

complicaciones renales y urogenitales

Las manifestaciones renales y de las vías urinarias pueden observarse en el diabético en distintas etapas evolutivas de la enfermedad. Algunas veces tienen carácter agudo y son transitorias, pero lo común es que se trate de complicaciones crónicas y de evolución progresiva. Su frecuencia aumenta con la duración de la diabetes, independientemente de la edad de comienzo de ella. Tres son los tipos habituales de esas complicaciones crónicas: infecciosas, vasculares y degenerativas. La diabetes se vincula o incide en distinta forma en la producción de esas complicaciones. En el terreno etiopatogénico debemos tener en cuenta las siguientes situaciones: que la nefropatía sea un hecho coincidente con la diabetes; infecciones urinarias en que la diabetes es un factor predisponente o agravante; arteriosclerosis y nefrosclerosis renales en que la diabetes favorece la esclerosis vascular; la diabetes actúa como factor primario: nefropatía diabética.

NEFROPATIA COMO HECHO COINCIDENTE CON LA DIABETES.

La nefropatía puede preceder a la diabetes o aparecer en el curso de ella, respondiendo a una, causa distinta y sin relación con el trastorno de fondo. Entre las primeras puede señalarse la glomerulonefritis. Esta puede sobrevenir en procesos infecciosos, tanto en el niño diabético como en el adulto. En el niño, las anginas, las amigdalitis y la escarlatina tienen, debido al terreno diabético, una repercusión general más seria y pueden provocar la complicación renal más fácilmente. En el diabé-

tico adulto son las infecciones cutáneas (forunculosis o ántrax, heridas infectadas y ulceraciones) las causas más comunes de glomérulonefritis. Estas son producidas por la acción tóxica de productos bacterianos, en especial del estreptococo, que lesionan el glomérulo, al parecer por ser el órgano de choque de la reacción antígeno-anticuerpo. La lesión glomerular puede curar en un plazo variable (glomérulonefritis difusa aguda) o pasar a la cronicidad.

Las glomérulonefritis crónicas se asocian, con frecuencia, a la diabetes y sus manifestaciones se entremezclan con los signos clínicos de las lesiones degenerativas propias de esta enfermedad.

Referiremos una observación, ya publicada, de una nefropatía aguda en una mujer diabética:

Casuística.

D. R., 30 años, diabética desde hace diez años. Tratada con insulina, con un control insuficiente de la enfermedad, habiendo tenido en una ocasión un coma acidótico. Hace tres meses tuvo una angina. No observó erupción cutánea, pero tuvo descarnación de las manos sospechosa de escarlatina. Posteriormente apareció edema en los párpados y luego en los miembros inferiores, disminución de la diuresis con orinas oscuras y hematuria microscópica. El examen de orina dio el siguiente resultado: glucosa, 35 g. por litro; albuminuria, 3 g.; cilindros hialinos y granulosos, abundantes glóbulos rojos; azoemia, 0,90 g. La presión arterial, que era normal, ascendió a máxima 17 y mínima 10. El cuadro urinario se mantuvo con esas características durante quince días. Fue tratada con dieta seca, desapareciendo los edemas. A los dos meses los signos renales habían desaparecido, normalizándose la presión arterial. A los tres meses las pruebas de exploración de la función renal dieron resultados normales.

Esta observación nos muestra claramente una nefropatía independiente etiológicamente de la diabetes y coincidiendo con ella.

La nefrosis se observa raramente asociada con la diabetes, fuera de los casos en que constituye uno de los elementos de la nefropatía diabética. En este último caso, como veremos más adelante, el cuadro nefrótico aparece tardíamente y como una etapa final de la nefropatía. Citaremos una observación en que la nefrosis apareció casi juntamente con la diabetes y que, por su evolución y por el examen biopsico realizado parece ser una nefropatía mixta: nefrótica y por Kimmelstiel-Wilson.

Casuística.

S. G. Paciente de 41 años con antecedentes paternos y maternos de diabetes, comenzó la sintomatología clínica diabética a los, 38 años. Hizo tratamiento dietético durante poco tiempo. Un año después, en 1959, ingresa al hospital con edemas de los miembros inferiores. Presentaba un síndrome nefrótico; hepatomegalia moderada; albuminuria de 1,50 g. y bacteriuria. No tenía signos de insuficiencia renal, ni cardíaca. Hiperglucemia y glucosuria elevadas. Retinopatía diabética con hemorragias y exudados diseminados en ambas retinas. Proteinemia normal con inversión de la fórmula serina-globulina. Colesterolemia 1,65 g. La diabetes se compensó con 60 U. de NPH. Los edemas y la diuresis mejoraron con saluréticos, sin desaparecer los primeros. El enfermo abandonó después el tratamiento insulínico y reingresó a los siete meses, con un proceso necrótico infectado del segundo dedo del pie izquierdo, el cual le fue amputado. Tenía oscilometría normal y pulsos arteriales conservados en el miembro izquierdo. El proceso quirúrgico mejoró, llegando a cicatrizar la herida operatoria, pero los edemas fueron acentuándose en ambos miembros inferiores, lle-

gando al escroto y se instaló una resistencia marcada a la insulina con una acentuación de la diuresis, de la glucosuria y de la glucemia. La diuresis se mantuvo en 5 lt. diarios, con glucosurias de 50 g. por litro durante veinte días, a pesar de darse hasta 280 U. de insulina en varias dosis diarias.

La prueba con 20 U. de insulina intravenosa no descendió el nivel de la glucemia. Se le hizo tratamiento con 15 mg. diarios de prednisona, consiguiéndose reducir la insulina a 160 U. en cuatro dosis. La diuresis disminuyó a 3 lt. diarios con glucosurias moderadas. Proteinemia : 4,84 g. de proteínas con 1,32 g. de albúmina. Urea: 0,50 g. Después de veinte días se suspende la prednisona y se inicia un régimen hiposódico estricto, consiguiéndose aumentar la diuresis a 5 lt., reduciéndose los edemas y disminuyendo el peso del paciente de 75 a 65 kilos. La insulina se redujo a 100 U. con glucosurias moderadas. La biopsia renal por punción realizada en diciembre de 1960 mostró lesiones glomerulares de nefrosclerosis y de Kimmelstiel-Wilson difusas.

