

## Las Enfermedades Renales que se presentan en los enfermos con Diabetes Mellitus

CARLOS R. LANFRANCO LA HOZ ( \* )

Los diabetólogos y los clínicos de todas las épocas, han estado acordes en considerar la extrema gravedad de las complicaciones que sobrevenían al enfermo en diabetes mellitus. Ha sido bien conocido por los clínicos, que el pronóstico del enfermo diabético, pendía del estado de su corazón, del estado de sus arterias periféricas, en especial las de sus miembros inferiores y en forma principalísima dependía del estado de sus riñones.

Si es verdad que se conocía por la clínica el hecho en sí del sufrimiento renal en el diabético, no se había profundizado aún el estudio de las lesiones renales que acaecían en estos pacientes. Actualmente los conocimientos sobre estas afecciones han progresado.

Es objeto de este trabajo, dar a conocer las enfermedades renales que pueden sobrevenir al enfermo con diabetes mellitus. A continuación me ocupo de ellas.

*La nefrosis aguda grave.*--Es una enfermedad que sobreviene en los pacientes con diabetes mellitus no sometidos a tratamiento, por abandono o por desconocimiento de su enfermedad, o lo que es más frecuente, por la realización en estos pacientes, de actos quirúrgicos, sin tener en consideración las precauciones que la índole de esta enfermedad metabólica impone. Esta enfermedad se describe incluida en el *crush-síndrome* o *nefrosis del neutrón distal* o *nefrosis tubular*, y se presenta durante el coma diabético, con acidosis grave, produciéndose insuficiencia renal aguda, oliguria con isostenuria, intensa albuminuria y unos cilindros especiales, anchos y muy cortos, llamados cilindros del coma o de Kuelz.

Es una complicación del diabético, que corresponde al grupo de las nefrosis agudas graves, en parte es debida a la acción de

(\*) Cátedra de Clínica Médica, Hospital "2 de Mayo".

los cuerpos cetógenos o ácidos orgánicos, que modifican la permeabilidad glomerular y además de los trastornos circulatorios que se presentan en el coma y que alteran la función renal. Esta enfermedad es generalmente irreversible y mortal, en razón de la propia afección renal, pues del coma diabético propiamente tal, podrían recuperarse esos enfermos, pero, la insuficiencia renal aguda en marcha se intensifica, siendo la causa de muerte de estos pacientes el coma, por acidosis urémica en la que nuevamente caen.

Desde 1945 hasta la fecha, es decir, en el último decenio se han hospitalizado 41 enfermos con Diabetes Mellitus, en los servicios Julián Arce y Abel Olachea, en los que funciona la "Primera Cátedra de Clínica Médica" bajo la dirección del profesor Dr. Sergio E. Bernal, y de ellos, uno de 44 años, natural de Mollendo, que ocupó la cama N° 20 de la sala Olachea, cuya historia corresponde al N° 28650, sin saberse diabético es sometido a una intervención quirúrgica sobre cataratas, entrando inmediatamente en shock y luego en coma diabético; su glicemia asciende a 3.51 y 3.87 gr. % respectivamente, y su reserva alcalina es de 28.2 Vol. % o sean 12.5 mEq/L. Hay alrededor de 100 mm. de presión arterial máxima, marcada oliguria con densidad de la orina de 1008, previa corrección a la glucosuria que era de 50 gr. %, discreta albuminuria, con cifra de urea en sangre seguramente elevada; se presentan marcados trastornos cardiocirculatorios por lo que fallece el paciente a las 72 hs. de intervenido.

Con el tratamiento pertinente recibido, el coma diabético mejoró, llegando a recuperarse en algo la conciencia, para nuevamente sumirse en el coma acidótico. En la necropsia se encuentran riñones de tamaño y superficie normal apreciándose congestión al corte. Este es un claro ejemplo de nefrosis aguda grave, que, como he indicado, siguiendo a *Arthur Allen* (de Filadelfia) se describe incluida en el *crush síndrome* o *nefrosis del nefrón distal*.

Al mencionado caso tengo que agregar otro más del hospital Carrión de Bellavista, en el que fui invitado a colaborar en su atención, cuando ya se había presentado la complicación post-operatoria. Era el enfermo hospitalizado en Bellavista, un empleado asegurado, de 31 años, que ocupaba el cuarto N° 6 en la sala de San Francisco, que ingresó el día 21 de agosto de 1953, y que fue intervenido de urgencia por el cirujano residente. Se trataba de un hombre obeso, con una historia no muy clara, pero sugerente de síndrome ulceroso, que 3 días antes presentó un dolor como punzada,

no muy intenso en el epigastrio y luego algunas náuseas y vómitos, elevación del vientre, estreñimiento, escalofrío y fiebre; en el examen, el abdomen con resistencia en el epigastrio meteorizado, pero sin desaparición de la matidez hepática.

Con muy buen juicio quirúrgico, fué sometido a la laparatomía supraumbilical, encontrándose múltiples adherencias, un flemón gástrico y perigástrico y una úlcera de cara que le había dado origen. Por razones de técnica se vieron precisados, en ese mal terreno, a hacer una gastrectomía, cuyas suturas rápidamente se abrieron, así como la de los planos superficiales. Pues bien, el enfermo hizo un shock post-operatorio, con tensiones de 70 y 80 mm. para la máxima, de la que se recuperó; somnolencia y pronto coma con respiración de Kussmaul, oliguria y anuria. La glicemia llegó a los 3.60 gr.  $\%$ , con 80 gr.  $\%$  de glucosuria, albuminuria, cuerpos cetógenos. Con 2.50 y 2.90 gr.  $\%$  de urea en sangre y una reserva alcalina de 27.4 Vol. % o sea 12.1 mEq/L. A pesar de haber sido sometido a los tratamientos pertinentes, entre ellos la novocaina por vía endovenosa, el paciente falleció el 31 de agosto de 1953, o sea 10 días después de haber sido operado, por acidosis diabética y urémica. Es decir, este enfermo con diabetes mellitus desconocida, aunque por datos indirectos posteriores, se supo que presentaba algunos de los síntomas de la enfermedad, en razón del trauma quirúrgico hizo una nefrosis del nefrón distal, así lo consideramos en aquella oportunidad.

