de insulina. Según algunos autores, este crecimiento puede deberse a alteraciones en los factores del crecimiento. Existen trabajos que demuestran que la hipertrofia es un factor decisivo en el desarrollo de glomeruloesclerosis.^{14,15}

En la etapa precoz, el filtrado glomerular puede aumentar hasta 40% y el flujo plasmático renal hasta 18% y aparece la microalbuminuria patológica mayor de 20 mg/día. Se ha demostrado que la primera anomalía hemodinámica es un aumento en la presión intraglomerular debido a reducción de las resistencias arteriolas aferente y eferente con predominio de la primera. En consecuencia la vasodilatación que se produce aumenta el flujo plasmático renal y la presión intraglomerular, lo que se traduce en un aumento de la filtración glomerular.¹⁴

Entre los diferentes factores que pueden intervenir en la génesis de las alteraciones renales en la diabetes mellitus destacan los factores genéticos, metabólicos-hormonales y hemodinámicos.

Factores genéticos. Las complicaciones que se presentan en la diabetes mellitus se han atribuido a alteraciones en la composición de los glucosaminoglucanos, por la presencia de enzimas del grupo de las desacetilasas, que modifican la cantidad de heparán sulfato en la membrana basal capilar glomerular. Otros autores han identificado mayor predisposición a la nefropatía diabética en pacientes con marcadores genéticos de hipertensión arterial.^{16,17}

Factores metabólicos-hormonales. La vasodilatación con aumento del flujo y la presión intraglomerular puede deberse a alteraciones metabólicas como la hiperglucemia que, a su vez, puede ser secundaria a disminución de la actividad insulínica. La menor acción de la insulina puede alterar el ingreso de calcio a algunas células, entre ellas las de los vasos renales y alterar su funcionamiento. La hiperglucemia parece influir también a través de otros mecanismos. Uno de ellos es la alteración del balance glomerular secundaria a la vasodilatación mencionada.¹⁸ Sin embargo, al inyectar glucosa para producir concentraciones de glucemia semejantes a las presentes en la diabetes mellitus, el filtrado glomerular no aumenta más de 6 a 15%, cifras mucho menores que las alcanzadas en el transcurso de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de otros factores, además de la hiperglucemia en el desarrollo de estas alteraciones.¹⁸

La hiperglucemia puede causar daño renal mediante activación de la vía de los polioles, acumulación de sorbitol, disminución del mioinositol o alteración de la Na,K-ATPasa, como ocurre en otras complicaciones como la retinopatía y la neuropatía.¹⁹

Las modificaciones funcionales y estructurales renales también se han atribuido a factores hormonales como glucagon y hormona de crecimiento, entre otros. Ambos están aumentados en diabéticos descompensados. Se ha constatado que el glucagon eleva la filtración glomerular y el flujo plasmático renal, pero las concentraciones probadas nunca se alcanzan en el enfermo diabético. También se ha puesto en duda que la hormona de crecimiento sea un factor importante para la nefropatía diabética.²⁰

La mayoría de los enfermos diabéticos presentan aumento del volumen extracelular, que podría ser la causa de alteraciones glomerulares mediadas por la hormona natriurética auricular. Dicha hormona produce cambios funcionales muy parecidos a los observados en la nefropatía diabética incipiente.²¹

Factores hemodinámicos. En los últimos años se ha dado especial importancia a la alteración en los niveles circulantes de distintas sustancias vasoactivas y a la respuesta vascular inapropiada a las mismas que se observan en la diabetes mellitus. En ratas diabéticas se halló hialinización del aparato yuxtaglomerular con alteración en la secreción de renina. La expansión del volumen extracelular también podría ser causante de la disminución de la renina plasmática. Existe alteración en la respuesta de renina y aldosterona a diferentes estímulos y hay también alteración en la síntesis y conversión de prorenina a renina con aumento de la forma inactiva. Además, se han demostrado alteraciones en el número de receptores glomerulares para angiotensina II, y anomalías en su unión.²²

El sistema de prostaglandinas también se encuentra alterado. Se ha demostrado aumento en la síntesis de prostaglandinas en el glomérulo de ratas diabéticas. El efecto de la hiperglucemia sobre la hemodinamia renal se atribuye a las prostaglandinas, ya que los inhibidores de las prostaglandinas disminuyen la hiperfiltración. En el riñón normal, existe correlación entre el sistema renina-angiotensina y el sistema de prostaglandinas y ambos influyen sobre las células mesangiales, la membrana glomerular y la hemodinamia renal.^{23,24}