En mayo de 1961 reingresó con edemas no muy intensos y los exámenes dieron los siguientes resultados: azoemia, 0,55 g.; natremia, 285 mg. %; colesterol, 2,90 g.; lipemia, 6,57 g. Proteinograma: proteínas totales, 6,38 g.; albúmina, 1,53 g.; globulina beta, 1,23 g.; globulina gamma, 2,24 g.; albuminuria, 3,60 g.; hematuria microscópica; presión arterial máxima 16 y mínima 9. Electrocardiograma: ligeros signos de déficit coronario. El paciente reingresó en julio de 1961 con un cuadro de edema generalizado de gran intensidad. Pesaba 83 kilos; su diabetes, no bien compensada, la trataba con 80 U. diarias, de NPH. Los exámenes indicaron: urea en el suero, 0,55 g.; proteinemia, 7,04 g.; natremia, 301 mg. %; glóbulos rojos, 4.800.000; glucemia, 2,60 g. Orina: albúmina, 3 g.; glucosuria, 25 g.; diuresis, 2.500 c.c. La diabetes se compensó los días siguientes, pudiéndose reducir la insulina a 40 U. La biopsia renal por punción confirmó la existencia de lesiones glomerulares nodulares hialinas del tipo del Kimmelstiel-Wilson. La retención hídrica se fue acentuando, agravándose rápidamente el estado general, presentando signos de insuficiencia cardíaca. Se instaló un cuadro de anasarca que no pudo ser mejorado con distintos diuréticos ni con prednisona. El paciente llegó a estar aglucosúrico y con glucemias normales en sus últimos días, recibiendo sólo 30 U. de insulina. El paciente falleció en esas condiciones sin insuficiencia renal. No pudo realizarse la autopsia.

En resumen: síndrome nefrótico severo que apareció dieciocho meses después del comienzo de la diabetes con hipertensión moderada y sin signos de insuficiencia renal.

Retinopatía diabética precoz de segundo grado.

La biopsia renal revela lesiones de esclerosis del tipo de Kimmelstiel-Wilson en dos exámenes practicados con seis meses de intervalo. El síndrome diabético se hizo insulinoresistente durante varios meses, mejorando con prednisona. El enfermo fallece con un cuadro de nefrosis sin insuficiencia renal.

La diabetes tuvo un menor requerimiento insulínico en la última etapa de la enfermedad.

INFECCIONES URINARIAS EN QUE LA DIABETES ES UN FACTOR PREDISPONENTE O AGRAVANTE. Las infecciones urinarias son muy frecuentes en el diabético. La diabetes crea un terreno que predispone a la infección y ésta, a su vez, tiene una influencia peyorativa sobre aquélla.

Como complicaciones infecciosas urinarias deben citarse: la cistitis, mucho más frecuente en la mujer que en el hombre (en éste se observa especialmente en la vejez, en los casos en que existe retención urinaria y aun en los operados de prostatectomía); las pielitis y pielonefritis que

tienen, en general, una evolución tórpida con exacerbaciones periódicas, originando síntomas generales cuya filiación no siempre es bien establecida.

El desconocimiento de estas infecciones da lugar a que muchos síntomas, que tienen su origen en la esfera urinaria sean atribuidos erróneamente a otras causas, lo que conduce a una orientación terapéutica equivocada. La pielonefritis, por su frecuencia y por la alteración funcional y orgánica que provoca en el riñón, ocupa un lugar muy importante en las complicaciones renales de la diabetes. Como lo afirmó Fishberg (1954), la pielonefritis como causa de insuficiencia renal provoca la muerte en uremia con más frecuencia que la glomérulonefritis.

Los exámenes anatomopatológicos revelan la gran frecuencia de los procesos infecciosos pielorreñales, tanto en diabéticos como en no diabéticos, muchos de los cuales no han sido diagnosticados en vida. La estadística de Edmonson y col. (1947) señala la comprobación de pielonefritis en 107 casos (12,4 %) de 859 diabéticos autopsiados. Entre esos casos 29 tenían necrosis papilar. En 32.000 autopsias realizadas en Los Angeles County Hospital, donde se estudiaron los casos anteriores, se encontraron 1.023 casos de pielonefritis en personas no diabéticas, lo que indica la menor frecuencia en éstos que en los diabéticos.

En los casos agudos o en los empujes de reagudización la sintomatología está constituida por dolores lumbares o en los ángulos costovertebrales, chuchos de frío, fiebre y disuria. El examen de orina acusa en esos momentos albuminuria, piuria y hematuria microscópica. Los casos crónicos pueden evolucionar durante años sin sintomatología o con síntomas vagos: astenia, anorexia, o trastornos dispépticos. Cuando existe albuminuria ella es generalmente inferior a 1 g. y se acompaña de piuria. Es frecuente la existencia de indicios de albúmina y de escasos picocitos. Por medio del recuento de Addis, Darnaud y col. (1963) han comprobado la frecuencia de la hiperleucocituria precediendo o coexistiendo con los otros elementos de la infección urinaria.

El médico subestima esos datos, no dándole importancia, y el proceso continúa su evolución insidiosa. Toda piuria, por inocente que parezca, debe ser estudiada cuidadosamente. La investigación del agente causante y el estudio del antibiograma tiene una importancia terapéutica fundamental.

La orina debe ser recogida directamente, previo lavado del glande en el hombre o de la vulva en la mujer, Los cateterismos deben ser evitados. El urocultivo revelará el germen o los gérmenes productores de la infección. Estos proceden generalmente del colon (colibacilos, *Streptococcus faecalis* o *proteus*). En la mujer la infección puede proceder por vía ascendente desde la vulva y en los ancianos desde la vejiga. La infección hematógena se ve en los casos agudos y su fuente puede estar en infecciones cutáneas.

El examen radiográfico utilizando la pielografía descendente indicará si hay alguna causa mecánica que favorezca o provoque la infección. El origen más común es la litiasis o un defecto anatómico pieloureteral. La tuberculosis es una causa infecciosa que debe ser descartada. El antibiograma dará la pauta para la terapéutica y, en los casos crónicos, se repetirá periódicamente considerando que, con frecuencia, aparecen nuevos gérmenes con distinta sensibilidad. El tratamiento debe continuarse hasta la desaparición de los gérmenes patógenos en el urocultivo, ya que el simple examen de orina no es suficiente, pues con frecuencia puede no observarse la piuria en forma transitoria.

La evolución en los casos crónicos conduce a la extensión del proceso de pielonefritis, provocando la insuficiencia renal progresiva, causa habitual que conduce a la muerte.

Es frecuente comprobar la asociación de la pielonefritis con otras nefropatías como la nefrosclerosis y el Kimmelstiel-Wilson.

Relataremos brevemente una observación de una mujer diabética que hizo un cuadro infeccioso con muerte en uremia, en cuya autopsia se comprobó la existencia de abscesos múltiples miliares en uno de los riñones y focos de pielonefritis crónica ignorada.