Hoy a la luz de mejores conocimientos, la llamamos, con Allen, *nefrosis aguda grave*.

Sirvan, pues, estos dos casos, de ejemplo de esta grave enfermedad renal que puede sobrevenir en los pacientes de Diabetes Mellitus, no sometidos a tratamiento, principalmente en razón del trauma quirúrgico. Debiendo establecerse además lo que los diabéto-logos narran y la clínica demuestra, es decir, la disparidad de relación entre lo realizado quirúrgicamente al diabético que puede ser mínimo y la gravedad del accidente vinculado al hecho quirúrgico.

Dentro de las *nefrosis crónicas*, cabe citar en primer lugar, la llamada por los norteamericanos *nefrosis osmótica* o *nefrosis vacuolar de los tubos contorneados proximales de la nefrona*.

Esta forma de nefrosis glucogénica, crónica, circunscrita, del riñón de los diabéticos ha sido debidamente interpretada y reproducida experimentalmente, sobrecargando de glucosa la sangre

arterial renal de los animales de experimentación, con lo que se obtiene una alta concentración de glucosa en las células de los tubos contorneados proximales, en razón de la función de intensa reabsorción que, con respecto al metabolismo de los hidratos de carbono, ellos desempeñan.

Luego sobreviene la degeneración, previa infiltración, que queda circunscrita a las células del segmento proximal, estableciéndose la *nefrosis osmótica*, en la que se aprecia un delicado conjunto de vacuolas en esas células de los tubos proximales. Estas vacuolas se interpretan erróneamente como correspondientes a infiltraciones de glicógeno, pero no, en realidad son vacuolas hidrópicas. Este proceso oncótico aparece reproducido en los diabéticos con marcada glucosuria.

Luego tenemos entre las *nefrosis crónicas* de los diabéticos, la designada por la escuela norteamericana con el nombre de Vacuolización Glicogénica de las asas de Henle (Vacuolas de Armani-Ebstein) y que corresponden a la conocida nefrosis glicogénica de la clasificación de Munk, en la que se aprecia las lesiones degenerativas localizadas en el asa de Henle en la nefrona, siendo del tipo de la degeneración albuminosa y de la infiltración grasa. La vacuolización glicogénica se observa en especial en los riñones de los diabéticos no sometidos a tratamiento. Es específica de la Diabetes Sacarina. La vacuolización glicogénica se observaba comúnmente; según Warren, en la actualidad se observa muy pocas veces. Las lesiones se caracterizan por el aspecto vacío de las células de las asas de Henle, pues a estas afecta en forma casi exclusiva. Hay moderada picnosis de los núcleos y marcada modificación de los gránulos eosinófilos protoplasmáticos.

Para Volhard se hablaría de Nefrosis Glicogénica o Glicémica, cuando las lesiones degenerativas fueran evidentes. Pues él describe la infiltración glicogénica simple, sin lesiones degenerativas, sino tan solo infiltrativas, no considerándola como una nefropatía por lo que casi se oponía al concepto de nefrosis glicogénica y aún de la grasa o lipémica.

La *Nefrosis grasa o Lipémica*, nefrosis infiltrativa de orden crónico, negada por la mayoría de los autores, pero aceptada por otros investigadores, en especial por Allen, es una nefrosis totalmente asintomática, que pueden tener y tienen los enfermos con diabetes mellitus, pero como bien sabemos, no es específica, pues se presenta también por la acción de otros factores etiopatogénicos.

Se caracteriza por la intensa infiltración de lípidos y la vacuolización que existe en el epitelio de los túbulos contorneados proximales, y asas de Henle en pacientes que no tienen Síndrome Nefrítico, lo que establece la diferencia fundamental con la Nefrosis Lipóidica y que sirve a su vez, según Allen, para individualizarla. Se presenta en el diabético con hipercolesterinemia y es reversible. Para Allen, existen además características histológicas de la Nefrosis Grasa, que permiten su clara identificación, en especial el hecho de que la infiltración grasa queda circunscrita al epitelio de la nefrona (túbulo contorneado proximal, asa de Henle), respetando en una forma absoluta el glomérulo, a los vasos y al intersticio.

He querido mencionar estas nefrosis crónicas, que tienen, unas, como las Osmóticas, realidad anatómica y otras, anátomo-clínica, aunque en nuestra corta cosuística, no existe ningún claro caso de ellas para imponernos la necesidad de conocerlas, que sólo así podremos llegar a su diagnóstico y para que realicen los anátomo-patólogos el más exhaustivo examen microscópico de los riñones de los diabéticos, aunque bien sabemos que estos enfermos llevan su enfermedad ambulatoriamente y que su muerte es generalmente hogareña, lo que impide la realización de estudios anátomo patológicos y, sobre todo, la especialización en ellos. Para subrayar estas dificultades, bástenos indicar los siguientes datos estadísticos.

En el decenio mencionado se hospitalizaron en el Hospital Dos de Mayo, 263 diabéticos, de los cuales fueron dados de alta 236, habiendo fallecido 27.

En los servicios "Julián Arce" y "Abel Olaechea, en el decenio mencionado se hospitalizaron 41 enfermos, de los cuales 31 fueron dados de alta y 10 fallecieron, habiendo sido posible realizales autopsia tan sólo a 3 de ellos.

La elocuencia de estos números nos permite insinuar que seguramente han pasado desapercibidas algunas de estas nefrosis crónicas en razón de que no se acompaña de la mayor parte de los síntomas del síndrome nefrótico. Han faltado pues, comprobaciones histopatológicas.

