

11237
51
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

FACULTAD
DE MEDICINA
★ MAR. 4 1995
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
JRLS

**MICROALBUMINURIA COMO MANIFESTACION
TEMPRANA DE NEFROPATIA DIABETICA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
P E D I A T R A
P R E S E N T A :
PATRICIA ELENA GOMEZ GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. NINEL COYOTE M.A.
ENDOCRINOLOGIA.



MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

A MI FAMILIA. POR SU APOYO INCONDICIONAL Y EL CONSTANTE RESPALDO, INCULCANDO SIEMPRE ENTUSIASMO Y FORTALEZA PARA ALCANZAR LAS METAS FIJADAS.

CON CARIÑO Y AGRADECIMIENTO SINCERO A TODOS LOS NIÑOS QUE SON LA BASE DE NUESTRA FORMACION.

CON GRATITUD A CADA UNO DE LOS MEDICOS DE ESTA MADRE ESCUELA, QUE CON SUS CONOCIMIENTOS FUERON LA LUZ QUE ILUMINO EL CAMINO DEL SABER.

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	28
TABLA.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32

INTRODUCCION

La nefropatía diabética constituye una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica en adultos, en tanto que sólo se observa excepcionalmente en niños.

La nefropatía es una complicación tardía, afecta del 30 a 50% de los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, usualmente inicia entre los 5 y 10 años después del comienzo de diabetes mellitus, con máxima incidencia durante la segunda década de la enfermedad. Una manifestación temprana de daño renal en pacientes diabéticos, es el aumento intermitente de la excreción de albumina en orina (microalbuminuria), cuando es persistente se ha considerado como uno de los primeros indicios de daño renal ¹.

La fisiopatología de la microalbuminuria diabética, a pesar de que fue descrita desde hace dos décadas, todavía es un enigma. La microalbuminuria puede ser interpretada como índice de disfunción glomerular pero el fracaso de la reabsorción glomerular puede también aumentar los niveles urinarios ya que más del 95% de la albumina filtrada es reabsorbida por un mecanismo tubular saturado cercano. Se ha identificada una excreción predominante de proteínas de bajo peso molecular (LMWP), en diabetes mellitus de corta duración; sugiriendo una disfunción tubular. Una excreción aumentada de otras LMWP como

la proteína de enlace retinol (RBP) ha sido demostrada por otros investigadores. La excreción urinaria de antígenos de borde de cepillo (BBA), representan marcadores tempranos de patología celular tubular, siendo un índice confiable de daño tubular, por ser específicos al túbulo 2.

Las alteraciones crónicas en la microcirculación renal son responsables de índices muy elevados de morbilidad y mortalidad, particularmente en pacientes que desarrollan diabetes en la infancia o en la juventud 3.

ANTECEDENTES

Entre 1923 y 1936, la nefropatía fue la causa de muerte en el 2% de los pacientes con diabetes juvenil, en tanto que entre los años 1950 a 1955 aumentó a 57%, antes del descubrimiento de la insulina no se informaban muertes por nefropatía en enfermos diabéticos.

En pacientes pediátricos con diabetes mellitus es frecuente encontrar proteinuria y se han descrito alteraciones histológicas renales en individuos prediabéticos. En un estudio de 123 niños con diabetes mellitus, Moss encontró cierta tendencia a la hipertensión arterial alrededor de los 13 años de edad, sugiriendo que este estado hipertensivo era debido a la enfermedad renal vascular subclínica. Es indudable que la nefropatía diabética puede desarrollarse aún en pacientes con diabetes bien controlada⁵.

CURSO CLINICO

Fase Preclínica:

El índice de filtración glomerular ha menudo se encuentra elevado en diabéticos tipo I; recién diagnosticados no es posible detectar anomalías clínicas de la función renal aparte de la glucosuria y la poliuria. El grado de elevación del índice de filtración glomerular, se encuentra de un 20 a un 50% por arriba de los valores registrados en controles no diabéticos normales de la misma edad. Se ha demostrado que la hiperfiltración esta relacionada con el grado de control metabólico y que después de semanas o meses de tratamiento insulínico estándar el índice de filtración glomerular tiende a normalizarse en estos paciente diabéticos jóvenes^{4,5}.

Los diabéticos insulino dependientes de diagnóstico reciente o en quienes no se ha logrado un control metabólico adecuado ha menudo presentan niveles elevados de albúmina en orina (1). Estos índices excretorios de albúmina pero subclínicos son designados con el término de microalbuminuria. Microalbuminuria se define como un índice de excreción de albúmina entre 30 y 200 microgramos/ml(4).