Casuística.

C. P. de R., 57 años, obesa; diabetes descubierta en abril de 1960 con ocasión de su ingreso al hospital por una sigmoiditis aguda con peritonitis localizada. Existían síntomas diabéticos desde meses antes de su ingreso. La enferma fue dada de alta con su diabetes compensada por tratamiento insulínico. Reingresó en setiembre del mismo año, con un cuadro febril moderado, estado de obnubilación y una hemiparesia izquierda. A su ingreso la glucemia era de 2,90 g. %, con glucosuria de 8 g., sin acetona ni elementos anormales en la orina; presión arterial: máxima 18, mínima 8. El examen del abdomen no reveló signos patológicos. Con 40 U. de NPH la glucemia se corrigió, descendiendo a 1,50 g. %. Urea en el suero, 2,30 g. El examen de orina realizado dos días después dio: albúmina, 0,60 g., sin glucosuria, abundantes pirocitos y escasos glóbulos rojos. Fondo de ojo: angiosclerosis acentuada, microaneurismas, hemorragias retinianas múltiples de tipo variado, numerosos exudados de distinto tamaño. La fiebre aumentó a 38,2° y la azoemia llegó a 3,50 g. La enferma entró en coma, falleciendo a los cinco días de su ingreso.

La autopsia reveló un aumento de volumen de ambos riñones, pesando el izquierdo 640 g. Existía en este riñón gran cantidad de microabscesos que cubrían toda su superficie. Marcadas lesiones de arteriosclerosis en las arterias renales. Hepato y esplenomegalia; vesícula fresa muy distendida. Al corte del riñón no existían abscesos ni lesiones pieloureterales. El examen microscópico comprobó las lesiones corticales de necrosis y supuración miliar sin otras lesiones renales agudas, pero también la existencia de pequeños focos de pielonefritis crónica.

En resumen: diabetes descubierta cuatro meses antes, con retinopatía de grado 2, pielonefritis desconocida. Cuadro agudo de supuración renal cortical de origen probablemente hematógeno, con abscesos miliares múltiples y coma urémico. Este cuadro, fuera de la piuria y la fiebre moderada, no dio ninguna sintomatología renal.

NECROSIS PAPILAR O PAPILITIS NECROTIZANTE. La pielonefritis puede agravarse bruscamente con un cuadro febril y signos generales graves, que conducen a un coma no metabólico o al coma diabético por la producción de la necrosis papilar. Los signos urinarios más característicos son: los dolores de tipo cólico nefrítico y la hematuria.

La destrucción necrótica de una o más papilas es provocada por la trombosis de los pequeños vasos arteriales y venosos que irrigan esa zona del riñón. Al parecer, el proceso infeccioso provoca la trombosis actuando sobre papilas mal irrigadas. Esta lesión se observa raramente en personas no diabéticas. Ella afecta a diabéticos de más de 40 años y es más común en las mujeres. Las lesiones pueden ser bilaterales.

El diagnóstico es difícil y muchos casos han sido reconocidos en la autopsia (Deuil, 1959).

El pronóstico es en general muy grave, pudiendo provocar rápidamente la muerte del paciente. En otros casos se obtiene la curación y pasado el episodio agudo, la pielografía ascendente revela imágenes destructivas en arcada, cavernas y mismo desaparición de la cúpula papilar. Según Edmonson (1947) debe sospecharse la necrosis papilar en los diabéticos: con un cuadro infeccioso a comienzo brusco con síntomas urinarios; que hacen un coma urémico de evolución rápida, con o sin historia anterior de pielonefritis; que sufren una pielonefritis y el enfermo se agrava rápidamente; en hematuria y cólicos nefríticos.

En un trabajo publicado por uno de nosotros (Plá y col., 1955-56) describimos el caso de una enferma de más de 60 años, con diabetes desde los 50 años, compensada con régimen sin insulina que periódicamente hacía episodios de chuchos de frío, hipertermia y coma de pocas horas de duración. El examen clínico no permitía encontrar en esos momentos foco infeccioso alguno y sólo el examen de orina revelaba una piuria abundante y microhematuria, sin síntomas clínicos. La terapéutica antiinfecciosa, la insulino terapia y la hidratación sacaba a la enferma del coma y la diabetes volvía a compensarse fácilmente. La enferma falleció a los 68 años en insuficiencia renal; se trataba de una pielonefritis y posiblemente esos episodios correspondieran a focos de necrosis papilar.

ARTERIOSCLEROSIS Y NEFROSCLEROSIS EN QUE LA DIABETES ES UN FACTOR PREDISPONENTE O AGRAVANTE. La esclerosis vascular se localiza en el riñón, en las arterias medianas y finas, sea con los caracteres de la calcificación de la capa media (esclerosis de Mönckeberg) o la esclerosis de la íntima (arteriosclerosis). Estas últimas lesiones han sido comprobadas por Bell (1953) en casi el 80 % de los diabéticos mayores de 60 años; ellas pueden no acompañarse de trastornos funcionales y cursar durante años en forma asintomática. En otros casos se asocian a la esclerosis arteriolar, causante de la esclerosis intracapilar o nefrosclerosis.

La nefrosclerosis provoca el cierre de los capilares glomerulares y termina en su hialinización con atrofia del glomérulo. Ella tiene en el diabético los mismos signos clínicos que en el no diabético, pero su evolución se acelera y agrava por el trastorno metabólico, especialmente en lo que se refiere a las perturbaciones lípido-proteídicas que acompañan a la diabetes.

Por eso es frecuente que en el adulto, con diabetes de larga evolución, se observe la nefrosclerosis. Esta se acompaña de hipertensión arterial y en el examen de fondo de ojo se comprueban signos de angiosclerosis de grado variable y, a veces, hemorragias características de la hipertensión.

nefropatía diabética

La nefropatía diabética tiene una individualidad anatomoclínica desde 1936.

Antes del descubrimiento de la insulina, la lesión descrita por Armani en 1875 como una degeneración vacuolar del epitelio tubular, era la única considerada como propiamente diabética.