*La Papilitis Necrótica.*— Es una afección que ha llegado a ser considerada en los últimos años, clínica y anátomo-patológicamente, como una entidad nosológica. En 1877 fué descrita por Friederich por primera vez.

La papilitis necrótica debe agregarse al grupo que se ha adicionado en la clasificación de Volhard de las nefropatías, con el nombre de "Grupo Heterogéneo de las Nefropatías".

La papilitis necrótica no es una lesión específica de la diabetes mellitus, pero dos tercios de los casos de esta afección se observan en diabéticos. Se ha señalado que la lesión se encuentra en el 3% de los riñones de los diabéticos autopsiados. En todos los casos en que la papilitis necrótica se ha producido en los diabéticos, ha habido concomitancia con una grave pielonefritis ascendente aguda.

En la patogenia juegan importante papel, los trastornos, en el riego sanguíneo arterial, de los elementos histológicos de las pirámides de Malphigi, en razón de la presión intrapiélica ejercida sobre las pirámides y sus papilares, como la presión que también ejercen los exudados purulentos intersticiales sobre los capilares intertubulares, de los que depende esa irrigación.

Cuando esta afección sobreviene en el diabético, generalmente es muy grave, aguda, progresiva, llegando el enfermo a una insuficiencia renal, que es mortal, en razón del total estacelo de las papilas. Debido a la cuantía de las papilas afectadas y a la calidad de las lesiones irreversibles que en ellas se producen, es fácil establecer la correlación, con las distintas manifestaciones clínicas, en especial, con la rápida insuficiencia renal, que en estos diabéticos sobreviene y que es la causa de la muerte.

Tampoco podemos presentar en este trabajo ningún caso de papilitis necrótica, aunque hay las mismas razones antes mencionadas, para presumir que pueden también haber pasado desapercibidas. Considérese que los diabetólogos han establecido que en el 3% de los riñones autopsiados, se pone de manifiesto la papilitis necrótica en concomitancia con una pielonefritis ascendente aguda, en realidad en nuestra casuística tampoco existe ningún caso de pielonefritis con el carácter evolutivo que se ha mencionado. Sin embargo es necesario establecer que la pielonefritis crónica con sus "poussées" de agudeza se presenta en el diabético, con una frecuencia que es de tener muy en cuenta, así en nuestra casuística de 41 enfermos del último decenio, tenemos 9 pielonefritis —historias signadas con los números: 6701, 7482, 7684, 4190, 26372, 28550, 5830, 7576, 28477—, a cuyo diagnóstico se ha llegado merced a los resultados de la anamnesis, examen clínico, etiológico y bacteriológico de la orina, así como el radiológico

correspondiente. Muy explicable en el diabético, es la coexistencia frecuente de esta enfermedad, debida a la alta incidencia de otros focos sépticos. Imprescindible es pues esforzarse por diagnosticar esta enfermedad en el diabético y sobre todo, prevenirla.

*La nefroesclerosis benigna o hipertensión esencial* en el diabético existe e inclusive señalan Bell y otros investigadores, que en una proporción destacada de los diabéticos, se presenta la hipertensión esencial, con sus manifestaciones clínicas, renales y vasculares correspondientes. Ha podido determinarse que ella se presenta en los diabéticos con edad superior a los 50 años, los que tienen lesiones arterio y arteriolo-escleróticas, en una proporción mucho mayor que en los sujetos no diabéticos de la misma edad, influenciada seguramente ésta, sin haberse podido determinar, por las distintas alteraciones metabólicas de los diabéticos, en especial, la colesterinémica.

La hipertensión esencial en los diabéticos, obedece, seguramente, como indican los investigadores, a los mismos factores etiopatogénicos que intervienen en la génesis de la hipertensión esencial en general, incluía el factor hereditario siempre en juego y los de realización. Sin embargo sería necesario aceptar la existencia de algún otro factor o factores, no precisados que intervendrían para hacer más frecuente a la nefroesclerosis benigna o hipertensión esencial de los diabéticos que en otros grupos humanos. Sin pretender que en ello estribe la explicación, los investigadores han señalado a su vez la coincidencia, de más arterio y arteriolo-esclerosis en los diabéticos de alrededor de los 50 años, que en otros enfermos, y bien se conoce de la existencia de estas alteraciones vasculares en los enfermos de hipertensión esencial. A su vez, es necesario puntualizar también, que ha sido un hecho comúnmente observado por la clínica que la normalización del metabolismo hidro-carbonado de los diabéticos, así como la reducción de la obesidad que generalmente les acompaña, influye favorablemente sobre las cifras de la hipertensión arterial, habiendo creído encontrar en esto, los observadores, una razón más de nexo entre la diabetes mellitus y la hipertensión arterial esencial.

Por cierto es indispensable señalar, que el mejor conocimiento actual de las nefropatías y muy en particular el progreso de las exploraciones renales han permitido, como indican los investigadores, precisar mejor los diagnósticos, reduciendo con ello a

su vez, el diagnóstico de hipertensión esencial en los diabéticos, a tal grado que quizás no superen en frecuencia, a la que tiene esa enfermedad en otros grupos humanos.

Además de la hipertensión arterial y sus manifestaciones, servía para el diagnóstico de la nefrosclerosis benigna e hipertensión esencial en el diabético la existencia de albuminuria; ahora bien, como anteriormente hemos indicado, éste ha sido uno de los factores inducentes del error diagnóstico, que las mejores exploraciones han demostrado, tratarse de otras enfermedades renales en el diabético, entre ellas muy especialmente la Glomerulo-esclerosis-intercapilar o enfermedad de Kimmelstiel y Wilson, de la que nos ocuparemos posteriormente en forma exhaustiva.

La nefrosclerosis benigna e hipertensión esencial está presente en 8 de nuestros 41 enfermos y tratase siempre de diabéticos que han pasado los 50 años, como lo señalan los investigadores, es más, en 7 de ellos sus edades fluctuaban entre los 60 y 70 años. Sus tensiones arteriales, en todos ellos, entre las cifras de 20 y 300 mm. de Hg. para la máxima, y 120 y 160 mm. de Hg. para la mínima.

