

11227  
57  
2g



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital General Tacuba I.S.S.S.T.E.

"VALOR DEL USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CON-  
VERTASA DE ANGIOTENSINA PARA LA DISMINUCION DE  
LA PROTEINURIA EN PACIENTES DIABETICOS CON NEFRO-  
PATIA EN EL HOSPITAL TACUBA I.S.S.S.T.E.

TESIS DE POSGRADO  
Para obtener el Título en la Especialidad de  
MEDICINA INTERNA  
p r e s e n t a  
Dr. Guillermo Enrique Sandoval Hernández



**ISSSTE** México, D. F.

Asesor de Tesis:  
Dr. Guillermo Berlanga Fernández de Cordoba

Noviembre de 1992

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE GENERAL.

Introducción	Página 1
Definiciones	3
Antecedentes históricos	6
Fisiopatología	8
Objetivo del estudio	22
Hipótesis	24
Materiales y métodos	25
Resultados	27
Discusión	36
Conclusiones	38
Bibliografía	39

## INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente; la incidencia es de 1 a 2 % de la población mundial. En algunos países altamente desarrollados se menciona que es hasta de 8 %. En México no hay estadísticas confiables pero se calcula que es hasta del 4 % aproximadamente. Esta enfermedad se caracteriza por anomalías metabólicas, complicaciones a largo plazo que afectan ojos, sistema nervioso central, vasos sanguíneos por lesión de la membrana basal y riñones.

La enfermedad renal es una causa frecuente de muerte e incapacidad en enfermos con Diabetes Mellitus. La mayoría de las enfermedades renales en etapa terminal en Estados Unidos, son debidos a Nefropatía diabética. El 40 a 50 % de los diabéticos tipo I, sufren esta complicación siendo un poco menos frecuente en los diabéticos tipo II (1).

Se sabe que la nefropatía diabética es el trastorno aislado más importante que conduce a la insuficiencia renal crónica. El hecho no es sorprendente ya que aún ahora cerca del 30 % de los diabéticos tipo I tienden a desarrollar una nefropatía con incidencia máxima después de haber padecido diabetes desde 15 años antes. Se han hecho estudios recientemente para identificar los cambios estructurales y funcionales para detectar a pacientes con posibilidades de terapéutica temprana, surgiendo entonces los términos de neuropatía diabética incipiente, caracterizada por aumentos subclínicos en la excreción de albúmina, la llamada

microalbuminuria.

Se han hecho varios intentos para mejorar la función renal,-- entre ellos está el control estricto de la glucemia con insulina dieta hipoprotéica y tratamiento antihipertensivo utilizando vasodilatadores, bloqueadores beta cardiosselectivos e inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (Captopril y Maleato de enalapril). Estos están siendo usados en pacientes diabéticos--- hipertensos debido a su potencial en reducir la presión arterial sistémica así como la intrarrenal, con lo cual disminuye la proteinuria en estadios tempranos y tardíos de la nefropatía diabética. Es por eso que este estudio se encaminó a confirmar este aspecto en los pacientes con diabetes mellitus y nefropatía diabética, en esta unidad médica, para poder utilizar este medicamento en forma sistemática y por ende mejorar la calidad de vida de estos enfermos (3).

## DEFINICIONES.

Nefropatía diabética; Es una enfermedad que se presenta en -- pacientes con diabetes mellitus de larga evolución (10 a 20 años de inicio), que condiciona daño renal caracterizado por cambios-estructurales en la membrana basal y mesangio, manifestandose -- como excreción urinaria de proteínas en forma persistente. Tiene 5 etapas secuenciales y progresivas que llevan a la insuficien--cia renal en cuestión de pocos años si no se dá tratamiento ade--cuado; además es una de las terribles complicaciones de la diabe--tes mellitus y se presenta hasta en el 30% de los pacientes dia--béticos del tipo I. Es una de las causas más frecuentes de en---fermedad renal en etapa terminal.

Microalbuminuria; Es un signo pronóstico casi seguro de ne---fropatía tardía en diabéticos dependientes de insulina y puede -definirse como el aumento del índice de excreción urinaria de --albúmina pero sin proteinuria clínica concomitante; Se considera que hay microalbuminuria si la excreción urinaria de albúmina es superior a 20 microgramos por minuto, ó menor ó igual a 200 meg--por minuto (30 a 300 mg en 24 horas), en ausencia de infección--de vías urinarias y con glucemia normal en un período mayor de 6 años con diabetes mellitus (2).

Etapas de la nefropatía diabética; Møngensen y colaboradores--han propuesto una progresión de 5 estadios en la historia natu--ral de la enfermedad en pacientes con DM tipo I (2,5). Cuadro 1.