En 1936, Kimmelstiel y Wilson publicaron el hallazgo en la autopsia de diabéticos de lesiones glomerulares de características que no habían sido

señaladas fuera de la diabetes, las cuales correspondían a un cuadro clínico perfectamente definido. Surgió así el síndrome de Kimmelstiel-Wilson, con una base anatomopatológica, la glomerulosclerosis intercapilar y un cotejo sintomático integrado por hipertensión arterial, albuminuria y edemas. Esta afección ha sido estudiada desde entonces en sus diversos aspectos por gran cantidad de investigadores. Citaremos los trabajos de Anson (1938), de Siegal y Allen (1941), quienes realizaron un importante estudio anatomopatológico demostrando que en un total de 105 diabéticos existían lesiones específicas en el 35 % de los casos. Horn y Smetana (1942), en un estudio clínico y anatomopatológico realizado en un total de 150 diabéticos, encontraron lesiones típicas en más del 20 % de esos casos. Bracheto Brian y col. (1946) destacan "la intensidad y generalización visceral de las lesiones arteriales y capilares con depósito en sus paredes de sustancia amorfa proteica", por lo cual consideran a estos pacientes, antes que diabéticos o renales, como padeciendo una grave arteriopatía generalizada.

Citaremos los trabajos rioplatenses de Cabarrú y Caino (1950), argentinos y la tesis de Acevedo de Mendilaharsu (1952), de nuestro país.

En el terreno experimental, Mancini, Cardeza y Foglia (1951), en la Argentina, observaron lesiones renales semejantes a la glomerulosclerosis en animales con diabetes provocada.

La lesión nodular descrita por Kimmelstiel y Wilson no es sin embargo considerada como la causante del cuadro clínico de la nefropatía diabética. Fahr, en 1942, señaló como una lesión más precoz y constante de la nefropatía diabética, la glomerulosclerosis difusa o membranosa, sobre la cual ha insistido posteriormente Bell (1953).

La aplicación de la biopsia renal por punción ha permitido apreciar el carácter, la frecuencia y la evolución de las lesiones renales en el diabético. Utilizando este procedimiento Gellman y col. (1959) comprobaron en 53 casos, 75 % de glomerulosclerosis difusa, atribuyendo a esta lesión los síntomas clínicos.

En general, la lesión nodular aparece más tardíamente y se observa en los casos más severos de nefropatía, pero no tiene una correlación constante con el síndrome clínico, ya que éste puede existir sin lesiones nodulares. Es por eso preferible utilizar el nombre de Kimmelstiel-Wilson para la lesión histológica descrita por estos autores y denominar nefropatía diabética al síndrome anatomoclínico.

FRECUENCIA. La nefropatía aumenta su frecuencia en relación con la duración de la diabetes. Ella se observa por igual en pacientes de ambos sexos, hasta la edad de 50 años, aumentando en la mujer en relación con la mayor incidencia de la diabetes en el sexo femenino por arriba de esa edad.

El estudio biopsico renal, tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico, ha permitido reconocer la precocidad de las lesiones glomerulares. Un cuadro nefrótico con lesiones histológicas de Kimmelstiel-Wilson fue comprobado por Ellenberg (1962) en tres casos sin signos clínicos metabólicos de diabetes.

La gravedad de la diabetes y el requerimiento insulínico no parecen influir en la producción de la nefropatía. Ella se observa con mayor frecuencia en los casos que han sido mal controlados durante muchos años (Landabure, 1951).

En relación con la edad de comienzo de la diabetes, es más frecuente en aquéllas que comienzan antes de los 20 años. En ellas la afección se manifiesta después de diez a quince años de evolución de la enfermedad.

Las estadísticas de P. White, de la clínica de Joslin, indican que la nefropatía ocupa el tercer lugar entre las complicaciones tardías de la diabetes infantil, después de la retinopatía y de las calcificaciones arteriales. El 40 % de esos diabéticos han muerto por la nefropatía; en los que han sobrevivido más de treinta años a la diabetes, el 52 % han muerto del corazón y el 30 % de complicaciones renales.

lesiones anatómicas

ASPECTO MACROSCOPICO. En general, el riñón diabético está aumentado de tamaño, diferenciándose de los riñones afectados de glomerulonefritis crónica, los cuales aparecen retraídos. Según Bogliolo (1945) el aumento de tamaño es mayor cuando hay una nefrosis concomitante, teniendo entonces el riñón un color grisáceo.

ASPECTO MICROSCOPICO. Las lesiones principales son tubulares y glomerulares.

Lesiones tubulares. La nefrosis glucogénica. Aunque no es exclusiva de la diabetes, ella está vinculada con la falta de control de esta enfermedad y fue observada con frecuencia en la época anterior al uso de la insulina: siendo descrita por Armani y Ebstein en el siglo pasado.

La sobrecarga celular de glucógeno afecta las células del ansa de Henle. La eliminación permanente de cantidades importantes de glucosa favorece la fijación y transformación de ella en glucógeno. Se sabe que la insulina no es necesaria para la entrada de la glucosa en las células del riñón, lo que explica esa fijación electiva del glucógeno en las células tubulares. La **nefrosis grasa** ha sido observada raramente, sobre todo en casos de sobrecarga lipémica. La distribución de la grasa afecta la porción basal de las células tubulares y no es difusa como en la nefrosis lipoidea o amiloidea. En lo que respecta a la **nefrosis osmótica** está constituida por vacuolización de las células de los túbulos proximales, que son las que reciben una mayor sobrecarga de glucosa en el diabético. Se trata de una degeneración hidrópica de esas células, lesión de carácter reversible que tiene cierta semejanza con la degeneración hidrópica de las células de los islotes pancreáticos observada en la diabetes experimental. Esas mismas lesiones han sido provocadas en individuos no diabéticos por el uso prolongado de sueros glucosados hipertónicos o de sorbitol.

Las lesiones tubulares que acabamos de describir son de tipo degenerativo y han sido comprobadas en los estudios necrópsicos realizados en diabéticos, no teniendo manifestaciones clínicas.

Lesiones glomerulares. Glomerulosclerosis diabética. Hay mucha discordancia en la interpretación de estas lesiones en los diabéticos. Cuando los estudios han sido hechos en casos de larga evolución, en diabetes, a comienzo en la madurez y con arteriosclerosis generalizada, las lesiones comprobadas son de difícil interpretación ya que no se puede distinguir y deslindar lo que es específicamente diabético, de aquello que tiene un origen primitivamente arteriolar. La opinión de la mayor parte de los patólogos difiere de la de Kimmelstiel y Wilson, ya que sostienen que el origen de la lesión se encuentra en la pared de los capilares glomerulares y no en el espacio intercapilar. De ahí que se prefiere utilizar el nombre de glomerulosclerosis diabética y no el de glomerulosclerosis intercapilar.