Lo anterior permite especular que el desequilibrio entre los sistemas, vasodilatador y vasoconstrictor, a favor del primero, produce el aumento del flujo y de la presión intraglomerular en la primera etapa de la nefropatía diabética. Al considerar las diferentes sustancias vasoactivas que influyen sobre el riñón en la diabetes mellitus, no se deben omitir las respuestas alteradas a noradrenalina, tromboxanos y calicreínas, que no juegan un papel central pero pueden influir sobre los trastornos hemodinámicos.²⁵

El paso de macromoléculas del capilar glomerular al espacio urinario está influido por la estructura, tamaño y carga de las mismas, las sustancias cargadas negativamente se filtran con mayor dificultad. Otras determinantes de la filtración de macromoléculas son las fuerzas hemodinámicas que operan en el glomérulo (flujo y presión entre otras). Por la interrelación de estas fuerzas, se produce el ultrafiltrado que es carente de proteínas.²⁵

La alteración de estas variables en forma precoz en la diabetes permite el paso de mayor cantidad de macromoléculas, que al ser persistente constituye una señal precoz de nefropatía diabética.⁴

La microalbuminuria intermitente puede explicarse por las alteraciones hemodinámicas, de aquí su rápida reversibilidad con un buen control metabólico. Cuando la microalbuminuria se hace estable comienzan a notarse alteraciones estructurales claras en la membrana basal y expansión mesangial, que es el cambio estructural más importante en el desarrollo de la nefropatía diabética. Estas alteraciones producen pérdida de la selectividad de la membrana, y hacen mayor la alteración del paso de macromoléculas hacia el polo urinario con aumento de la lesión del mismo.²⁶

Material y métodos

De un total de 140 pacientes con DMID atendidos en el departamento clínico de endocrinología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se seleccionaron 12 porque tenían control metabólico aceptable, con hemoglobina glicada (HbA_{1c}) menor de 14%, no presentaron enfermedades agregadas o intercurrentes por lo menos 2 semanas antes del estudio y no tenían datos clínicos o de laboratorio de complicaciones de la diabetes, en especial de nefropatía. Diez fueron del sexo femenino, y dos del masculino, entre 7 y 16 años de edad, con tiempo de evolución del padecimiento entre 1 año 3 meses y 4 años 8 meses (Cuadro 1).

A todos los pacientes participantes y a sus padres se les explicó la naturaleza del proyecto y los procedimientos que se efectuarían y se obtuvo su consentimiento voluntario, por escrito para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación del Hospital.

Los pacientes fueron hospitalizados durante una mañana para la realización de los estudios. Se canalizaron 2 venas antecubitales, una de cada lado, con catéteres de polietileno No. 20 y se les instiló solución salina y heparina al 1:10,000 para conservarlos permeables. Uno de los catéteres se usó para la administración de los radiofármacos y el otro para la toma de muestras. Durante todo el estudio se administró agua por vía bucal a razón de 15 ml/kg/h, para asegurar una diuresis adecuada. El tiempo 0 fue a las 10:00 de la mañana en todos los casos. Se administró a cada paciente 80 μ Ci de ortoyodhipurato de sodio marcado con ^{131}I (Mallinckrodt, Saint Louis, MO) y 40 μ Ci de yodotalamato de sodio marcado con ^{125}I (Amersham, Chicago, IL), por vía endovenosa, en volumen de 0.4 y 0.5 ml respectivamente. Se tomaron muestras de sangre de 2 ml a los 8, 18, 90 y 140 minutos. Inmediatamente después de la última toma de muestra se administró una carga de proteínas de 1.5 g/kg de peso corporal, consistente en una hamburguesa de carne de res y leche adicionada con caseinato de calcio. La ingestión de estos alimentos se llevó a cabo en un periodo de 20 minutos. A los 245 minutos se tomó una nueva muestra de sangre para

valorar la radioactividad residual. A los 250 minutos se administraron nuevamente los radiofármacos a la misma dosis que en el tiempo 0. Se tomaron muestras de sangre a los 258, 268, 340 y 390 minutos. Se hicieron dos recolecciones de orina de 60 minutos cada una antes de la carga de proteínas y 2 más de igual duración después de la misma. Se tomó una alícuota de 4 ml para la cuantificación de microalbuminuria y se registró el volumen de cada recolección.

La cuantificación de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal total efectivo se llevó a cabo con el método de inyección única. Para cuantificar la filtración glomerular basal se usaron las muestras de los minutos 90 y 140 y en el periodo poscarga las de los minutos 340 y 390. Para medir el flujo plasmático total renal efectivo basal se consideraron las muestras de los minutos 8 y 18 y en el periodo poscarga las de los minutos 258 y 268.