La microalbuminuria y las mediciones de hemoglobina glucosilada proporcionan un confiable y objetivo indicador, para predecir qué tipo de pacientes con diabetes evolucionarán hacia el desarrollo de una nefropatía diabética franca¹.

Fase clínica:

La detección de proteinuria con la técnica de la tira de inmersión rutinaria determina el ingreso de un paciente diabético en la fase clínica de la nefropatía diabética. El período de diabetes requerido para llegar a esta fase de nefropatía diabética es variable; sin embargo, los análisis han llegado a determinar que raramente aparece en su forma clínica antes del transcurso de por lo menos 10 años de diabetes. Así los pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes que desarrollan nefropatía, lo hacen generalmente entre los 10 y 30 años de evolución de la diabetes.

En el caso de diabéticos que desarrollan una nefropatía diabética la evolución hacia la insuficiencia renal terminal después de la instalación de la proteinuria es rápida; pero el ritmo de progresión varía significativamente en los distintos pacientes.

Los diabéticos hipertensos se asocian con un intervalo más corto entre la instalación de la proteinuria y la elevación de los niveles séricos de creatinina en relación a los observados en diabéticos normotensos.

El tiempo transcurrido entre la instalación de la proteinuria y la declinación del índice de filtración glomerular clínicamente detectable es considerablemente variable. En estudios antiguos efectuados antes del advenimiento de la diálisis y el trasplante como tratamiento generalizado

de la nefropatía diabética terminal transcurrían como promedio 4 a 5 años entre la detección de la proteinuria y la muerte del paciente como consecuencia de la uremia. Por lo tanto, el intervalo transcurrido entre la instauración de la proteinuria fija y el desarrollo de una insuficiencia renal establecida puede variar entre varios meses y décadas, pero la duración promedio de este período en la evolución de la enfermedad renal es aproximadamente de 5 años^{1,5}.

La retinopatía diabética es una manifestación relativamente constante en los pacientes con nefropatía diabética; más del 90% de los pacientes con nefropatía diabética también presentan una retinopatía diabética. Se han postulado que los cambios en la microcirculación del riñón, envuelven paralelamente los cambios en los vasos retinianos, siendo éste el mecanismo patogénico que responde a estas dos lesiones^{6,7}.

La ausencia de lesiones retinianas detectables en un caso individual es un firme elemento en contra de la presencia de nefropatía diabética y debe orientar hacia una cuidadosa consideración de la posibilidad de proteinuria y enfermedad renal de otras causas, aún en el caso de pacientes con diabetes de larga duración.

En la mayoría de los pacientes que llegan a la insuficiencia renal terminal se instala hipertensión sanguínea cuya etiología puede ser variable. Si bien la presión sanguínea puede no estar notablemente

elevada en una fase temprana de la diabetes, la aparición de la proteinuria se acompaña del desarrollo de hipertensión en un 50 a 75% de los pacientes. A medida que avanza la progresión hacia la insuficiencia renal, el porcentaje de pacientes que padecen hipertensión aumenta hasta llegar prácticamente al 100%^{5,8,9}.

La prevalencia de microhematuria, con cilindros eritrocitarios o sin ellos; la nefropatía diabética típica no ha sido claramente determinada. Se ha sugerido que la nefropatía diabética puede asociarse con la hematuria significativa, incluso con la presencia de cilindros eritrocitarios. Si bien no se conoce con certeza el porcentaje preciso de pacientes con nefropatía diabética histológicamente demostrada, que desarrollan hematuria y cilindros eritrocitarios, se sugiere que en aquellos pacientes que desarrollan dichas anomalías es altamente probable que exista otra enfermedad diferente a una nefropatía diabética o coexistente con ella^{5,9}.

A medida que el deterioro funcional renal progresa hacia una insuficiencia renal en el sujeto diabético se desarrollan signos y síntomas típicos de la uremia. La impresión de que los pacientes diabéticos son menos tolerantes a la enfermedad renal progresiva puede deberse parcialmente a la superposición entre los efectos de la uremia y muchos de los efectos de la diabetes de larga evolución a nivel de los diversos órganos efectores.