En todos había aumento del tamaño del corazón, en algunos este aumento llegó a ser muy considerable. Las alteraciones del electrocardiograma, así como del fondo de ojo y de la orina con las características correspondientes a la enfermedad. No nos permitimos establecer la comparación de presencia de esta enfermedad en los diabéticos y en los no diabéticos, pero en la bibliografía con que contamos, incluida la norteamericana que está resumida por Edward y Stieglitz, hablan de enfermedad arterial hipertensiva, le dan una frecuencia del 40% para los varones de la población norteamericana y al hablar de la etiología de esta afección, mencionan a la nefritis, endocrinopatías, etc., razón por la que no hacemos la comparación.

Ha sido, y es también con frecuencia observada en los diabéticos, la *glomerulo nefritis difusa crónica* hematógena bilateral, siendo muy explicable su existencia, además de su frecuencia, en razón de la multiplicidad de infecciones focales, de orden piógeno, que acompañan al diabético en todo el curso evolutivo de su enfermedad metabólica, dentro de la cual sus propios tejidos y en especial los de algunos órganos, son fáciles medios de cultivo para esos gérmenes piógenos, que ya sabemos, juegan rol importante en el mecanismo etiopatógeno de las nefritis difusas hema-



tógenas bilaterales y en la evolución de las mismas, pues al seguir actuando son factores importantísimos en el pasaje a la cronicidad de las nefritis, en la reagudizaciones y en los brotes isquémicos malignos que pueden sobrevenir y sobrevienen en los enfermos con glomérulo nefritis difusa y que, como bien sabemos, son causas que aceleran la evolución de la enfermedad, llevando más rápidamente a los enfermos a la insuficiencia renal, es decir a la uremia genuina o verdadera.

Generalmente la glomérulo nefritis difusa, se inicia en los enfermos antes que su diabetes mellitus se ponga de manifiesto ostensiblemente, en aquella etapa que denomina Jiménez Díaz y otros investigadores, con el nombre de pre-diabetes o diabetes potencial. Etapa en la cual ya existe el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, pero todavía a nivel tisular, siendo este un factor preponderante en el condicionamiento de la obesidad, que tan frecuentemente se observa como manifestación de la pre-diabetes.

A su vez, en esta misma etapa, son muy frecuentes las infecciones a que anteriormente hemos hecho referencia. Casi todos los diabéticos nos hablan de su pio-dermitis reiteradas, bajo la forma de ántrax, forunculosis, perifoliculitis, impétigos, otras estrepto y estafilodermias, asociadas a micosis superficiales o a los eczemas. Además de estas afecciones supurativas de la piel y sus anexos, producidas por estreptococos y estafilococos, son muy frecuentes: la piorrea alveolar o paradentosis con sus sacos de pus, los abscesos alveolo-dentarios, las gingivitis y las estomatitis. se ha señalado la alta incidencia de frecuencia de otras infecciones focales en los diabéticos; así en ellos son muy frecuentes la amigdalitis supuradas, las afecciones de los senos paranasales y del oído medio. Es también conocida la alta frecuencia de colecistitis, de pielitis y de afecciones de las vías aéreas en el diabético. Como vemos pues, el pre-diabético o el diabético en período de estado tiene generalmente las afecciones que causan con tanta frecuencia la glomerulo nefritis difusa hematógena bilateral. En la clínica es, pues, frecuente observar y diagnosticar la nefritis en el diabético, contando para ello con elementos que no permiten la confusión con las otras nefropatías de que puede adolecer el enfermo de diabetes mellitus. La anatomía patológica, conforme han señalado los investigadores, ha puesto de manifiesto las lesiones

características de la glomerulo nefritis difusa crónica en el enfermo diabético.

Podemos pues concluir que la glomerulo-nefritis difusa crónica existe en el enfermo diabético, habiendo sido bien estudiada. Sin embargo es necesario subrayar, que los mejores conocimientos actuales de las nefropatías, principalmente histo-patológicas, han permitido establecer retrospectivamente los errores de diagnóstico en que se incurría, en una forma muy especial entre las glomerulo nefritis difusas, y la enfermedad de que a continuación me ocupo, que es el objeto principal de este trabajo.

En la casuística de que me ocupo, representada, vuelvo a insistir, por 41 diabéticos, tan exhaustivamente como nuestros medios nos lo permiten, contamos con 7 enfermos de glomerulo nefritis difusa crónica, 6 de ellos sin insuficiencia renal y 1 con insuficiencia renal, historias signadas con los números siguientes: 5830, 28477, 7684, 28026, 28478, 20715, 7482. No voy a insistir en los elementos de orden clínico y de laboratorio que nos permiten el diagnóstico, tan sólo deseo hacer especial hincapié en el tiempo de la enfermedad, que siempre es de larga y aún muy larga duración, tanto, que muchas veces las nefritis anteceden a la diabetes ostensible o sea, que ella se inicia en la etapa de "pre-diabetes" o diabetes potencial. Como se puede colegir, un porcentaje bastante elevado de diabéticos hacen nefritis y hay que tenerlo muy en cuenta para los efectos de tratar de presumir en esa enfermedad cuando aún el diabético no la presenta, actuando sobre los elementos que se conocen que son factores etiopatogénicos de ella. Debo hacer especial mención que, de estos 7 enfermos diabéticos con nefritis, 4 de ellos tienen concomitantemente una pielonefritis, pudiendo esta ser el factor etiológico de la anterior, o por lo menos influir en su evolución.