La radioactividad de las muestras de plasma y de las soluciones control se midió en un contador de pozo, las de hipurato el mismo día y las de talamato una semana después de la toma de la muestra. Las cuentas por minuto fueron siempre superiores a 10,000.

Se usó la siguiente fórmula:

$$FPRE = VD \times K$$

en la que

VD = volumen de distribución aparente, extrapolado al tiempo 0 calculado con la fórmula:

$$\frac{\text{cpm totales de la solución control}}{\text{valor de y cuando } x = 0}$$

K = valor de la pendiente calculada a partir de las parejas x-y [x = tiempo; y = cpm de la muestra].

Los valores se expresaron en ml/min y se corrigieron a una superficie corporal de 1.73 m². 27,28

La microalbuminuria se cuantificó con un estuche comercial de radioinmunoanálisis con técnica de doble anticuerpo, de *Diagnostic Products Corporation* (Los Angeles CA). El resultado se expresó en $\mu\text{g}/\text{min}$.

Las diferencias de flujo plasmático renal y filtración glomerular entre los periodos precarga y poscarga se analizaron con la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon. Las diferencias de microalbuminuria pre y poscarga se valoraron con análisis de varianza no paramétrico de Friedman. Los valores de p menores de 0.05 se consideraron significativos.²⁹

Resultados

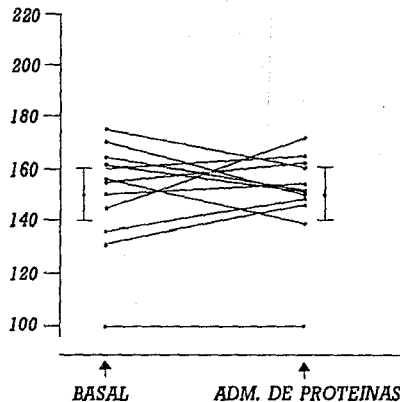
Los valores de filtración glomerular y flujo plasmático renal total efectivo se muestran en la figura 1. No se demostraron diferencias entre la filtración glomerular precarga (151.17 ± 5.92 ml/min) y poscarga (147.97 ± 5.48 ml/min). Tampoco hubo diferencia entre el FPTRE basal (883.8 ± 46.09 ml/min) y poscarga (816.33 ± 37.04 ml/min); ni entre la fracción de filtración antes (17.75%) y después de la administración de proteínas (17.85%).

La microalbuminuria mostró tendencia a disminuir después de la carga de proteínas. Los valores basales fueron 23.06 ± 8.33 μ g/min y 18.49 ± 6.17 μ g/min, y después de la administración de 9.25 ± 4.48 μ g/min y 7.75 ± 3.33 μ g/min. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cinco de los pacientes tuvieron microalbuminuria por arriba del límite superior de la normalidad (15 μ g/min), en tanto que los otros 7 se clasificaron como normales en este aspecto. Al analizar la respuesta de filtración glomerular y flujo plasmático renal total efectivo a la carga de proteínas, no se descubrieron diferencias entre los dos subgrupos.

Todos los pacientes tuvieron HbA_{1c} inferior a 14%. La media fue de 12% y los límites entre 9 y 13.5%.

16

FG
mL/min/1.73m²



FPRE
mL/min/1.73m²

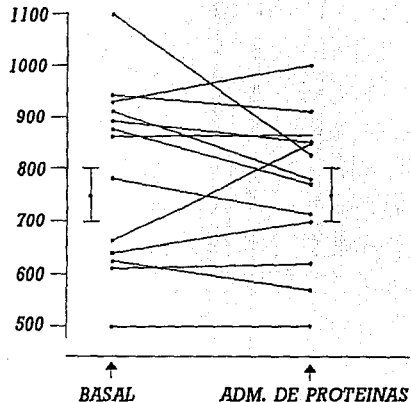


Figura 1. Reserva funcional renal en 12 pacientes con DMID. En el p nel de la izquierda se muestra la filtración glomerular (FG) y en el p nel derecho, el flujo plasmático renal efectivo (FPRE) en estado basal y después de la administración de 1.5 g/kg de peso corporal de proteínas por vía bucal. No se observan cambios en ninguno de los dos parámetros después de la administración de proteínas. Los valores mostrados corresponden a media \pm error estándar de la media.