Una neuropatía urémica superpuesta en dichos pacientes es prácticamente indiferenciable de la asociada con la diabetes, y la combinación de ambas puede conducir al desarrollo de síntomas severos. Los síntomas gastrointestinales de la urémia tales como la anorexia, náuseas e intolerancia a las proteínas pueden ser simulados o exacerbados por la neuropatía autónoma gastrointestinal observada en muchos pacientes diabéticos. En presencia de una función renal disminuida los períodos de hiperglucemia pueden determinar una sobrecarga de volumen plásmático y una congestión pulmonar como consecuencia del efecto asmótico de la glucosa en la redistribución de líquido desde el interior de la células hacia el espacio extracelular, la depresión funcional renal que reduce la diuresis osmótica habitual y la excreción de agua y solutos. La enfermedad vascular axtrarrenal y la ceguera, indudablemente limitan la capacidad del paciente diabético de adaptarse a las exigencias crecientes de un deterioro renal progresivo^{7,8}.

ALTERACIONES MORFOLOGICAS

Aún en diabetes mellitus insulino dependiente de recién diagnostico pueden apreclarse alteraciones notables del aspecto microscópico del riñon. Estos riñones muestran un aumento de tamaño aún en ausencia de índices estructurales o clínicos de enfermedad. Este aumento se debe a una combinación de hipertrofia e hiperplasia y

conduce a un incremento del volumen renal aproximadamente en un 20 a 40% . Esta tendencia al aumento de tamaño renal parece persistir en algunos casos aún cuando se manifieste una nefropatía diabética franca. Así en el riñón diabético en estado terminal el aumento de tamaño de diversas estructuras nefronales puede compensar, por lo menos parcialmente, la fibrosis y la retracción previsible en la mayoría de los riñones en estado terminal, y a menudo se observa una preservación relativa del tamaño renal global^{5,9}.

MICROSCOPIA ÓPTICA:

Se ha descrito un aumento de tamaño visible de los glomérulos con el microscopio óptico en pacientes con diabetes mellitus tipo I en una fase temprana; sin embargo aparte del aumento de tamaño de las estructuras glomerulares usualmente no se observan otras anomalías francas durante los primeros años de la diabetes en tejidos estudiados con microscopio óptico.

En la enfermedad renal diabética avanzada clásicamente se distingue cuatro tipos de lesiones glomerulares. Estas lesiones consisten en la esclerosis intercapilar nodular, la esclerosis intercapilar difusa, la lesión con casquetes de fibrina y la lesión capsular en gota; estas dos últimas lesiones a menudo son designadas genéricamente como lesiones hialinas, insudativas o exudativas.

ESCLEROSIS INTERCAPILAR NODULAR: La anomalía más específica de los cuatro tipos es la lesión nodular. Los nódulos son estructuras ovaladas de tamaño y cantidad muy variables en los diferentes glomérulos y algunos glomérulos en un espécimen único muestran de uno a varios nódulos y otros glomérulos no poseen ninguno. Descrita por Kimmestiel y Wilson; se caracteriza por la presencia de nódulos escleróticos acelulares de localización mesangial centrolobulillar, más frecuentes en la periferia del ovillo, que producen disminución de la luz de los capilares glomerulares. Su número tiende a aumentar con el tiempo. La membrana basal frecuentemente está engrosada y existen además cambios arteriolas hialinas y escleróticas, generalmente poco aparentes^{9,10}.

ESCLEROSIS INTERCAPILAR DIFUSA: La forma difusa de la esclerosis diabética intercapilar es más frecuente que la forma clásica nodular y en realidad casi siempre acompaña a esta última. El patrón difuso representa un rango de expansión del área mesangial con un grado mínimo a marcado, y dichas alteraciones pueden obstruir la luz capilar. Las lesiones difusas y nodulares presentan una localización mesangial, y la morfogénesis de ambas lesiones generalmente es considerada como la misma acumulación excesiva de material matricial, el cual simplemente difiere en lo que respecta a su distribución.

LESION CAPSULAR EN GOTA. Esta lesión se detecta del lado parietal de la cápsula de Bowman y está localizada entre la membrana basal glomerular y las células epiteliales. Morfológicamente consiste en una excrecencia de forma irregular y tamaño variable intensamente eosinofílica con hematoxilina y eosina, muchas de las características tintoriales de esta lesión son similares a las de la lesión con casquete de fibrina.