De acuerdo a los estudios realizados con el microscopio electrónico, la lesión inicial corresponde a un engrosamiento de la membrana basal del

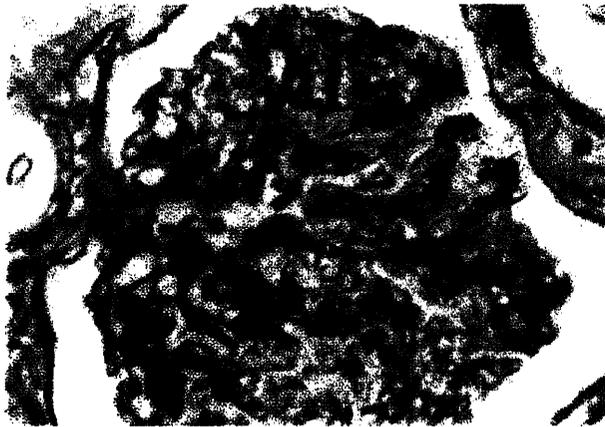
capilar en la porción que está más alejada de la cápsula de Bowman. El examen histológico electrónico ha revelado que la pared del capilar está formada por tres capas: una capa endotelial, una capa epitelial en la parte limitante con la cápsula de Bowman y entre ellas una membrana basal. Esta se pone en contacto con la sangre capilar por pequeños poros



LAMINA 8. Riñón. Unión córticomedular. Dilatación tubular y vacuolización glucogénica (lesión de Armani-Ebstein) de las células tubulares, que presentan placas PAS + en su citoplasma. ABPAS-H.

en el endotelio. El espesor de la membrana basal aumenta con la antigüedad de la diabetes aun no existiendo nefropatía.

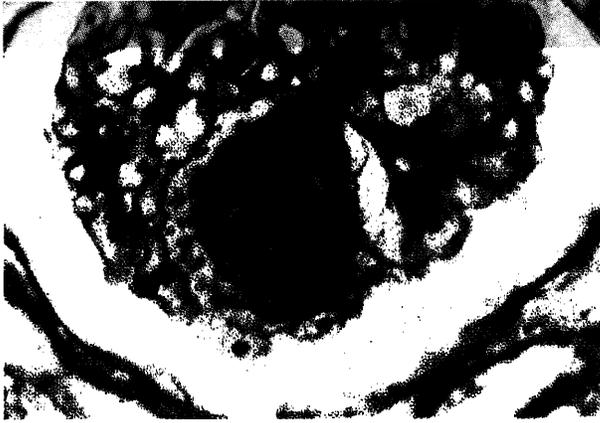
Han sido descritos tres tipos de lesiones en la **glomérulosclerosis diabética**: lesiones nodulares, lesiones difusas o membranosas y lesiones exudativas.



LAMINA 9. Riñón. Glomérulosclerosis diabética difusa. Véase el material PAS + de los ejes foculares. ABPAS-H.

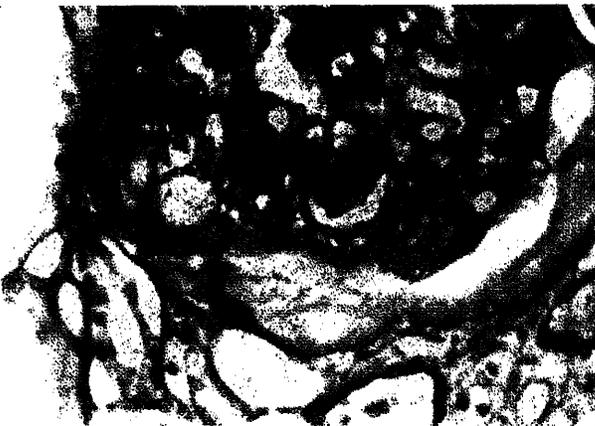
Lesiones nodulares: Se localizan en la porción distal del flóculo glomerular. Los nódulos tienen un tamaño variable y una estructura laminar, concéntrica, conteniendo entre sus capas fibras argentófilas; están constituidos por un material amorfo muy semejante a la sustancia hialina, eosinófilo, PAS positivo. Los capilares aparecen dilatados con su membrana basal engrosada, especialmente los que rodean los nódulos.

Lesiones **difusas**: Este tipo de lesión, llamada también membranosa, fue descrita por Fahr (1942) y precede a la lesión nodular, con la cual coexiste posteriormente. Está constituida por el mismo material PAS positivo, dispuesto en bandas axiales que separan los capilares ocupando el espacio intercapilar. Tiene su origen en la membrana basal de la



LAMINA 10. Riñón. Glomérulosclerosis diabética nodular. Puede verse el carácter foliado del nódulo. Modificación de Mowry a la reacción, de Hale (hierro coloidal).

pared de los capilares que se va engrosando en forma irregular y desigual. Posteriormente se forman salientes que ocupan el espacio intercapilar. Por último, los capilares aparecen aplastados por las bandas ya referidas. Ese mismo material puede avanzar hacia el interior del capilar, englobando las células endoteliales (Sabour y col., 1962).



LAMINA 11. Riñón. Glomérulosclerosis diabética nodular y exudativa. Casquetes fibrinolipoideos rodeando la lesión nodular. ABPAS-H.

El glomérulo conserva SU tamaño en la primera etapa, pero se agranda después, al contrario de lo que sucede con el glomérulo atrófico de la nefrosclerosis arteriolar.

Lesiones exudativas: Están dispuestas en forma de casquetes por fuera de los nódulos ya descritos, conteniendo un material intensamente eosinófilo, hialino lipídico. Tienen distinta afinidad histoquímica que las otras lesiones nodulares.

Gellman y col. (1959) las describen como una manifestación tardía de la nefropatía, que se observan en los casos más graves.

Bell (1953) considera también como lesión característica de la nefropatía diabética la hialinización de la arteriola aferente.

Otra lesión menos frecuente, son los depósitos hialinos de la membrana basal de la cápsula de Bowman (Acosta Ferreira, 1962), los cuales pueden hacer saliente en la cavidad glomerular.

Los estudios histoquímicos han demostrado que el material de los nódulos y de las lesiones membranosas está constituido por una mezcla de lipoproteínas y mucopolisacáridos que han sido despolimerizados. Estos últimos constituyen la sustancia de apariencia hialina que posteriormente se transforma en tejido escleroso.

Kimmelstiel, en un trabajo presentado al Congreso de Diabetes realizado en Dusseldorf en 1958, dividió las lesiones histológicas de la glomérulosclerosis en dos clases: específicas y no específicas. Entre las primeras incluye: a) los nódulos centrales; b) los depósitos subepiteliales capsulares, siempre que contengan material hialino, los cuales pueden tomar un segmento de la membrana basal. Esta puede aparecer posteriormente engrosada en su totalidad por otras causas no específicas de la diabetes, y c) engrosamiento e hialinización de la membrana basal de los tubos proximales, siempre que las células estén normales o poco alteradas.