Cuadro 1.**Características de los 12 niños con diabetes mellitus insulino dependiente.**

Paciente #	sexo	edad (años)	evolución (años)	HbA1c (%)	µalb. (µg/min)
1	M	16.0	1.2	13	1.2
2	F	11.3	1.6	12	1.4
3	F	15.9	4.8	9	1.8
4	F	10.6	3.0	12	5.0
5	F	12.3	2.2	11	0.5
6	F	7.8	1.3	12	4.5
7	M	9.7	2.3	13	40.8
8	F	13.0	3.0	13	37.7
9	F	13.6	2.0	13	94.5
10	F	10.8	1.1	11	32.5
11	F	13.7	4.0	12	8.3
12	F	15.0	2.7	13	48.5

Discusión

Mogensén dividió la evolución clínica de la nefropatía diabética en 5 etapas cuyas características principales son las siguientes: la *etapa I* está presente al momento de diagnosticar la DMID y se caracteriza por hiperfuncionamiento e hipertrofia glomerular. En la *etapa II*, también conocida como "silenciosa", hay desarrollo de lesiones renales, predominantemente en el glomérulo, pero la excreción de albúmina aún es normal. La *etapa III*, también se conoce como "nefropatía diabética incipiente", se caracteriza por microalbuminuria y conlleva un alto riesgo de evolucionar a nefropatía diabética evidente. La *etapa IV*, nefropatía diabética evidente o clínica, se caracteriza por proteinuria, hipertensión, edema y reducción de la filtración glomerular. La *etapa V* corresponde a insuficiencia renal terminal con uremia.¹¹⁻¹³

La etapa III es la primera que el clínico puede reconocer con relativa facilidad, mediante el uso de métodos de laboratorio que identifican pequeñas cantidades de albúmina en la orina. Se acepta que esta etapa de nefropatía diabética incipiente no se alcanza sino hasta después de 10 a 15 años de evolución de la DMID.¹³ La etapa II puede identificarse mediante estudios cruentos, como la biopsia renal, o mediante estudios funcionales para detectar la hiperfiltración glomerular.

En fecha relativamente reciente se propuso que la hiperfiltración glomerular puede ser un mecanismo patogénico de suma importancia en el desarrollo de la nefropatía diabética.³⁰ Por otro lado, la medición de la filtración glomerular basal, puede no ser suficiente para identificar la hiperfiltración glomerular, ya que en casos en que la población de nefronas esté disminuida, la filtración glomerular del riñón entero puede estar normal o incluso disminuida, aunque las nefronas individuales estén hiperfiltrando.¹⁵ Para el clínico puede ser de gran importancia identificar la etapa II (silenciosa) lo más tempranamente posible, porque la hiperfiltración puede considerarse como un predictor de la nefropatía diabética ya que se ha visto que los pacientes con hiperfiltración suelen evolucionar a nefropatía diabética evidente antes que los pacientes sin hiperfiltración, y lo que puede ser aún más importante, porque se han identificado métodos que permiten reducir la

hiperfiltración y evitar, o por lo menos hacer más lenta, la progresión de las lesiones renales.³ Por lo anterior, es importante contar con métodos que permitan identificar la hiperfiltración en estos casos. Un método que se ha usado con este propósito es la valoración de la reserva funcional renal. El método se basa en la conocida respuesta renal de aumentar el filtrado glomerular como respuesta a ciertos estímulos entre los que se encuentra la ingestión aguda de proteínas. Se sabe que los riñones sanos incrementan el filtrado glomerular alrededor de 20% después de la ingestión proteínica, y las respuestas en las que no hay incremento de la filtración glomerular, o bien, el aumento es menor a 20%, se consideran como pérdida de la reserva funcional renal, y ésto se interpreta como un estado de hiperfiltración, ya que se considera que las nefronas individuales están filtrando a su máxima capacidad y, por tanto, no pueden presentarse incrementos ulteriores en este parámetro, a pesar del estímulo de la ingestión de proteínas.^{5,6}

El presente estudio es una serie de casos. A pesar de que no se incluyó un grupo de comparación, está ampliamente aceptado que los individuos normales responden al estímulo de la administración de proteínas con un aumento en la filtración glomerular (referencias).

De los 12 pacientes incluidos en este estudio, 7 se clasificaron en etapa II (microalbuminuria basal $\leq 5 \mu\text{g}/\text{min}$) y los restantes 5 en etapa III (microalbuminuria basal $> 30 \mu\text{g}/\text{min}$). No se encontraron diferencias en filtración glomerular basal ni en reserva funcional renal entre los dos subgrupos.