CUADRO 1

ESTADIO	PRESENTACION	ALTERACIONES FUNCIONALES	FACTORES PARA LA PROGRESION	% DE PROGRESION
Estadio 1 hipertrofia temprana e hiperfunción	Presente al momento del diagnóstico.	↑ de la FGR presión capilar glomerular.	Hiperglicemia	100
Estadio 2 Lesiones renales sin datos clínicos.	2-3 años después del diagnóstico.	↑ de FGR ↑ Presión capilar glomerular	Hiperglucemia Presión capilar glomerular aumentada Factores genéticos; ? HAS ? dieta alta en proteínas	35-40
Estadio 3 Nefropatía incipiente.	7-15 años después del diagnóstico.	↑ Excreción urinaria de albúmina .03 a .3 g/d ↓ ligero de la FGR pero empieza a declinar	HAS, Hiperglicemia, proteínas altas en la dieta.	80-100
Estadio 4 Nefropatía diabética clínica	10-30 años después del diagnóstico.	Excreción urinaria de albúmina mayor de .3 g/d FGR normal o ligeramente disminuida y con disminución progresiva	HAS, dieta alta en proteínas	75-100
Estadio 5 Insuficiencia renal - en etapa terminal	20-40 años después del diagnóstico.	FGR menor de 10 ml/min. Creatinina sérica mayor de 884 micromoles por litro.	HAS, dieta alta en proteínas.	...

FGR; Filtración glomerular renal.

Fuente; Joseph V. Selby; The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy, JAMA, Vol 263 No. 14, pp 1955.

Esta clasificación se puede aplicar también a diabeticos tipo 2.

Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (IECA); - Son medicamentos cuyas principales indicaciones son el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia cardíaca. Derivados del veneno de la serpiente sudamericana denominada Bothrops Jararaca siendo el más potente el teprotide cuya clínica es limitada ya que su aplicación es intravenosa. El primer inhibidor de la ECA sintético por vía oral fué el captopril el cual al igual que teprotide actúa inhibiendo a la enzima convertasa de angiotensina, teniendo efecto además en la desintegración de la bradisinina, inhibiendo a la cinasa correspondiente.- El efecto principal a nivel renal es la disminución de la presión intrarrenal a nivel de la arteriola eferente y por lo tanto un decremento de la permeabilidad glomerular a la albúmina (7).



## ANTECEDENTES HISTORICOS.

Se Conoce la diabetes mellitus desde la antigüedad tomando su nombre por las observaciones de hipócrates al percibir el sabor dulce de la orina de estos pacientes. La etiología de la DM se demostró por los trabajos de Moring y Minkowik en 1889 al demostrar que perros pancreatectomizados mostraban un síndrome similar a la DM humana con poliuria, polifagia, emaciación, ceto--sis, defectuosa cicatrización de las heridas e infección, más -- sin embargo sin encontrar la presencia de alguna substancia es--pecífica que provocara tales síntomas. En 1991 L. Scott había -- extraído un principio activo del páncreas con etanol ácido y en 1921 Paulesco demostró la presencia de un material pancreático -- capaz de producir hipoglucemia en animales. En realidad el cré--dito del descubrimiento de la insulina se atribuye a Banting y -- Best que extrajeron el principio activo del páncreas y demostra--ron sus efectos terapéuticos en perros y sujetos humanos. Esto -- contribuyó en gran medida a la mejoría en estos pacientes pero -- se observó un incremento en las secuelas tardías de la DM; entre ellas a la nefropatía diabética (ND). A finales del decenio de -- 1960 el número de pacientes diabéticos aceptados para el programa de enfermedad renal en etapa terminal aumentó de manera cons--tante de tal forma que desde entonces uno de cada 3 ó 4 pacien--tes que ingresan a un programa de apoyo renal, es diabético (3). Esto ha impulsado para que se realicen estudios para tener una --

clasificación funcional, estructural y pronóstica para el tratamiento de estos pacientes. La clasificación de Mogenssen y colaboradores realizada en 1983 es la más aceptada, dividiéndola en 5 estadios (5).

En los últimos años una de las metas de la investigación es tratar de encontrar los primeros cambios en la función y estructura renal, que puedan predecir el desarrollo subsiguiente de enfermedad renal más avanzada, e identificar aquellos pacientes más adecuados para una intervención terapéutica temprana. A raíz de esto surgió el término de nefropatía diabética incipiente caracterizada por aumentos subclínicos de la excreción urinaria de albúmina, llamada microalbuminuria. En base a esto se han utilizado diversos tratamientos para controlar la proteinuria, tales como dieta, control de la glucemia y control de la tensión arterial. Entre los antihipertensivos están los inhibidores de la ECA, de los cuales hay controversia respecto a su utilidad en la disminución de la proteinuria siendo más los estudios a favor que en contra (9).