*Enfermedad de Kimmeistiel y Wilson o Glomerulo-Esclerosis intercapilar diabética.*— Hasta el año 1936, solamente se conocía la vacuolización glicogénica del epitelio tubular de las asas de Henle, como específicamente producida por la diabetes sacarina. Es verdad, que a su vez, desde 1906, Lamy y colaboradores, aportaron importantísimos datos sobre la existencia de la *Nefrosis Osmótica*, cuyo mejor conocimiento quedó relegado hasta 1933, en que Helmholtz volvió a insistir sobre el tema, haciendo ver sus relaciones con la administración de grandes cantidades de soluciones sacarinas por vía endovenosa, en especial la glucosa.

Sin embargo, es en 1940 cuando en realidad se adquiere un buen conocimiento de la nefrosis osmótica o nefrosis del túbulo contorneado proximal, vinculándola entonces especialmente, a la diabetes de los enfermos no tratados, que presentan por lo tanto marcadas y abundantes glucosurias. La papilitis necrótica no es una enfermedad específica de la diabetes, aunque esta es su principal factor etiológico. Esta enfermedad ha sido conocida merced a la inicial descripción que hizo Friederich en 1877 y muy particularmente a los estudios clínico y anátomo-patológicos realizados recién en los últimos años por Edmundson, Martin y Evans; Robbins, Mallory y Kinney, a quien se debe el reconocimiento de entidad nosológica de esta afección.

Como bien vemos, pues, hasta el año 1936, solamente se conocía a la vacuolización glicogénica del epitelio tubular como específicamente debida a la diabetes mellitus.

En ese año de 1936 se publicó el importante trabajo de Kimmeistiel y Wilson, en el que se describía una forma de *Glomeruloesclerosis* que se produce a veces en los diabéticos y que va acompañada de hipertensión arterial, edemas, albuminuria, hipoproteinemia y retinopatía. El trabajo atrajo la atención de los investigadores, aunque tuvieron cierta desconfianza, cuya causa estuvo en el mismo trabajo, pues se afirmaba por Kimmeistiel y Wilson que las lesiones eran de "escasa frecuencia" y además las consideraban como etapas histológicas evolutivas muy avanzadas de las lesiones glomerulares, que ellos denominaron con el nombre de *Nefroesclerosis Senil de causa arterial* y al identificar este último proceso con la glomérulo esclerosis diabética, contribuyó a restarle importancia a ésta. Por último los clínicos e investigadores, no admitían que la afección descrita por Kimmeistiel y Wilson hubiera pasado inadvertida a investigadores como Bright, Widal, Volhard, Farr, Lichwitz, entre otros, a quienes se debe el conocimiento casi total de las nefropatías, era esta una nueva razón de duda.

Desde 1936 hasta 1941, aparecieron una serie de trabajos demostrativos de la existencia de la glomerulo-esclerosis intercapilar diabética, que vinieron a desvanecer las dudas existentes y a consolidar el mejor conocimiento de esta afección. Las observaciones clínicas que se hicieron, señalaron que se podría tratar de un genuino síndrome clínico con su correspondiente cuadro histológico. Es en 1941 cuando Allen, describe detalladamente la lesión histológica, demostrando que era una característica forma de esclero-

*rosis glomerular capilar*, no intercapilar, como había sido señalada inicialmente por Kimmeistiel y Wilson. Sin embargo, es necesario desde ahora indicar que para otros histopatólogos, la esclerosis glomerular es *intercapilar*, o sea alrededor de los capilares del ovillo glomerular, en especial de los capilares periféricos que se encuentran adosados a la membrana visceral de la cápsula de Bowman. Actualmente, en virtud de las pruebas histopatológicas, representadas por láminas seriadas, que ha presentado Allen, se aceptaría por la mayoría de los investigadores que la esclerosis glomerular diabética es de origen capilar y no intercapilar. Indicaba, además, Allen en su trabajo de 1941, que esta glomérulo esclerosis capilar era casi específica de la diabetes mellitus y agregaba que se observaba comunmente en los diabéticos de más de 40 años.

En los años comprendidos entre 1938 y 1949 se han sucedido las publicaciones de una serie de trabajos, demostrativos de la existencia de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson. Así tenemos que ha sido refrendada por Allen en 1938, por Newburger y Peters en 1939; por Allen en 1941; por Herburt en 1941; por Horn y Smetana en 1942; por Laippley, Eitzen y Dutra en 1944; por Goedof en 1945; por Lukens y Dohan en 1946; por Henderson, Sprague y Wagener en 1947; por Rifkin, Parker, Pelin, Berkman y Spiro en 1948; por Robbins en 1948 y por Derow, Altschule, Schlesinger en 1949. Todos estos connotados investigadores, corrientes a distintas escuelas médicas, verificaron y aceptaron la existencia de la glomérulo-esclerosis descrita por Kimmeistiel y Wilson y como él, la mayoría de ellos la siguen llamando con el nombre de *Intercapilar*, a pesar de los convincentes trabajos de Allen y otros.

Pero, si es verdad que todos los investigadores antes citados reconocen la existencia de la enfermedad y que difieren algunos en el origen capilar o intercapilar de las lesiones histológicas, es muy importante señalar que algunos de estos investigadores dudan de la *especificidad diabética* de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson. Así tenemos que en las estadísticas que presentan Horn y Smetana; Henderson, Sprague y Wagener, Laippley, Eitzen y Dutra, se señala que en un elevado número de pacientes no diabéticos, tuvieron en el examen histopatológico post-mortem la lesión de la glomérulo-esclerosis intercapilar descrita por Kimmeistiel y Wilson; inclusive tenemos en el trabajo correspondiente a Horn y Smetana, que se afirma que la glomérulo-esclerosis se observa

realmente en los pacientes no diabéticos que en los diabéticos, y en otro trabajo de Chistien, no citado aún, publicado en 1942, concluía que la lesión de la glomérulo-esclerosis carecía por completo de especificidad. A su vez Goodof, en su trabajo de 1945, indica que dichas lesiones se encontraron en el 30% de pacientes nodiabéticos de más de 70 años.