Entre las lesiones no específicas señala también tres tipos: a) considera como tal las lesiones de glomérulosclerosis difusa, descritas por Fahr, que podrían corresponder a otras lesiones glomerulares no diabéticas; b) nódulos hialinos fibrinoides, situados en la periferia del glomérulo, en los cuales es difícil determinar si su formación se ha hecho dentro o en la pared del capilar. Constituyen una etapa final de la glomérulosclerosis y corresponden con las lesiones llamadas exudativas. Los nódulos difieren en su estructura y en la falta de colágeno de los que Kimmelstiel considera como específicos. Estas lesiones han sido provocadas experimentalmente, utilizando cortisona y han sido observadas en la diabetes esteroidea; c) esclerosis de las arterias aferentes, lesión que podría ser específica siempre que se compruebe que las arterias eferentes no están también hialinizadas.

patogenia

No existe concordancia de opiniones respecto a la producción de las lesiones de glomérulosclerosis. Algunos las consideran como una expresión de la microangiopatía diabética, la cual afecta a los vasos más finos, tanto arteriales como venosos. Según esa opinión, la alteración inicial de los capilares glomerulares sería semejante a la que determina la producción de los microaneurismas en la retina, admitiendo que los capilares glomerulares se dilatarían por ectasia en su porción eferente. Han sido señalados microaneurismas dentro de los glomérulos (Lynch y Rafaeli, 1957).

Se ha pretendido que ambas lesiones, renales y oculares, podrían estar vinculadas a una hiperfunción córticoadrenal (Friedenwald, 1950; Becker, 1954; Bastenie, 1959).

La nefropatía y la retinopatía han sido señaladas en casos en que hay alteraciones humorales caracterizadas por aumento de los mucopolisacáridos y de las lipoproteínas, de tipo Sf. 10-20.

Los mucopolisacáridos constituyen el principal componente de la membrana basal. Sin embargo, su engrosamiento se observa sin que esas

glucoproteínas estén aumentadas en el plasma. Por otra parte, se ha señalado el engrosamiento de la membrana basal en los diabéticos en otras estructuras del organismo.

Las lesiones difusas o membranosas y los nódulos se forman a expensas de un proceso bioquímico que no ha podido ser aún determinado. El hecho de que estas lesiones no hayan sido descritas en la era preinsulínica ha sugerido que el uso de la insulina pueda ser el causante de su producción. La administración prolongada de la insulina actuando como una proteína extraña podría resultar en la formación de anticuerpos que provoquen la lesión vascular (Gellman, 1959).

En trabajos recientes, Blumentahl y col. (1962) han comprobado en las lesiones renales de los diabéticos un complejo insulina-antiinsulina, lo que hace pensar en el origen inmunológico de esas lesiones.

El hecho de que la glomerulosclerosis se haya comprobado en pacientes no tratados con insulina y aún en prediabéticos, es un argumento importante en contra de esta hipótesis.

síndrome clínico y humoral

Los signos clínicos y las perturbaciones humorales que integran este síndrome son, por orden de frecuencia, los siguientes: signos urinarios, retinopatía, hipertensión arterial, alteraciones sanguíneas y edemas.

SIGNOS URINARIOS. La albuminuria ha sido comprobada en distintos porcentajes según los autores, pero es el elemento más constante. Ella oscila entre 1 y 15 g. por litro. Es el signo más precoz y puede preceder en varios años a los otros elementos del síndrome. Se acompaña de cilindruria. Cuando existen edemas de tipo nefrótico se pueden encontrar cilindros birrefringentes.

La insuficiencia renal es puesta en evidencia por la disminución de la densidad (hipostenuria), por el aumento de la azoemia y por las pruebas de funcionalidad renal. Estos signos son, en general, tardíos y corresponden a la etapa final del síndrome. En más del 50 % de los casos la insuficiencia renal es la causa de la muerte en las diabetes que han comenzado en la edad infantil o juvenil. La tolerancia por la insuficiencia renal es muy llamativa, ya que los pacientes no acusan trastornos generales, pese a tener durante muchos meses azoemias superiores a 2 g.

RETINOPATIA. La presencia de la retinopatía diabética, de gravedad variable, es un acompañante habitual de las lesiones renales. Como ya dijimos, se considera que, tanto las lesiones renales como las retinianas, son manifestaciones de la angiopatía diabética. En general, la retinopatía precede a la aparición de los signos urinarios.

No hay que creer que la retinopatía significa, como se ha afirmado, la existencia en todos los casos de lesiones de Kimmelstiel-Wilson; las lesiones renales y oculares pueden evolucionar independientemente, aunque por tratarse de complicaciones, cuya frecuencia aumenta con la antigüedad de la diabetes, ellas se presentan a menudo asociadas. Hay casos de Kimmelstiel-Wilson comprobados histológicamente sin lesiones retinianas.

En la etapa final del Kimmelstiel-Wilson las lesiones retinianas pueden ser de tal gravedad que provocan la ceguera por hemorragias prerretinianas o del vítreo o por retinitis proliferante.

HIPERTENSION. Es común en los casos de diabetes después de la cincuenta, aunque se observa también en el Kimmelstiel-Wilson juvenil en su etapa final. Kimmelstiel y Porter (1948) la señalan en el 58 % de los casos, aunque la atribuyen a la nefrosclerosis o a la arteriosclerosis generalizada.

Allen (1941) atribuye la hipertensión a la hialinización de los vasos aferentes.

La hipertensión influye en la producción de la insuficiencia cardíaca que se observa, a menudo, en la etapa final de este síndrome.

Cuando la hipertensión es de origen vascular se encuentran lesiones de angiosclerosis retiniana junto con los signos de la retinopatía diabética.

ALTERACIONES SANGUINEAS. El hemograma indica una anemia cuya importancia se acentúa con el progreso de la insuficiencia renal, pudiendo llegar a cifras de 1.500.000 glóbulos rojos.

La azoemia se mantiene por debajo de 1 g. durante períodos prolongados y aumenta después, traduciendo la falla funcional del riñón. Cuando ella sobrepasa los 2 g. la sobrevida es, en general, de pocos meses y excepcionalmente excede de un año.

El descenso de las albúminas séricas es un elemento constante del Kimmelstiel-Wilson. Las proteínas están descendidas, pudiendo llegar al 50 % de sus valores normales. La inversión de la fórmula serina/globulina es casi constante, lo que indica el aumento de las globulinas.