LESIONES CON CASQUETE DE FIBRINA: Es más frecuente que la lesión capsular en gota y patológicamente similar a ella en su aspecto general. La lesión con casquete de fibrina tiene lugar en el interior de un capilar glomerular, en donde por lo general es relativamente regular y su contorno se adapta a las paredes del capilar 5,9.

LESIONES TUBULOINTERSTICIALES: En la enfermedad renal diabética en estadio terminal los túbulos renales se atrofian y a menudo presentan un engrosamiento de sus membranas basales. En estos casos se observan numerosas anomalías intersticiales importantes. Es posible apreciar la presencia de abundante cantidad de diversas clases de células mononucleares, tales como linfocitos y células plasmáticas. Además pueden observarse células tales como neutrófilos y eosinófilos, en el seno del proceso crónico de cicatrización del riñón diabético terminal. La infiltración de células inflamatorias se acompaña

de un grado creciente de fibrosis intersticial, y el grado de dicha fibrosis parece ser máximo en presencia de una enfermedad concomitante de vasos sanguíneos de mayor tamaño 2,5,9,10.

Las arterias renales de pequeño calibre invariablemente se encuentran afectadas por lesiones semejantes a las encontradas en los glomérulos y progresan paralelamente con ellos. La esclerosis arteriolar se debe a aumento en la cantidad de material proveniente de la membrana basal que se coloca alrededor de las células musculares lisas de la media. La hialinización se debe a insudación plasmática hacia la pared arteriolar con acumulo de proteínas por debajo del endotelio, dentro de la media e inclusive entre la media y la adventicia.

Los cambios escleróticos y particularmente los hialinos frecuentemente se encuentran presentes en ausencia de hipertensión arterial. Esta situación, junto con el hecho de que la arteriola eferente se afecta casi tan frecuentemente como la aferente, sugiere que el aumento de la permeabilidad de la pared arterial es más importante que la hipertensión arterial en la patogenia de estas lesiones. Los cambios hialinos y escleróticos involucran frecuentemente el aparato yuxtglomerular, lo cual puede dar como resultado una interferencia en la secreción de renina¹¹.

MICROSCOPIA CON INMUNOFLUORESCENCIA

Se ha demostrado que en aproximadamente la mitad de los riñones de paciente con nefropatía diabética en estadio terminal demostraron la presencia de tinción lineal para IgG e IgM a lo largo de la membrana basal glomerular. También se observaron depósitos de otras proteínas circulantes incluyendo fibrina, C₃, albumina y ceruloplasmina en la membrana basal glomerular¹².

MICROSCOPIA ELECTRONICA

El engrosamiento de la membrana basal glomerular es una característica inespecífica pero constante de la enfermedad renal diabética. Después de transcurrido 2 a 5 años de la enfermedad se observó engrosamiento detectable de la membrana basal glomerular. Este engrosamiento tiende a aumentar con la duración de la diabetes, y la membrana basal glomerular puede alcanzar una dimensión 10 veces superior a la normal. Los estudios con microscopio electrónico confirman que las lesiones nodulares, al igual que las lesiones de la esclerosis glomerular difusa, presentan un incremento de la matriz mesangial aunque como se ha mencionado anteriormente, es la consecuencia de la expansión de diversos elementos presentes en esta matriz. En una fase temprana de la diabetes es posible apreciar un aumento de la cantidad y del tamaño de las cadenas de material matricial mesangial¹⁰.

FISIOPATOLOGIA

ALTERACIONES FUNCIONALES TEMPRANAS

HIPERFILTRACION. Mogensen describió un incremento del 40% del índice de filtración glomerular en 11 pacientes diabéticos adultos jóvenes en comparación con los valores registrados en sujetos normales de edad similar ⁴. Esta marcada hiperfiltración está relacionada con el estado metabólico del paciente, dado que la reducción de la glucemia en el curso de varios días o semanas mediante un tratamiento estándar con insulina se asocia con una declinación del índice de filtración glomerular hasta valores normales o casi normales. Christlieb ha demostrado que los niveles de renina generalmente están deprimidos en animales de experimentación en la fase temprana de la diabetes mellitus. La disminución de la actividad de renina ha sido correlacionada con una tendencia a la expansión del volumen sanguíneo en los animales diabéticos, y la depresión de la renina ha sido considerada una consecuencia de dicha expansión. Independientemente del mecanismo responsable de la supresión de la renina dicho fenómeno podría contribuir a la elevación del flujo plasmático renal y el índice de filtración glomerular observada en fase temprana de la diabetes ¹³.