## FISIOPATOLOGIA

La historia natural de la enfermedad renal es algo continuo - con distintas fases; una fase temprana caracterizada por hiperfiltración renal, una fase prolongada de microalbuminuria, una fase clínica de proteinuria persistente subclínica y una fase final de progresión a la muerte por insuficiencia renal crónica ó enfermedad arterial coronaria. En todos los estadios la hipertensión arterial juega un papel muy importante.

Desarrollo de proteinuria persistente; La proteinuria persistente indica la presencia de alteraciones en la permeabilidad glomerular. La proteinuria generalmente no ocurre en los primeros 5 años después del diagnóstico de DM, sin embargo su incidencia aumenta rápidamente con los años, teniendo un pico en la segunda década de haber padecido DM y entonces declina y solamente una tercera parte desarrolla proteinuria persistente, contrastando con la creencia de que la duración de la DM es factor determinante de las complicaciones diabéticas. Esto apoya la hipótesis de que menos del 50% de los diabéticos son susceptibles de daño renal.

La Herencia se ha propuesto que tiene un papel importante. -- La hiperglucemia induce cambios morfológicos en la membrana basal y el mesangio permitiendo el desarrollo de anomalías en la permeabilidad del glomérulo capilar y la proteinuria persistente. Se piensa que existen defectos en los genes que codifican

varios de los componentes de la membrana basal o enzimas responsables de la degradación de la membrana basal, por lo que los pacientes que tienen estos cambios morfológicos pueden presentar aumento en la presión intraglomerular capilar como resultado del aumento del tono de la arteriola postglomerular ó la hipertensión arterial sistémica, y por lo tanto son susceptibles de lesión glomerular y proteinuria persistente.

Se ha observado que la hipertension arterial sistémica (HAS) aumenta el riesgo de presentar proteinuria hasta 2.5 veces más que en los diabéticos no hipertensos, observando además que la ND ocurre principalmente en pacientes con predisposición familiar a la HAS ó la HAS en ellos mismos e historia de mal control de la glucemia. Se ha propuesto que las anormalidades renales que predisponen a la HAS esencial, también pueden predisponer a la proteinuria persistente en presencia de DM descontrolada.

Por todo lo anterior se puede pensar que la presencia de DM, mal controlada, predisposición genética a la HAS o la HAS misma son factores de riesgo para desarrollar nefropatía diabética.

La elevación de la filtración glomerular no puede ocurrir a través de la elevación del flujo sanguíneo renal; por lo tanto la presión intraglomerular aumenta y esta alteración hemodinámica esencial puede ser responsable de la lesión glomerular y desarrollo de la proteinuria persistente. Esta teoría se apoya en un estudio realizado con IECA, la cual disminuyó la excreción de

albúmina. El flujo renal y el índice de filtración glomerular se incrementó significativamente en el grupo con tratamiento sugiriendo que estos medicamentos previenen o retardan el desarrollo de proteinuria persistente al disminuir la resistencia renal.(4)

Cambios estructurales del riñón en la nefropatía diabética; - Tamaño renal; En pacientes de reciente diagnóstico se encuentran aumentados de tamaño, demostrándose en ratas con diabetes experimental inducida por medicamentos tóxicos para las células beta del páncreas; Se sabe que esto es debido a hipertrofia e hiperplasia celular cuyo mecanismo no está claramente entendido.

Características patológicas; La marca distintiva de la glomeruloesclerosis diabética es el adelgazamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares e incluso a nivel tubular también. Se han descrito 4 lesiones distintivas; las formas difusa y nodular de glomeruloesclerosis intercapilar, la lesión capsular en gota y la lesión fibrinoide, siendo la lesión nodular --- descrita por (Kimmestiel y Wilson en 1936), considerada como patognomónica de la ND, sin embargo no es vista tan frecuentemente como la lesión difusa. Esta se caracteriza por deposición de material parecido a la membrana basal en el mesangio de todos los glomérulos. Se observa además proliferación mesangial que -- posteriormente es reemplazado por el material infiltrante. Todo esto disminuye la luz arterial de los capilares impidiendo el -- flujo adecuado. Se sabe que estas lesiones están compuestas de -

glucoproteínas. Existe controversia respecto a que si el adelgazamiento de la membrana basal es tardía o temprana en la enfermedad, sin embargo se ha concluido que existen 2 tipos de lesiones una temprana relacionada con la hipertrofia glomerular y otra de pendiente de la duración de la diabetes. La hematuria microscópica o macroscópica es indicativo de biopsia sobre todo si no hay evidencia de retinopatía.