Puede observarse aumento de la eritrosedimentación y reacción positiva del enturbiamiento por el cadmio. El proteinograma electroforético revela un aumento de las globulinas alfa 2 y beta. Las lipoproteínas beta se encuentran habitualmente aumentadas pasando del 80 %. El colesterol y los lípidos séricos superan generalmente los niveles normales. Las cifras del primero se encuentran entre 3 y 5 g. %. Según Adlesberg y col. (1956) los glúcidos unidos a las proteínas séricas (glucosamina y polisacáridos) están habitualmente elevados antes de aparecer las manifestaciones renales, por lo cual no pueden ser considerados como un índice de alteración tisular y que ellos, precediéndolas, pueden estar vinculados patogénicamente con la producción de las lesiones retinianas y renales.

EDEMAS. Edemas moderados generalizados, de tipo nefrítico se observan en el 70 % de los casos, acompañados de albuminuria. Esos edemas se acentúan tomando carácter nefrótico en menos del 20 % de los casos. Aunque en sus primeros trabajos Kimmelstiel afirmó, al igual que Laipply y col. (1944), que la presencia de nefrosis permitía asegurar la existencia de lesiones específicas renales, ha reconocido últimamente el primero de los autores (1959) que la nefrosis puede observarse en casos en que no existen esas lesiones y, cuando ellas existen, la nefrosis no puede atribuirse ni a las alteraciones glomerulares ni al engrosamiento de la membrana basal de la cápsula y de los tubos proximales.

Nosotros observamos un caso de diabetes juvenil con síndrome nefrótico tardío e insuficiencia renal terminal que presentó en la autopsia lesiones de nefrosclerosis sin glomerulosclerosis intercapilar.

El cuadro nefrótico alcanza un desarrollo muy marcado en algunos casos; afecta la cara, los miembros superiores e inferiores, así como el abdomen, llegando a constituir un estado de anasarca. La existencia de insuficiencia cardíaca hace que intervenga también ese factor en su producción de los edemas. En tres de los casos publicados por Rocca y col.

(1944) y en algunos otros vistos posteriormente, existían edemas de enorme desarrollo que variaban por momentos de intensidad y deformaban la cara, las manos y los miembros inferiores.

diagnóstico

Dada la falta de correlación entre las lesiones histológicas consideradas específicamente diabéticas, con el cuadro clínico y humoral que acabamos de describir, convendría reservar el nombre de Kimmelstiel-Wilson para el cuadro anatómico como entidad anatomopatológica y designar como nefropatía diabética al síndrome clínico. Esta nefropatía está vinculada directamente al Kimmelstiel-Wilson en los diabéticos jóvenes en los cuales las lesiones características se observan en su estado puro cuando no existen aún alteraciones de esclerosis vascular renal. En los demás casos, y cuanto mayor sea la duración de la diabetes y la edad de los pacientes, se encuentran intrincadas otras alteraciones glomerulares de distinto tipo producidas por arterio o arteriolosclerosis o por glomerulosclerosis.

La existencia de pielonefritis complica aún más el cuadro histológico de la nefropatía en el diabético adulto.

Miatelo y col. (1958) utilizando la punción biopsica han comprobado, además de arteriosclerosis renal casi constante, la frecuencia de la arteriopatía señalada por Wilson, Root y Marble (1959): glomerulosclerosis intercapilar, nefrosclerosis arteriolar y pielonefritis.

VALOR DE LA BIOPSIA RENAL. La aplicación de la biopsia renal por punción constituye un nuevo medio de gran valor práctico para el diagnóstico de las distintas afecciones renales.

Su utilización en los diabéticos ha hecho variar los conceptos sobre la iniciación de la nefropatía diabética y la vinculación entre las lesiones histológicas y los signos clínicos y aun con la evolución del trastorno metabólico. Ella ha permitido comprobar que los signos histológicos iniciales del Kimmelstiel-Wilson pueden existir desde el comienzo clínico de la diabetes y han sido señalados, en algunos casos, en la etapa pre-diabética. Esto demuestra que el cuadro anatómico evoluciona muy a menudo en forma insidiosa, sin traducirse por alteraciones funcionales, humorales o urinarias, o dando sólo ligeras proteinurias.

Realizada en los casos con sintomatología renal y clínica importante ha revelado que ellas no se deben, con frecuencia, al Kimmelstiel-Wilson, sino a lesiones de nefrosclerosis o a otros tipos de alteraciones, lo que tiene, sin duda, importancia para el diagnóstico correcto, el tratamiento y aún para el pronóstico.

La comprobación de lesiones glomerulares, nodulares o exudativas tiene un significado pronóstico serio, mismo sin ser acompañada de signos clínicos o humorales graves.

Aun cuando la biopsia renal no está libre de riesgos, que son muy limitados en manos experimentadas, ella significa una conquista indudable en el estudio de las complicaciones renales.

evolución y pronóstico

La nefropatía diabética puede iniciarse, como lo ha revelado la biopsia renal, junto con la aparición clínica del cuadro metabólico sin dar ninguna manifestación urinaria. Su evolución es muy prolongada y se mide en años. Podemos dividirla en varios períodos:

PRIMER PERIODO. Puede ser asintomático y reconocerse por el examen biopsico o manifestarse por una discreta albuminuria, de carácter variable, con cilindruria hialina y buena funcionalidad renal. La nefropatía está bien compensada y la azoemia se mantiene en límites normales. Puede acompañarse de lesiones iniciales de retinopatía (microaneurismas o microhemorragias) que en muchos casos preceden a la aparición de la nefropatía.

SEGUNDO PERIODO. Sobreviene después de varios años, siendo raramente más precoz. Es la etapa de nefropatía descompensada. La albuminuria alcanza cifras superiores a 1 g. y se acompaña de edemas de poca intensidad. Los signos humorales son: aumento de la azoemia; disminución de la albuminemia con aumento de las globulinas, pudiendo mantenerse normales las proteínas plasmáticas totales; aumento no constante del colesterol; anemia.

En este período, que puede durar de varios meses a dos años, la insuficiencia renal es el elemento más importante, junto con las manifestaciones oculares (hemorragias retinianas o del vítreo) que provocan pérdidas importantes de la visión. La hiperazoemia es bien tolerada, traduciéndose por astenia, anorexia, cefaleas, mareos, etc., pero permitiendo al paciente cierta actividad aun con cifras de 1,50 g. a 2 g. durante varios meses. La desnutrición progresiva conduce a la anemia y a una pérdida de fuerzas muy acentuada.