PROTEINURIA. La proteinuria clínicamente detectable no se presenta en la fase inicial de la nefropatía diabética. En este período de

la enfermedad es posible detectar una albuminuria excesivamente elevada en dos circunstancias clínicas: en pacientes con control metabólico deficiente y después de un ejercicio físico moderado. Estas situaciones de estrés metabólico y físico que conducen a incrementos anormales leves pero detectables de la excreción de la albúmina no se acompañan de alteraciones en la excreción urinaria de *B2*-microglobulinas son proteínas con bajo peso molecular que normalmente son libremente filtradas a través de la pared capilar glomerular y reabsorbidas en gran medida por el epitelio tubular proximal. Por lo tanto el índice de excreción de estas proteínas en gran parte es un indicador del grado de captación tubular proximal. Así, una excreción constante de *B2*-microglobulina en presencia de una microalbuminuria creciente indica que el exceso de albúmina no es el resultado de una alteración de la reabsorción proteica a nivel tubular sino que deriva de un escape excesivo^{2,5}.

FUNCION TUBULAR. En la fase temprana de la diabetes también es posible detectar alteraciones de la función tubular. Se detecta una elevación considerable de los índices máximos de reabsorción de glucosa. La reabsorción de sodio también se encuentra aumentada. El incremento de la reabsorción de sodio probablemente se deba al cotransporte tubular proximal asociado a la glucosa. La reabsorción de fosfatos se encuentra reducida⁵

ALTERACIONES FUNCIONALES TARDIAS.

INDICE DE FILTRACION GLOMERULAR. En la reducción del índice de filtración glomerular puede ser atribuida a una reducción del flujo plasmático glomerular, dado que el índice de filtración glomerular es un parámetro altamente dependiente del flujo plasmático. Obviamente las modificaciones del coeficiente de ultrafiltración representa una posibilidad atractiva para explicar la reducción del índice de filtración glomerular, dado que las técnicas morfológicas permite demostrar aparente disminución de la superficie de filtración glomerular como consecuencia de la expansión mesangial y la oclusión capilar¹⁴.

PROTEINURIA. La permeabilidad selectiva durante los estadios avanzados de proteinuria franca indican la posibilidad de un efecto de la selectividad para el tamaño molecular. En la nefropatía diabética avanzada existe una elevación de la depuración fraccional de moléculas muy grandes, con radios moleculares mayores de 40 Å. La depuración fraccional de moléculas de gran tamaño es coherente con el desarrollo de grupos muy pequeños de poros grandes y no selectivos en el interior de la pared capilar glomerular. El desprendimiento de las células epiteliales de la membrana basal glomerular propiamente dicha, podrían proporcionar una base anatómica para la pérdida de la selectividad para el tamaño molecular observada en estos pacientes^{15,16}.

La reducción de los componentes cargados negativamente del capilar glomerular podría generar un defecto de la capacidad selectiva

para las cargas en una fase avanzada de la nefropatía diabética y sumarse al defecto de la selectividad para el tamaño, para permitir el escape de proteínas plasmáticas en cantidades anormales hacia el interior del espacio de Bowman.

El aumento de los gradientes de presión hidráulica transcápilar observada en los pacientes con una diabetes mal controlada se incrementa adicionalmente a medida que tiene lugar la destrucción nefronal⁴.

HIPERTENSION. La gran mayoría de los pacientes diabéticos que evolucionan hacia una insuficiencia renal desarrollan hipertensión. Las elevaciones de la presión sanguínea pueden preceder a la proteinuria al igual que las reducciones importantes del índice de filtración glomerular.

La elevación del nivel de glucosa extracelular en el diabético actúa como una fuerza osmótica que redistribuye el líquido desplazándolo desde el compartimiento intracelular hacia el compartimiento extracelular, lo que incrementa la cantidad de líquido extracelular incluyendo el volumen plasmático. El aumento de volumen plasmático podría actuar como estímulo temprano para incrementar el volumen minuto cardíaco, lo que se reflejaría en una hipertensión sostenida. En segundo lugar, el volumen del líquido extracelular del paciente diabético puede aumentar

como resultado de una tendencia a un aumento de la reabsorción renal de sodio¹⁷.

El tratamiento efectivo antihipertensivo, en paciente con nefropatía diabética, puede reducir la progresión de falla renal en paciente con diabetes mellitus insulino dependiente¹⁸.