**Cambios funcionales:** Filtrado glomerular renal, flujo plasmático renal; Se ha demostrado que los cambios hemodinámicos y funcionales ocurren antes que los morfológicos; Se ha visto que de la filtración glomerular renal que está aumentada al parecer debido a un aumento en el flujo plasmático renal ocasionado por -- disminución de las resistencias de la arteriola aferente más que la eferente lo que incrementa la presión hidraulica transcápilar sin embargo la filtración glomerular disminuye con la evolución de la DM. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esto. Del Castillo y colaboradores encontraron una substancia que denominaron glomerulina, la cual es un ácido glucorónico sintetizado en el hígado que demostró que eleva la filtración glomerular renal en perros. Otra teoría sería que el aumento de tamaño del -- riñón en etapas iniciales aumenta el área de filtración. Se sabe que el riñón normal es influenciado por otras sustancias tales como catecolaminas, renina, angiotensina, prostaglandinas, factor natriurético, mioinositol, sorbitol, cuerpos cetónicos; sim-

embargo el rol de estas sustancias en la fisiopatología es incierto.

**Proteinuria;** La característica principal de la ND es la proteinuria. Se ha observado que se produce en diabéticos posterior a ejercicios, por lo que se ha utilizado como detección en pacientes diabéticos con nefropatía incipiente, detectándose por radioinmunoensayo. Se ha demostrado que es albúmina lo que se encuentra en la orina lo que indica que es de origen glomerular.

La excreción renal normal de albúmina varía de 2.3 a 8.3 microgramos por minuto. Se habla de microalbuminuria si es entre 20 y 200 mcg por minuto y los valores superiores se considera -- proteinuria clínica. Diversos estudios han demostrado que la filtración glomerular elevada y la hipertensión arterial contribuye a la progresión de la ND. La microalbuminuria predice el desarrollo posterior de la nefropatía en la DM tipo II también. De los mecanismos responsables de la proteinuria se saben los siguientes; Alteraciones hemodinámicas, hormonas (catecolaminas, renina, angiotensina II, glucagón, hormona del crecimiento, etc), tamaño de la pared capilar glomerular respecto a la carga selectividad, y alteraciones en la membrana basal.

**Cambios bioquímicos:** Se sabe que la membrana basal está compuesta por partículas de colágeno, no colágeno y carbohidratos. La colágena es de tipo IV cuya característica es la presencia de cistina la cual está ausente en el tipo I y III de los vasos san

guíneos; Se encuentra localizada básicamente en la lámina densa de la membrana basal. El componente no colágeno de la membrana basal es a base de proteoglicanos glucosaminoglicanos, laminina, fibrectina, midogen y entactin. Los proteoglicanos glucosaminoglicanos; de ellos el sulfato de heparán abarca el 85% y el sulfato de condroitina proteoglicano el 15 % restante. El sulfato de heparán le confiere la carga negativa y así participa en la función de filtración glomerular de la membrana basal.

La glucosilación no enzimática es una reacción de condensación entre los carbohidratos y los grupos libres de N terminal o los grupos epsilon amino de lisina de varias proteínas. La proteína más estudiada es la Hb, sin embargo otras estructuras pueden tener esta reacción (albúmina, membrana eritrocitaria, cristalino, aorta, piel, colágena de la membrana basal) e incluso en condiciones normales, por lo que se ha propuesto en la patogénesis de ciertas complicaciones de la DM. Se han encontrado 2 tipos de productos finales de la glucosilación; tempranos y avanzados; los primeros se normalizan al disminuir la hiperglicemia y los segundos se acumulan en los vasos sanguíneos básicamente.

Se han observado disminución del sulfato de heparán en la membrana basal de los nefrópatas diabéticos alterando las propiedades electronegativas de tal forma que se produce el paso de la albúmina.

Se han observado también alteraciones de la degradación de la



colágena, disminuyendo su síntesis con tratamiento a base de insulina y aumentando su producción con la hormona del crecimiento, sugiriendo un papel importante en la patogénesis de los cambios en el mesangio de los diabéticos.

La aminoguanidina se une preferentemente a los precursores -- reactivos de los productos finales de la glucosilación no enzimática avanzada para formar un producto inactivo; sin embargo se debe esperar a que concluya la fase I de experimentación.