La mayoría de los pacientes del grupo estudiado, tenía hiperfiltración, que pudo identificarse con la medición basal de la filtración glomerular, superior a $120 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ en 11 de 12. Sin embargo, el caso restante, presentó una filtración glomerular basal de $99.83 \text{ ml}/\text{min}$ que no se hubiera clasificado como hiperfiltración de no ser porque su reserva funcional renal estaba abolida. En este paciente, la filtración glomerular fue de $99.85 \text{ ml}/\text{min}$, en respuesta a la administración de proteínas. Sólo uno de los pacientes aumentó la filtración glomerular después de la carga de proteínas en más de 20% (de 144.6 a $172.5 \text{ ml}/\text{min}$), pero el valor basal estaba claramente por arriba del límite superior de la normalidad para este parámetro.

Es importante resaltar el hecho de que después de la ingestión aguda de proteínas, no aumentó la microalbuminuria. De hecho, se observó una tendencia a la disminución, aunque por la dispersión de los valores, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En conclusión, los resultados obtenidos indican que con la medición de la reserva funcional renal, puede identificarse a los pacientes con nefropatía diabética en forma más temprana que con otros métodos disponibles. Esto puede ser de importancia práctica, ya que en la actualidad se dispone de métodos farmacológicos o dietéticos^{31,32} que permiten reducir la hiperfiltración. Los pacientes pudieran beneficiarse si el manejo se inicia en forma temprana, en cuanto se descubren las primeras manifestaciones de la complicación.

Referencias

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
2. Dahlquist G, Apeira A, Broberger Q, Persson B, Wilton P. Renal function in relation to metabolic control in children with diabetes of different duration. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 903-909.
3. Castiglioni A, Savazzi G. Physiopathology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron* 1988;50:151-163.
4. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-679.
5. Bosch JP, Saccaggi A, Laver A, Ronco C, Belledone M, Glabman S. Renal functional reserve in humans, effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983;75: 943-950.
6. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Laver A. Renal hemodynamic changes in humans, response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986;81:809-815.
7. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991;119:178-182.
8. Viberti GC, Pickup JC, Jarret RJ, Keen H. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta 2 microglobulin in insulin-dependent diabetes. *New Engl Med* 1979;300:638-641.
9. Parving HH, Smidt UM, Frilsberg B., Bonnevie-Nielsen V, Andersen AR. A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981;20:457-461.
10. Zuccala A, Gaggi R, Zucchelli A, Zucchelli P. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol* 1989;32:229-234.
11. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1990;39:761-767.
12. Tuttle KR, Stein JH, DeFronzo RA. The natural history of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1990;10:184-193.
13. Mogensen CE. Prevention and treatment of renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990;10:260-273.
14. Bank N. Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 1991;40:792-820.

15. Harvey JN, Jaffa AA. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 1990;39:299-310.
16. Deckert T, Horowitz IM, Kofoed-Enevoldsen A y col. Possible genetic defect in regulation of glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1991;40:764-769.
17. Krolewsky AS, Warram JH, Laffel LM. Genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *Adv Nephrol* 1991;4:180-191.
18. Noth RH, Krolewski AS, Kaysen GA, Meyer TW, Schambelan M. Diabetic nephropathy: hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med* 1989; 110:795-813.
19. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
20. Viberti GC. The pathogenesis of nephropathy, an update. *Diabetes* 1991;11:1-8.
21. Reddi AS; Camerini-Davalos RA. Diabetic nephropathy. An update. *Arch-Intern-Med* 1990 ; 50:31-43
22. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 1986;80:443-453.
23. Chang WP, Dimitriadis E, Allen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:225-31.
24. Barnett R, Scharschmidt L, Ko YH, Schlondorff D. Comparison of glomerular and mesangial prostaglandin synthesis and glomerular contraction in two rat models of diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36:1468-75.
25. Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 months of aldose reductase inhibition. *Diabetes* 1991;40:527-31.
26. Rull RJ. Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas. México: Interamericana, 1992:241.
27. Cohen ML, Smith FG, Mindell RS, Vernier RL. A simple reliable method of measuring glomerular filtration rate using single, low dose sodium iothalamate ¹³¹I. *Pediatrics* 1969;43:407-412.
28. Cohen ML, Patel JK, Baxter DL. External monitoring and plasma disappearance for the determination of renal function: comparison of effective renal plasma flow and glomerular filtration rate. *Pediatrics* 1971;48:377-383.
29. Siegel S, Estadística no paramétrica. 3ra ed. Mexico: Trillas, 1990: 99-145.

30. Hostteter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int* 1981;19:410-415.

31. Andersen AR, Sandhal-Christiansen J, Andersen JK, Kreiner S, Døckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.

32. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJG. Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979;17:71-76.