Sin embargo, en contraste con las opiniones de los investigadores que he mencionado, tenemos la de Arthur C. Allen renombrado anatomopatológico y profesor de patología de las más importantes universidades norteamericanas, quien indica que él y los miembros de su escuela, en su abundante y larga casuística, solamente hallaron un caso en el que la lesión de la glomérulo-esclerosis existía sin ser el enfermo diabético. Hace a su vez especial énfasis en que a dicho enfermo no se le había realizado estudios de la glicemia y de su curva, ni tampoco el test de Exton-Rose. Para Allen, pues, la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson es específicamente de origen diabético.

Así mismo Bell, el gran investigador de Filadelfia, en sus trabajos y en su texto de 1947, señala que sólo observó en caso de glomérulo-esclerosis en un sujeto que no padecía de diabetes mellitus y como Allen opina definitivamente en el origen específico o sea diabético de las lesiones. Sus aseveraciones están respaldadas por un abundante material y una larga casuística.

En el Instituto de Anatomía Patológica del Memorial Hospital de New York, se asevera que la glomérulo-esclerosis intercapiilar diabética no ha sido observada nunca por sus investigadores, en pacientes que no fueran diabéticos. Ellos sostienen en forma definitiva que esa lesión es específica de la diabetes mellitus.

En el Instituto de Anatomía Patológica de Mallory, hacen aseveraciones exactamente iguales y expresan su opinión por intermedio de los trabajos de Robbins, enteramente favorables a la especificidad diabética de la glomérulo esclerosis.

En el Instituto de Anatomía Patológica del Ejército de los EE. UU., indican que nunca observaron la glomérulo-esclerosis en pacientes que no fueran diabéticos, habiendo revisado toda su casuística para hacer esta aseveración, pero en forma muy especial revisaron la correspondiente a los años comprendidos entre 1942 y 1946.

Por último en el "Hospital de Veteranos" de Kingsbridge, se afirma también el concepto que es específicamente diabética la glomérulo-esclerosis descrita por Kimmeistiel y Wilson.

Abona su vez como argumento importantísimo de la especificidad diabética, el hecho de haberse logrado, por Lukens y Dohan, producir experimentalmente la lesión de la glomerulo-sclerosis intracapilar en los animales diabéticos.

Por lo expuesto, parece pues razonable concluir, en vista de las importantísimas opiniones de Allen, Bell y de las escuelas histopatológicas correspondientes a los cuatro grandes Hospitales e Institutos que hemos mencionado, que *la glomérulo-esclerosis intercapilar es una enfermedad específica de la diabetes mellitus*. Al parecer muchos de los casos publicados por los investigadores que no consideran a la lesión como específica, no corresponden a la verdadera glomérulo-esclerosis de Kimmeistiel y Wilson y el error se habría iniciado por error de orden diagnóstico.

Además de estos investigadores, según Mirsky y Nelson, consideran como no diabéticos a los pacientes que no tenían glucosuria. En consecuencia, podrían haber existido algunos diabéticos dentro de los casos considerados como inespecíficos.

La glomérulo-esclerosis intercapilar diabética, es de frecuente observación, según la opinión de los investigadores; así, tenemos que para Robbins la enfermedad se presenta en el 20% de los diabéticos; para Allen en el 33%, este autor indica que la lesión se observa, aproximadamente, en uno de cada tres diabéticos mayores de 40 años. Hay algunos investigadores que citan cifras de incidencia muy superiores, pero que no consignamos, en razón de que se les ha demostrado que incluían casos de glomérulo-nefritis difusa. Es decir que sus casos no reunían los requisitos histológicos para ser considerados como de glomérulo-esclerosis diabética.

Se ha establecido que la lesión de la glomérulo-esclerosis es muy poco frecuente en los diabéticos menores de 40 años.

Siegel y Allen, solamente tienen un caso, en un diabético de 34 años. Bell no tienen ningún caso de menos de 30 años. Lisle y Dutra, dicen tener hasta la fecha, en un diabético de 16 años, el paciente más joven con glomérulo-esclerosis. Es también conveniente señalar que Allen ha revisado la histología de los pacientes jóvenes, demostrando que sus lesiones correspondían a glomérulo-nefritis difusa crónica.

Todos los investigadores están acordes en considerar, que la incidencia de frecuencia de la glomérulo-esclerosis diabética predomina en las mujeres sobre los varones.

La prolija y exhaustiva observación que han realizado los investigadores clínicos, de los enfermos diabéticos con manifestaciones de sufrimiento renal ostensible y la correlación anatómico-clínica, verificada entre los clínicos y los patólogos, en el post mortem de estos enfermos y de los otros, en los que se puso de manifiesto, en la necropsia, las lesiones histopatológicas características de la glomérulo-esclerosis intercapilar diabética, han permitido un buen conocimiento de los cuadros clínicos, es decir, de la sintomatología clínica de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson. Así, tenemos un primer grupo de estos enfermos, casi asintomáticos en lo que respecta a que ellos no narran en la anamnesis, trastorno subjetivo alguno, pero que al realizarles el examen clínico y los exámenes de laboratorio, se pone de manifiesto, pequeños o discretos edemas palpebrales, pre-tibiales o maleolares; algunas modificaciones de la presión arterial en el sentido de moderado aumento de la sistólica y la diastólica; en el examen de orina, pequeña albuminuria.

Son estas formas, pues, en realidad oligosintomáticas. En el post mortem de estos enfermos, que por cierto no fallecen ni directa ni indirectamente en razón de su lesión renal, se ha demostrado al hacer la correlación anatómico-clínica, que las lesiones de la glomérulo-esclerosis intercapilar diabética existen, pero aún son discretas y que siendo diseminadas no afectan aún a todos los glomérulos.

Hay otro grupo de diabéticos, en los que histológicamente, se ha demostrado este mismo tipo y este mismo grado de lesión post mortem y, sin embargo, no presentaron ninguna manifestación clínica, ni subjetiva ni objetiva.

Son formas enteramente asintomáticas para algunos investigadores, formas de inicio de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson.