Patogenesis (ver tabla 2); La teoría genética ha sido controversial y queda aún como no resuelta sin embargo se ha asociado a los siguientes antígenos de histocompatibilidad; HLA DR4, B8 - B 15, en relación a retinopatía y nefropatía.

La teoría metabólica se ha demostrado en forma evidente en base a 1.- La retinopatía y la ND mejoran con el buen control de la glucemia, 2.- correlación del adelgazamiento de la membrana basal con duración conocida del tratamiento metabólico, 3.- Microangiopatía en pacientes con DM secundaria e hiperglucemia, 4.- Micro y macroangiopatía en varios tipos de DM experimental, 5.- Regresión de los cambios en la membrana basal y mesangio en ratas diabéticas con tratamiento a base de insulina o trasplante de islotes beta, 6.- Regresión de las lesiones en ratas diabéticas con control de la glucemia con hipoglucemiantes orales, 7.- Mejoría de la hipertrofia renal con la euglicemia, 8.- regresión de la síntesis de colágena y glucosilación enzimática, con

insulina, 9.- Regresión de la proteinuria en animales diabéticos a base de insulina o células de islotes, 10.- Desarrollo de lesiones glomerulares en riñones transplantados a diabéticos y regresión de la nefropatía en sujetos no diabéticos que reciben un riñón de un diabético.

Alteraciones hemodinámicas; Se sabe que existe un incremento en el flujo plasmático renal y aumento de la presión hidráulica-transcapilar lo que en forma crónica aumenta las células de la matriz mesangial y del glomérulo y finalmente produce glomerulosclerosis. Esto altera también la permselectividad de la membrana basal lo que resulta en la proteinuria. sin embargo algunos estudios no apoyan esta teoría, por lo que se necesitan --- estudios adicionales.

Se considera que el contexto de estas 3 teorías actúan en forma conjunta para ocasionar daño renal.

Tratamiento; el control adecuado de la glucemia es esencial, lo ideal es mantener la glucemia entre 5.6 y 7.8 mmol/l y glucosa posprandial de 11.1 mmol/l. Básicamente el tratamiento se divide en 2 tipos; 1.- Fase temprana; encaminado a prevenir la hipertrofia glomerular, hiperfiltración y macroalbuminuria. 2.- fase tardía; tratamiento para la enfermedad renal terminal.

El tratamiento de la fase I; es esencial el control de la glucemia ya sea con insulina o hipoglucemiantes orales.

Restricción de proteínas en la dieta; el alto contenido de --- proteínas en la dieta produce glomerulosclerosis a nivel de ---

experimentación, debido a que aumenta la presión intraglomerular con la consiguiente proteinuria y daño glomerular (3,20). Se visto que hay un efecto aditivo con el uso de dieta y enalapril, - lo cual se piensa es por mecanismos diferentes (21). Otros estudios apoyan esta aseveración ya que disminuyen la progresión de la insuficiencia renal crónica, sin embargo no siempre es bien-- tolerada por los pacientes (22).

Otras de las modalidades del tratamiento son los inhibidores de la aldosa reductasa, siendo el sorbinil el prototipo, el cual reduce la proteinuria y previene además el adelgazamiento de la membrana basal en animales de experimentación.

Tratamiento antiplaquetario (dipiridamol y aspirina), previene también el adelgazamiento de la membrana basal al intervenir en la síntesis de prostaglandinas, sin embargo no afecta la excreción urinaria de albúmina. Otros medicamentos usados son los hipocolesterolémicos (mevilonin y ácido clorhídrico). Disminuyen la albuminuria al disminuir la expansión de la matriz mesangial (3).

Lo que más se ha estudiado es el control de la HAS; Respecto a esta se ha observado que la HAS sostenida aumenta el riesgo de enfermedad renal, incluso la HAS puede ser manifestación inicial de la nefropatía incipiente o manifiesta; Se ha encontrado correlación significativa entre la HAS y la microalbuminuria. Esto mejora con tratamiento antihipertensivo y se ha demostrado que es más efectivo disminuir la presión intraglomerular que la sis-

témica para prevenir el daño glomerular y la proteinuria. Un aumento en la TA mayor de 10 mm Hg en un diabetico después de la consulta inicial se considera como hipertensión leve. Sin embargo el tratamiento farmacológico es recomendado cuando excede los valores de 140/90. El uso de antihipertensivos debe individualizarse ya que la mayoría tienen efectos secundarios importantes en los pacientes diabéticos.