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL

Aparecen las manifestaciones clínicas propias de la uremia terminal a las que los diabéticos son más sensibles. El tratamiento en esta etapa es el sustituto de la función renal mediante diálisis o trasplante renal.

TRATAMIENTO

EL CONTROL DE LA GLUCOSA SANGUINEA EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA. Estudios y revisiones donde se usaban mediciones de hemoglobina glucosilada sugerían que el buen control disminuía el riesgo de nefropatía. La microalbuminuria y franca albuminuria, es significativamente más común en pacientes con hemoglobina glucosilada por arriba de los valores normales. El mantener la hemoglobina glucosilada en valores bajos disminuye significativamente la probabilidad de nefropatía diabética o retrasa la presencia de ésta. (1).

HIPERTENSIÓN. El tratamiento antihipertensivo efectivo, en paciente con nefropatía diabética, puede reducir la progresión de falla renal(18) Mogensen demostró que el tratamiento redujo el ritmo de declinación del índice de filtración glomerular.

ENFERMEDAD RENAL TERMINAL- Hemodiálisis, diálisis peritoneal continua ambulatoria, trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS

El propósito de este estudio fue determinar en los pacientes de la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México con presencia de microalbuminuria significativa (>30 microgramos/ml, la incidencia como manifestación temprana de daño renal.

El estudio se realizó revisando los 160 pacientes de la clínica de diabetes mellitus, incluyendo sólo aquellos pacientes que presentarán microalbuminuria mayor o igual a 30Microgramos/ml; posteriormente se integró un grupo control con pacientes que no presentaban microalbuminuria, pero tenían un tiempo de evolución semejante al grupo de estudio, comparando si el control metabólico por medio de la hemoglobinas glucosilada, puede determinar las manifestaciones tempranas de nefropatía diabética.

El registro de datos de cada paciente se realizó en base a las siguientes variables, clínicas y laboratoriales: Edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, microalbuminuria, hemoglobina glucosilada, creatinina serica, y depuración de creatinina en orina de 24horas.

Test estadísticos: se aplicaron según el caso los test de Mann Withney y t-student respectivamente.

RESULTADOS

De los 160 pacientes de la clínica de diabetes , 16 presentaron microalbuminuria significativa (>30 microgramos/ml), lo que representa el 10%.

De los 16 pacientes se excluyeron 6 por no contar con determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas y no asistir a la comunicación que se envió para la realización de este estudio.

El grupo de estudio constó de 10 pacientes (7 femeninos, 3 masculinos), con una mediana para la edad de 13.7 años (rango 10.8-20.4), y tiempo de evolución de la diabetes , con una mediana de 5.7 años (rango 0.7-15.5). Del grupo control se seleccionaron 10 pacientes (5 femeninos, 5 masculinos), con una media para la edad de 15.2 años (rango 5.83-20), el tiempo de evolución de la diabetes con una media de 5.4 años (rango 3.08- 11).

La creatinina serica del grupo de estudio se encontró con una media de 0.6 mg/dl (rango 0.4-1.0); grupo control con una media de 0.5 mg/dl(rango 0.5-1.0).

La hemoglobina glucosilada del grupo de estudio presentó una media de 9.48 (rango 7.1-12.4); grupo control con una media de 10.24 (rango 7.42-14.74).

La microalbuminuria en orina de 24 horas se presentó con una media de 63.4 microgramos/ml (rango 29.45-672.80); el grupo control con una media de 5.5 microgramos/ml (rango: 1.22-25.30).

Tanto la edad global como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, de los dos grupos estudiados, no presentaron diferencias significativas, puesto que previamente se determinó incluir un grupo control con tiempo de evolución de la diabetes mellitus semejante ($p=0.734$ $p=0.880$) respectivamente.

No encontramos diferencias significativas en los niveles de hemoglobina glucosilada entre los dos grupos de pacientes, con una ($p=0.439$) no significativa.

Todos los pacientes tuvieron concentraciones séricas de creatinina normales; no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con una ($p=0.157$) no significativa.

La microalbuminuria se postuló como base del estudio mostrándonos una ($p<0.001$) significativa según nuestro objetivo; sin embargo como se indica con los resultados anteriores no encontramos

una correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, el grado de control metabólico, y la creatinina sérica.

Se encontró una clara correlación entre los pacientes que presentaban microalbuminuria, como una manifestación insipiente de nefropatía diabética, que conlleva a un alto riesgo de evolucionar a nefropatía diabética evidente; donde además de la presencia de microalbuminuria persistente, se encuentra también hipertensión, edema y reducción de la filtración glomerular.