Existe un tercer grupo de estos enfermos, son aquellos que tienen un cuadro clínico completo, tanto en lo que respecta a la diabetes mellitus en si, como a la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, pues tienen hipertensión arterial con distintas graduaciones, en lo referente a los síntomas, como a las cifras que pueden ser elevadas. Tienen además los enfermos de este grupo, las mani-

festaciones completas del *síndrome nefrótico*, es decir, edemas pálidos, inmóviles, indoloros y hasta extensos; oliguria; hipoproteí-nemia con inversión de la relación serina-globulinas; albuminuria, desde discretas hasta de muchos gramos; Addis de nefrosis, con marcado incremento de las células y leucocitos; especial aumento de los cilindros hialinos y gran número de cilindros anormales, es decir granulosos y sus variantes, epiteliales, leucocitarios y hasta céreos; hipercolesterinemia y aumento de los otros lípidos, ácidos grasos y lecitinas. En este tercer grupo de enfermos diabéticos, se ha precisado por el estudio microscópico de sus piezas necróticas, que las lesiones de glomérulo-esclerosis intercapilar, eran extensas, en lo que respecta a los capilares en si, diseminados en ambos riñones aunque con cierta variación evolutiva en la lesión glomerular. Estas formas son las que han motivado la necesidad de prolijos diagnósticos diferenciales, con la glomérulo nefritis difusa crónica sin insuficiencia renal de evolución pseudo nefrótica y aún con la amiloidosis renal, que puede presentar el diabético.

Estos enfermos del tercer grupo, en cuanto al pronóstico, son de mediana gravedad.

Por fin, tenemos un cuarto grupo de enfermos, con enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, que tiene la sintomatología de los enfermos del grupo anterior, pero, en los momentos avanzados de la afección se modifican, principalmente el síntoma edema en su cuantía, cuando sobrevienen las manifestaciones de acidosis urémica. Los enfermos de este grupo tienen además mayor y más permanente hipertensión arterial. Se hace ostensible la retinopatía hipertensiva con sus distintas manifestaciones clínicas, en mucho, vinculadas al edema y a la hemorragia, que, cuando son máculo-papilares condicionan la ceguera, transitoria o permanente según los sean esos factores causales. En estos enfermos diabéticos, hay la predisposición a que su retinopatía hipertensiva evolucione rápidamente hacia la retinopatía esclerosa. No olvidemos que muchos de ellos tienen la retinopatía mixta, hipertensiva o esclerosa (todavía llamada albuminúrica) y diabética. Presentan estos enfermos insuficiencia cardíaca con sus distintas manifestaciones, en relación a la intensidad de la misma y al compromiso parcial o global del corazón. Lo más importante es que en esta etapa, estos enfermos tienen manifestaciones de insuficiencia renal, es decir, de uremia verdadera propiamente tal. Sin embargo, es bueno subrayar, en lo que respecta a las alteraciones de la función



renal, que algunos investigadores han apreciado retención nitrogenada en los enfermos del grupo anterior. Así se señala en forma global, que el 75% de los diabéticos con glomérulo-esclerosis tienen retención nitrogenada. En estos enfermos del cuarto grupo, la histopatología pone de manifiesto que las lesiones de la glomérulo-esclerosis intercapilar diabética son muy extensas y profundas en cuanto al glomérulo y uniformes en los riñones. Pudiendo existir otras alteraciones debidas a la arterioesclerosis y a la misma diabetes mellitus a nivel de los túbulis.

Todos los investigadores que han estudiado la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, ya sean clínicos y en especial los patólogos, están acordes en considerar que la evolución total de las lesiones histopatológicas de la glomérulo-esclerosis diabética, es relativamente corta, sobre todo si se la compara con las más importantes nefropatías que conocemos. Se ha señalado que la duración de la enfermedad desde la iniciación de las lesiones histológicas hasta la terminación de los enfermos en uremia, es de dos años como plazo mínimo y de cuatro años como plazo máximo.

Es decir, que todos los casos durarían de dos a cuatro años desde el inicio hasta su terminación.

Spiegel y Allen, afamados investigadores, comunican un importante y demostrativo caso. Se trata de un paciente diabético que fallece de uremia verdadera por su glomérulo-esclerosis intercapilar, poniéndose de manifiesto, en el examen microscópico del riñón único que poseía, las lesiones avanzadas y características de la efeción. Dicho enfermo había sido nefrectomizado del otro riñón tres años antes de su fallecimiento, demostrándose en una forma absoluta, la no existencia de ninguna lesión diabética en dicho riñón, en especial, completa ausencia de glomérulo-esclerosis intercapilar diabética.

Este caso y otros similares, en especial el publicado por Derow, Altschule y Sechlesinger, que es semejante al de Spiegel y Allen, han permitido precisar la corta duración de la enfermedad. A su vez los investigadores señalan que la diabetes mellitus, precede a la instalación de las lesiones de la glomérulo-esclerosis intercapilar en unos tres a veinte años, o más, estando esto en relación con las características clínicas de la diabetes en si. En las formas leves de la diabetes, que son las más frecuentes, las lesiones renales se producen a través de muchos años. En las formas medianas o graves, éstas son de más precoz presentación.

El pronóstico del diabético con enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, está en relación con la sintomatología que posea, y ella, a su vez, está en paralela correlación, con la extensión y grado de las lesiones de los riñones.

Los enfermos cuya sintomatología permite clasificarlos en el grupo 4 tendrán una corta duración de vida y la muerte podrá producirse: o por uremia o insuficiencia cardíaca. En todo caso cuando en un diabético se hace el diagnóstico de esa enfermedad, hay que considerar que su plazo de vida fluctúa entre dos y cuatro años.

En el estado actual de los conocimientos, no es posible aún decir nada con respecto a la etiología y patogenia de la glomeruloesclerosis intercapilar; tan sólo hay que hacer especial énfasis en el hecho de que, la enfermedad se presenta en el diabético de más de 40 años y de ellos muy especialmente en los que no tratan su diabetes, es decir, en los que tienen constantes, permanentes y elevadas cifras de glicemia, además de pertinaces glucosurias.