TERCER PERIODO. Constituye la etapa última en la cual el cuadro clínico y humoral se integra con manifestaciones de nefrosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipoproteinemia, anemia y signos neurológicos, todo lo cual se añade a los signos propios de una uremia grave. Dentro de ese complejo sintomático pueden dominar: la nefrosis, con edemas generalizados y derrames serosos (esos edemas adquieren en algunos casos un desarrollo monstruoso); la insuficiencia cardíaca de tipo congestivo cuyos edemas exageran los ya existentes de la nefrosis; el cuadro urémico con su anemia terminal y trastornos digestivos y nerviosos es la forma más frecuente de terminación de la nefropatía. Este período final con su cortejo de dolores neuríticos es de corta duración.

tratamiento

No hay ningún procedimiento terapéutico que impida la evolución progresiva de la nefropatía diabética. Dividiremos el tratamiento en los mismos períodos estudiados en la evolución.

PRIMER PERIODO. Nefropatía compensada. El tratamiento se orientará a evitar los factores que puedan agravar a comprometer la funcionalidad renal. La infección renal tan frecuentemente asociada a la nefropatía diabética debe ser tratada enérgicamente y en forma permanente. La hipertensión arterial, en caso de existir será combatida con régimen hiposódico y los múltiples agentes hipotensores de dispensa. La dietoterapia se aplicará de acuerdo a las normas habituales sin restringir los prótidos y tratando de mantener un balance nitrogenado positivo. Se dará un aporte suficiente de glúcidos, si es necesario, con ayuda de los hipoglucemiantes orales o de la insulina, salvo en los obesos en los cuales se mantendrá un régimen hipocalórico. Bien controlado y vigilado el diabético puede vivir muchos años manteniendo compensada su funcionalidad renal.

SEGUNDO PERIODO. Nefropatía descompensada. El tratamiento tratará de evitar la desnutrición y los factores agravantes. Se mantendrá un aporte de proteínas de 1 g. por kilo de peso normal; 200 g. de glúcidos y 100 g. de lípidos. Se combatirá la anemia con extracto de hígado o pequeñas transfusiones. Se dará vitaminas del complejo B; vitaminas B₁ y B₁₂ en forma inyectable y 1 ó 2 g. diarios de vitamina C por vía oral.

TERCER PERIODO. Insuficiencia renal grave con complicaciones generales. Se tratará la insuficiencia cardíaca con digitalícos o estrofanáticos y un régimen hiposódico estricto. Se estimulará la diuresis con saluréticos (clorotiazida o similares) a los cuales, en casos de edemas marcados, se agregará prednisona en dosis de 20 a 30 mg. diarios o dosis equivalentes de corticoides similares. Los edemas nefróticos se tratarán también con esos mismos diuréticos. Landabure (1962) aconseja alternar esa terapéutica con progesterona en dosis de 200 a 500 mg. diarios durante varios días, con objeto de inhibir la acción de la aldosterona sobre el epitelio renal.

Si predomina el cuadro urémico, que es lo más frecuente, se tratará de aliviar al paciente de sus signos más molestos. Se limitará la ingestión de prótidos a 0,5 g. por kilo de peso, salvo que las proteínas plasmáticas sean muy bajas e incidan en la producción de los edemas nefróticos.

Se establece en estos casos un verdadero círculo vicioso que crea una situación realmente crítica. Si la azoemia es bien tolerada se puede aumentar, en esos casos, el aporte de prótidos a 1 g. por kilo de peso como medio de combatir la desnutrición y los edemas, lo que tiene sobre el paciente un marcado efecto depresivo. Se puede asociar agentes anabólicos como el dianabol que estimula también el apetito.

Si predominan los signos urémicos y no hay edema se hará un régimen hipoprotídico y rico en glúcidos de fácil digestión y asimilación: harinas, compotas, frutas, leche con el agregado de alimentos grasos: cremas, huevos, manteca, etc.

Cuando existen trastornos gástricos se darán antiespasmódicos digestivos o sedantes centrales (cloropromazina o fenotiacina). Pequeñas transfusiones son beneficiosas como antianémicas y estimulantes generales. Lamentablemente el médico es impotente para evitar la terminación fatal que se producirá, sea por la uremia o por la insuficiencia cardíaca.

EVOLUCION DE LA DIABETES. Se comprueba con frecuencia la mejoría del trastorno metabólico en la etapa final de insuficiencia renal. Pacientes que requerían dosis elevadas de insulina pueden llegar a prescindir de ella a pesar de haber aumentado los hidratos de carbono de la ración (Dana, 1954). Hemos tenido oportunidad de comprobar este hecho en casi todos los pacientes que han fallecido de insuficiencia renal. Más raramente se ha observado la descompensación de la diabetes y la producción de cetosis y de coma diabético (Epstein y Zupa, 1956).

complicaciones genitales

Pueden preceder o coincidir con el comienzo clínico de la diabetes, siendo con frecuencia una de las manifestaciones que conducen a su diagnóstico. Ellos consisten en trastornos funcionales o signos objetivos.

Entre los primeros se destacan la impotencia, que puede ser parcial afectando la erección, o total, incluyendo más raramente la libido.

Cuando la frigidez sexual o la impotencia aparece en personas relativamente jóvenes y no existe causa orgánica que la explique, debe buscarse la diabetes.

En la estadística de Rubin y Babbott (1958) se señala la impotencia en el 25 % de los casos por debajo de los 35 años y en el 53 % entre los 50 y 55 años, independientemente de la antigüedad y severidad de la diabetes. En el 30 % de los casos la impotencia se manifestó antes del año y en el 60 % antes de los cinco años.

Los factores neuropsíquicos tienen un papel muy importante en la aparición de esta complicación.

La diabetes bien controlada no afecta la capacidad reproductiva o fecundidad en el hombre o en la mujer.

El prurito vulvar es un signo precoz y extraordinariamente común.

Las lesiones mucosas conocidas con el nombre de **diabetides** se localizan de preferencia en las regiones genitales y son debidas a la presencia de glucosa en la orina, que favorece el desarrollo bacteriano (Derot, 1962). La balanopostitis, al igual que el prurito vulvar en la mujer, es una complicación que durante varios meses antecede con frecuencia al reconocimiento de la diabetes en el hombre. La piel del prepucio se edematiza, la mucosa se inflama y acaba por agrietarse dolorosamente estrechando el orificio prepucial. Las lesiones se infectan fácilmente y persisten hasta tanto no se combate la glucosuria que es lo que mantiene y agrava el proceso inflamatorio.

Con el tratamiento de la diabetes la balanopostitis retrocede rápidamente con simples medidas higiénicas, evitándose la fimosis cicatricial.

Culver y Tannenhans (1960) han comprobado calcificación de los conductos deferentes en los diabéticos y consideran que esa lesión es más específica que las calcificaciones arteriales, ya que el 70 % de los pacientes que presentan esa calcificación de los deferentes son diabéticos.