Los IECA están siendo extensamente usados por su habilidad en reducir la hipertensión arterial y la intraglomerular en etapas iniciales e incluso en etapas tardías de la enfermedad (3). En un estudio realizado en 1989 por Guieppe Romanelli y colaboradores demostró que captopril disminuía la proteinuria en pacientes diabéticos tipo I y II con albuminuria posterior a ejercicio con dosis de 25 mg VO cada 12 horas, en pacientes normotensos considerando que esto fué debido a disminución de la presión intraglomerular sin embargo quedaron algunos aspectos por discutir; 1.- No se sabe si los diabéticos en etapa II con albuminuria al ejercicio desarrollaran microalbuminuria basal y 2.- No quedó claro si la reducción de la albuminuria indica mejoría de las lesiones glomerulares (10). Otros autores indican que los inhibidores de la ECA deben ser medicamentos de primera elección en este tipo de pacientes (18). Otro estudio realizado en 1990 con el propósito de investigar si el efecto de los inhibidores de la ECA era debido al efecto hipotensivo sistémico o a nivel intrarrenal utilizando 3 grupos; uno con nifedipina, otro con --

placebo y un tercero con captopril administrado después del ejercicio a diabéticos normotensos incluso hasta en etapa II o III-- de ND; se encontró que bajó más la TA con nifedipina que con placebo o captopril y que la excreción urinaria de albúmina fué mayor en los otros dos grupos que después de la administración de captopril (p menor de 0.01) (11). Este estudio contrasta con --- otro realizado con perindopril con nifedipina administrado hasta por un año en el que se observó que el efecto antihipertensivo y la disminución de la proteinuria fué similar y que al suspender lo presentaban nuevamente microalbuminuria e HAS. Se observó que previno la proteinuria en normotensos y la disminuyó en diabéticos hipertensos (12,17). El enalapril se ha utilizado con el mismo fin demostrando que previene la albuminuria en pacientes diabéticos hipertensos, básicamente al reducir la presión intraglomerular y la presión sistémica (13). Otro estudio comparó nifedipina, la cual no altera la presión intraglomerular, contra diltiazem que sí disminuye la presión intraglomerular demostrando--- que al disminuir la presión intrarrenal disminuye la proteinu--- ria y que la nifedipina aumentó la proteinuria en relación a --- diltiazem (14). Otro estudio compara lisinopril con diltiazem y demuestran que tienen los mismos efectos (19). Se ha demostrado que el efecto principal de los IECA es, aparte de disminuir la --- presión intraglomerular, modular las propiedades intrínsecas de la barrera glomerular al parecer disminuyendo el tamaño de los --- poros (15 y 16). Por todo lo anterior podemos pensar que son mu-

chas las evidencias de mejoría de la proteinuria con IECA en --- otros países, por lo que es necesario comprobar estas observaciones en nuestra población.

Tratamiento de la insuficiencia renal en etapa terminal; Existen 2 tipos de tratamiento para diabéticos urémicos; Diálisis -- (hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria crónica, diálisis peritoneal intermitente, hemofiltración) (3).

Enfermedad renal en diabéticos tipo II; Se sabe que la RD es más frecuente en diabéticos tipo I hasta 10 veces más; sin --- embargo la progresión a la insuficiencia renal crónica es más --- lenta. Se ha observado que puede haber otras nefropatías no diabéticas ya que esto ocurre generalmente en grupos de edad mayores de 40 años.

La razón de la baja frecuencia de IRC (3 a 8 %) independiente de la aparición temprana de proteinuria en DM tipo II, es desconocida. Es posible que la mortalidad temprana debida a enfermedad aterosclerótica cardiaca, diferencias genéticas y étnicas, grado de hiperglicemia, función renal hemodinámica inalterada, presencia de enfermedad renal menos agresiva, grado de presión arterial y modificadores del tratamiento influyen al prevenir la enfermedad renal de la progresión de los diabéticos tipo II. (9).

## CUADRO 2

## TEORIAS DE LA PATOGENESIS DE LA MICROANGIOPATIA DIABETICA.

**Genéticos****Metabólicos**

Hiperglicemia y/o deficiencia de insulina.

**Hormonas**

Exceso de insulina

Exceso de hormona de crecimiento

Exceso de catecolaminas

Exceso de glucagon.

**Bioreológicos**

Viscosidad incrementada

Agregación eritrocitaria incrementada

Agregación plaquetaria incrementada

Actividad fibrinolítica disminuida

Niveles de glucoproteína incrementada.

Hipoxia tisular y alteraciones en los niveles de 2,3, difosfoglicerato.