Dentro de nuestro grupo de estudio 3 pacientes presentan nefropatía diabética evidentes, con presencia de franca microalbuminuria, hipertensión y disminución de la filtración glomerular. La determinación de depuración de creatinina en estos pacientes se encuentra reducida con valores ($18 \text{ ml/min/1.73m}^2$ - $21.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Los dos primeros pacientes presentan un tiempo de evolución de 11 y 15 años respectivamente, confirmando lo que se refiere en la literatura que se presenta más frecuentemente en la segunda década de la enfermedad. El tercer paciente tiene 7 años de evolución; pero este paciente lo consideramos caso especial; por haber presentado púrpura de Henoch y posteriormente en forma incidiosa presentar manifestaciones de nefropatía evidente.

Dentro de este grupo de pacientes hay un paciente que presenta hipertensión arterial, muchas veces esta manifestación puede preceder a todas las manifestaciones de nefropatía diabética.

En el grupo control ningún paciente presenta hipertensión o algún otro dato de nefropatía diabética en forma incipiente.

Ver tabla 1.

DISCUSION

La frecuencia de complicaciones serias de la diabetes mellitus continua siendo alta y muy influenciada tanto por la calidad de vida, como por la longevidad del paciente. La falta de un control sérico continuo de glucosa, es la mayor razón en la falla de un tratamiento convencional de Insulina para protegerlos de estas complicaciones.

Siendo la nefropatía una complicación tardía de pacientes con diabetes mellitus, usualmente inicia a los 5 a 10 años después del comienzo de la diabetes, con máxima incidencia durante la segunda década de la enfermedad.

El medio diabetico anormal conduce al desarrollo de enfermedad microvascular renal. La microangiopatía diabética, y en particular el engrosamiento de la membrana basal glomerular, representaría una anormalidad extrametabólica asociada con la diabetes debida a una propensión conjunta heredada para el desarrollo de enfermedad microvascular. Sin embargo el medio interno diabético responsable de la expansión mesangial y del engrosamiento de la membrana basal glomerular, las características de la glomerulopatía diabética, no han sido definidos claramente en un esquema patogénico definitivo. No obstante existen diversos factores que parecen contribuir a dichas anomalidades y que muy probablemente actúen en forma sinérgica para iniciar el proceso de la nefropatía diabética. Estos factores consisten en el aumento del crecimiento renal y capilar glomerular, alteraciones en la

composición de las membrana basal glomerular y la matriz así como aumento de la perfusión en los glomérulos diabéticos con incremento asociado del gradiente de la presión hidráulico capilar.

En pacientes pediátricos con diabetes mellitus es frecuente encontrar proteinuria y se han descrito alteraciones histológicas renales en individuos prediabéticos.

Se han considerado factores genéticos que predisponen a varios factores desconocidos que influyen en las complicaciones de la diabetes mellitus. Sin embargo no se han establecido las bases para una susceptibilidad genética así como tampoco los niveles de control metabólico necesarios para retrasar la aparición de las complicaciones renales de la diabetes mellitus.

Es indudable que la nefropatía diabética puede desarrollarse aún en pacientes con diabetes bien controlada.

La microalbuminuria es una manifestación temprana de daño renal y en el momento que es persistente se considera que antecede la falla renal en 4 a 5 años.

No se encontró ninguna correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes, la edad o las medidas de función renal como la creatinina sérica de los dos grupos de pacientes. Pero debemos considerar que

los pacientes que presentan microalbuminuria significativa deben seguir una vigilancia estrecha por el riesgo de desarrollar en un corto período nefropatía diabética; sin embargo la microalbuminuria se puede manifestar en otras circunstancias clínicas: como en pacientes con control metabólico deficiente y después de un ejercicio físico moderado.

TABLA 1

Pacientes con microalbuminuria > 30 micg/ml con Diabetes mellitus,
comparado con 10 pacientes control.