Los investigadores tan sólo han señalado los hechos que creen deben jugar papel en la etiopatogenia. Se indica como factor importante a la alta concentración de glucosa en la sangre del ovillo glomerular, al exceso de filtración de este cristaloides por la membrana capilar; a su reacción de orden químico que se produciría a nivel de estos capilares glomerulares, entre las proteínas y la glucosa, puesto que se ha encontrado un precipitado de proteínas en las paredes de los capilares afectos, además de otros elementos, cuyo conjunto tienen afinidad especial y específica por determinados colorantes, lo que ha permitido a Allen un detallado estudio histológico de las lesiones. Como vemos, pues, está aun por establecerse el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, no sabiéndose con certeza si las causas señaladas juegan algún rol, como se supone.

No me ocupo de la anatomía patológica de la enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, por tratarse de un tema que merece siempre ser acompañado por las pruebas objetivas correspondientes, cuando se le trata. Sin embargo, ha de señalarse, que en realidad es a los anatomopatólogos y a la histopatología a quien se debe los mayores conocimientos que se tiene actualmente de la glomeruloesclerosis intercapilar diabética. Inicialmente Kimmeistiel y Wilson, y actualmente Allen, Bell, Lee, Siegel y otros investigadores

son los que se han encargado de hacer conocer con exactitud las lesiones histopatológicas de la enfermedad precisando que ellas radican en los capilares glomerulares, particularmente en los que se encuentran cercanos al polo urinario del ovillo glomerular. Las lesiones que son tan características y cuya especificidad diabética hoy día no se discute, que han permitido que se establezca, como una entidad nosológica refrendada por la clínica, a la glomérulo-esclerosis intercapilar diabética o enfermedad de Kimmeistiel y Wilson cuya nomenclatura está dada por su indiscutible lesión histológica.

Ahora me voy a ocupar de los tres últimos casos de nuestra casuística, signadas sus historias con los números: 6365, 6355, 6701, lo que consideramos que pudieran corresponder a la glomérulo-esclerosis intercapilar diabética o enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, contando para ello tan sólo con el diagnóstico clínico que, en realidad, tiene un valor relativo en el diagnóstico de esta enfermedad, a pesar de que de los tres enfermos, dos fallecieron y uno llegó a la autopsia más no a la micropsia, razón por la que no se hizo el diagnóstico histopatológico.

La edad de estos pacientes era de 42, 49 y 58 años. El tiempo de diabetes en el de 49 años, era de más de 20 años con un tratamiento dietético y medicamentoso irregular, es decir, una diabetes descompensada; los síntomas de la enfermedad renal se inician 8 meses antes del fallecimiento, con las distintas manifestaciones de la hipertensión arterial. En su hospitalización se constatan cifras de 240 mm. de Hg. para la máxima y 120 mm. para la mínima Síndrome nefrótico; insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal con acidosis urémica y con la llamada diabetes suspendida, cifras de glicemia de 2.23 gr. y 1.44 gr.%, sin producirse eliminación por la orina.

El enfermo de 42 años, desconocía ser diabético hasta tres meses antes de ingresar, en que se le acentúan síntomas de evidente diabetes y se le inician tumultuosas manifestaciones de la enfermedad renal, falleciendo en acidosis urémica con 2.50 gr.% de urea en sangre, 23Vol.% de reserva alcalina, que corresponden a 10.2 mEq/L., albuminuria, cilindruria, una glicemia de 1.83 gr.%, sin glucosuria, es decir, también diabetes suspendida.

El de 58 años, con una historia similar, diabético de 5 años mal contados, con 6 meses de enfermedad renal que fallece también en uremia.

Como inicialmente he indicado, son estos tres casos muy sugerentes de haberse tratado de enfermedad de Kimmeistiel y Wilson, más no podemos asegurarlo, aunque lo tumultuoso e intempestivo de sus manifestaciones de alteración renal que termina en la acidosis urémica, refuerzan esta presunción.

#### SUMARIO

De acuerdo con los acuciosos clínicos de otrora, hemos demostrado que realmente el peligro y el pronóstico del enfermo diabético está en relación, entre otros factores, con las enfermedades renales que con frecuencia hacen y que de por sí son causa de muerte del diabético, otras veces, muchas de ellas alteran la presión arterial y la pared vascular, con las consecuencias fisiopatológicas que conocemos.

#### CONCLUSIONES

- 1º—Se presenta 42 historias de enfermos con diabetes sacarina, 41 de ellos correspondientes a enfermos estudiados en las salas Julián Arce y Abel Olaechea del Hospital Dos de Mayo, en el último decenio, y 1 enfermo en la sala San Francisco del Hospital Daniel A. Carrión de Bellavista, con la finalidad de estudiar las enfermedades renales del diabético.
- 2º—De ellos, dos tuvieron Nefrosis AGUDA grave; 9, Pielonefritis Crónica, que se subdividen en: 5, con Pielonefritis exclusiva y 4, asociada con Nefritis; 8, con Nefroesclerosis Benigna; 7, con Glomérulo-Nefritis Difusa Crónica; 6, son insuficiencia renal y 1 con ella; y 3 con presumible ENFERMEDAD DE KIMMEIS- TIEL Y WILSON.
- 3º—De los 42 diabéticos, 25 tuvieron enfermedad renal. Repárese que la nefro-esclerosis benigna, aún se subsiste incluyéndola dentro de las nefropatías.
- 4º—Es indispensable prevenir la diabetes o diagnosticarla precozmente, para evitar sus graves complicaciones, entre las que están, como muy presentes, las enfermedades renales que han sido estudiadas.
- 5º—Aún no se ha diagnosticado en nuestro medio, anatomopatológicamente la mayor parte de las enfermedades renales de los diabéticos.