Metabolismo anormal de prostaglandinas

metabolismo anormal de polyol

Función anormal de las células endoteliales y mesangiales

Metabolismo anormal de los lípidos

Mecanismos anormales de transporte celular

**Alteraciones hemodinámicas**

Hiperfiltración glomerular

Hipertensión glomerular

Factor de filtración incrementado

Transporte anormal tubular de sodio

**Infección; virus****Inmunológicos**

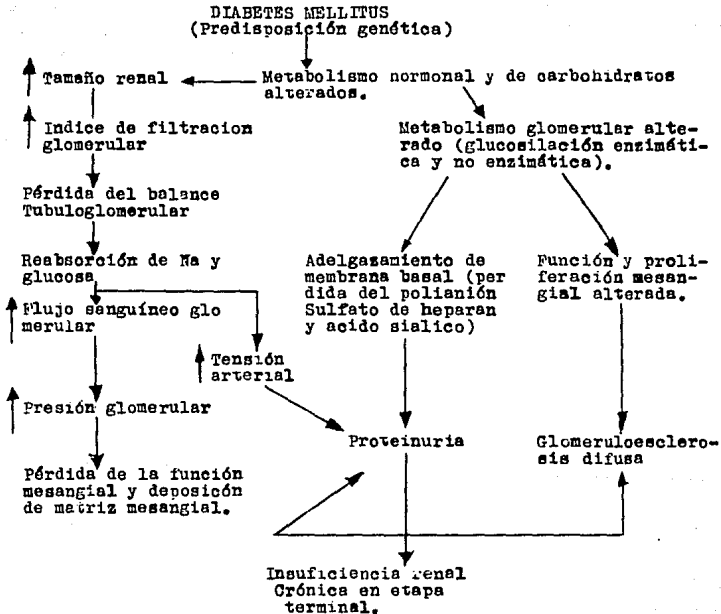
Anticuerpos contra la insulina.

Anticuerpos contra la membrana basal

Anticuerpos antitiroideos.

Fuente; Alluru S. Reddi et al, Arch Intern Med Vol 150 Enero 1990  
pp 35.

TABLA 3



Fuente; Reddy cols; Arch Intern Med, enero de 1990 VOL 150 pp 37



### OBJETIVO DEL ESTUDIO.

La combinación de HAS, DM y nefropatía diabética, tiene una fisiopatología compleja caracterizada por valores bajos de renina y aldosterona, catecolaminas normales o bajas y un espacio de sodio expandido.

En base a este perfil hemodinámico y humoral, los diureticos son una terapia racional, sin embargo estos tienen múltiples efectos metabólicos secundarios incluyendo hiperglucemia, hipocalcemia, hiperlipidemia lo cual disminuye los beneficios a largo plazo. Los betabloqueadores pueden actuar sinérgicamente con los diuréticos pero también tienen efectos metabólicos secundarios. Los bloqueadores alfa tienen un uso incierto en pacientes con reducción de la función autónoma, pero pueden tener efectos metabólicos mínimos y sin embargo son efectivos y pueden disminuir la albuminuria. Los vasodilatadores tienen pocos efectos metabólicos y son sinérgicos con los simpaticolíticos. Los bloqueadores del calcio son potencialmente efectivos en disminuir la HAS con renina baja con efectos metabólicos insignificantes, por lo menos en voluntarios.

Pese a que existen diferentes tipos de antihipertensivos, aún no emergido el agente ideal, que se derine como, capaz de bajar la TA sin efectos metabólicos y que invierta la fisiopatología sistémica conocida. Casi ninguno de los medicamentos llenan estos requisitos.

Los IECA son los que más se acercan al ideal, ya que están --

libres de efectos metabólicos indeseables y son una terapia racional basada en los bajos niveles de renina y aldosterona en la nefropatía diabética; además los IECA no parecen ser antihipertensivos potentes en estos pacientes cuando se administran con otros agentes o solo. Sus efectos en la HAS en estos pacientes ha sido poco apreciable. En un estudio, la monoterapia crónica con captopril bajó la TA por 12/8 mm Hg (4).

Los IECA, especialmente Captopril y enalapril, son antihipertensivos efectivos en pacientes diabéticos, y reducen la tensión arterial sin efectos metabólicos clínicos secundarios. Existe evidencia de que estos medicamentos mejoran la glucemia en pacientes diabéticos y no diabéticos. Muchos autores consideran que se deben preferir como terapia inicial en pacientes diabéticos. Hay pocos estudios a largo plazo con captopril comparado con otros agentes en pacientes diabéticos o no diabéticos. Uno de los inconvenientes con el uso de los IECA es su costo (9).

En base a todo lo anterior y a las repercusiones en la calidad de vida de los pacientes diabéticos con nefropatía, decidí hacer este estudio para valorar 1.- La frecuencia de diabéticos con ND, 2.- Valorar la disminución de la proteinuria en pacientes diabéticos con ND utilizando Captopril en los pacientes que se hospitalizan en el Hospital Tacuba I.S.S.S.T.E.