	Pac. microalbuminuria > 30 micg/ml	Grupo control	Significan
Edad (años)	13.79 (10.8 - 20.4)	15.2 (5.83 - 20)	NS
Tiempo de evolución	5.7 (0.75 - 15.78)	5.4 (3.08 - 11)	NS
Hemoglobina glucosilada	9.48 (7.1 - 12.4)	10.2 (7.42 - 14.74)	NS
Creatinina	0.6 (0.4 - 1.10)	0.8 (0.5 - 1.0)	NS
Microalbumin uria (µg/ml)	63.41 (29.45 - 672.80)	5.5 (1.22 - 25.30)	p > 0.001

BIBLIOGRAFIA

1.-ROE,Thomas F. COSTIN, Gertrude. Blood glucosa control and albuminuria in type I diabetes mellitus. THE JOURNAL OF PEDIATRICS. Agosto de 1991. Vol. 119 .N.2. págs 178-81.

2.-GINEVRI, Fabrizio. PICCOTTI, Emanuela. Reversible tubular proteinuria precedes microalbuminuria and correlates with the metabolic status in diabetic children. PEDIATRIC NEPHROLOGY. Mayo 1992 Vol. 7. Págs. 23-26.

3.- LESLIE, Nancy D. SPERLING, Mark A. Relation of metabolic control to complications in diabetes mellitus. THE JOURNAL OF PEDIATRIC. Abril 1986. Vol. 108. N.4. págs 491-497.

4.-BOGNETI, Emilio. MESCHI, Franco. Decrease of glomerular hiperfiltration in short-term diabetic adolescents without microalbuminuria. DIABETES CARE. Enero 1993. N. 1. Págs. 120-123.

5.- BARRY, M. Brenner. FLOY, C . Rector. Nefropatía diabética. EL RIÑON. 3ra Edición. Editorial Panamericana. Año 1989. Págs 1450-1474.

6.- ELLIS, Demetrius. BECKER, Dorothy J. Proteinuria in children with insulin-depent diabetes: relationship to duration of disease, metabolic control, and retinal changes. THE JOURNAL OF PEDIATRICS. Mayo 1993. Vol. 102. N. 5. Págs 673-680.

7.-SHAMOON, H. DUFFY, H. FLEISCHER,N. The effect of intensive tratment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. THE

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Septiembre 1993. Vol. 329.N.14. Págs. 977-986.

8.- Associate professor of pediatrics, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore MD. Insulin-dependent diabetes mellitus. PEDIATRICS IN REVIEW. Abril de 1994. Vol. 15. N.4. Abril 1994. Págs 137-148.

9.- GORDILLO, G. MOTA, F. VELASQUEZ, L. Nefropatía diabética. NEFROLOGIA PEDIATRICA. 1993. Págs 199-205.

10.- BANSTAD, J. OSTERBY, R. Early glomerulopathy is present in young, type I (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. DIABETOLOGIA. Año 1993. Vol. 36. Págs. 523-529.

11.- DARREL, M. Wilson. LUETSCHER, John A. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Año 1990. Vol. 323. N. 16. Págs. 1101-1106.

12.- WESTBERG, N.G. MICHAEL, A. F. Immunohistology of diabetic glomerulosclerosis. DIABETES. Año 1972. Vol. 21. Págs 163.

13.- CHRSTLIEB, A. R. Renin, angiotensin, and norepinephrine in aloxan diabetes. DIABETES. Año 1974. Vol. 23. Págs 962.

14.- WINETZ, J. A. GOLBETZ, H.V. Glomerular function in advanced human diabetic nephropathy. KIDNEY. Año 1982. Vol. 21. Pág. 750.

15.- COHEN, A. H. MAMPAASO, F. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease. LAB. INVEST. Año 1977. Vol. 37. Pág40.

16.- MARIN, Ries. SCHARER, Karl. Microheterogeneity of urinary albumin and tubular proteinuria in juvenile diabetes mellitus. PEDIATRIC NEPHROLOGY. Año 1991. Vol. 5. Págs. 582-586.

17.- AXELROD, L. Response of congestive heart failure to correction of hiperglycemia in the presence of diabetic nephropathy. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Año 1975. Vol. 293. Pág. 1243.

18.- LANE, Pascale. STEFFES, Michael. The role of the pediatric nephrologist in the care of children with diabetes mellitus. PEDIATRIC NEPHROLOGY. Año 1991. Vol. 5. Págs 359- 363.

19.- BOHORQUES, Raúl. MORENO, Dario. LICEA, Manuel. Nefropatía diabética. REVISTA CUBANA DE MEDICINA. Año 1990. Vol. 29. N: 2 Págs. 253-259.

20.- MOGENSEN, Carl. E. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. DIABETES. Julio 1990. Vol. 39. Págs. 761-767.