### HIPOTESIS.

Son muchas las evidencias que apoyan la eficacia de los IECA como tratamiento de elección en pacientes diabéticos con ND para disminuir la proteinuria y por ende mejorar la función renal (3, 4, 7, 9, 11, 10, 16, 23, ), sin embargo son pocos los estudios en población mexicana. Una diferencia fundamental con otras poblaciones es que en nuestro medio es más frecuente la DM tipo II y que la mayor parte de los estudios para la ND y proteinuria son en diabéticos tipo I. Es por eso que decidí hacer este estudio en base a la siguiente

Hipótesis; La nefropatía es una de las complicaciones más severas de la DM y que cursa con un mayor deterioro de la calidad de vida de los que la sufren, por lo que es importante encontrar un medicamento capaz de disminuir la progresión de la nefropatía y ya que la evidencia es grande en favor de los IECA, considero que, si estos medicamentos son capaces de disminuir la proteinuria y por ende mejorar la función renal, entonces mejoran la calidad de vida de los pacientes y disminuye el grado de progresión hacia la insuficiencia renal crónica en nuestra población.

## MATERIALES Y METODOS.

Se realizó este estudio en el hospital Tacuba I.S.S.S.T.E. en el lapso comprendido de Abril a Octubre de 1992, con pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna.

**Criterios de inclusión:** Todos los pacientes que ingresaran con diagnóstico de DM de más de 5 años de evolución, mayores de 15 años de edad; **Criterios de exclusión ;** Pacientes con DM de menos de 5 años de evolución, hipotensión arterial marcada, alergia conocida a los IECA, intolerancia al medicamento, Haber ingerido IECA en los últimos 30 días, creatinina mayor de 3, Depuración de creatinina menor de 30 mg por minuto, que no completaran el tratamiento, y que no tuvieran proteinuria

A todos se les realizó depuración de creatinina y cuantificación de albúmina en orina de 24 horas en 3 ocasiones en un lapso de una semana, determinando así los valores al inicio, durante y al final del tratamiento, realizándose la toma de muestras de laboratorio de sangre por lo menos al principio y al final del lapso de una semana (exámenes de rutina, BH, QS, ES, EGO). Se recabaron los efectos indeseables o secundarios con los que pudieran cursar durante el tratamiento.

En base a todo lo anterior se dividió a los pacientes en 2 grupos; 1.- Con albuminuria sin tratamiento, 2.- Con albuminuria y con tratamiento con captopril. Los pacientes del grupo 1 no recibieron tratamiento por presentar criterios de exclusión. A los del grupo 2 se les administró captopril a dosis de 25 mg VO

cada 12 horas por una semana.

Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en esta unidad. El método estadístico utilizado fue la prueba de la Chi cuadrada.

### RESULTADOS.

Se realizó un estudio experimental en fase 4, prospectivo,--- longitudinal, comparativo de causa a efecto en pacientes con DM- y neuropatía diabética. Se estudiaron un total de 51 pacientes-- se excluyeron a 6 por no haber completado el estudio con lo que quedó un total de 45 pacientes, de estos se excluyó a 19 ya que no presentaban proteinuria. 25 pacientes presentaban proteinuria 10 mujeres y 10 hombres; 3 cursaban con DM tipo I (8.0%), 23 con DM tipo II (80.4%). Se dividió a los pacientes en dos grupos; -- el grupo 1 con proteinuria y con tratamiento convencional (no -- captopril) y el grupo 2 con proteinuria y con tratamiento con -- captopril 25 mg vía oral cada 12 horas.

Grupo 1; Estuvo constituido por 13 pacientes, 5 hombres y 8 - mujeres, con edad promedio de hombres de 58.2 años y de mujeres- de 69.1 años; 1 paciente cursaba con DM tipo I y 12 con DM tipo- II, con un tiempo de evolución promedio de la DM de 12 .9 años-- (9 a 24 años); 2 tenían neuropatía diabética grado III (15.3%)-- 8 en etapa IV (61.5%) y 3 en etapa V (23.0%): Todos ellos cursa- ban con macroproteinuria. La mayoría tenía azúcares elevados así- como depuración de creatinina baja, y otros se incluían en este- grupo por no habérseles aplicado tratamiento. 9 sufrían de HAS - (69.2%), 3 con infección de vías urinarias (23.0%), 2 tenían ne- fropatía agregada (gota y litiasis renal respectivamente (15.3%) 11 de ellos presentaron mejoría de la proteinuria únicamente con medidas convencionales para estos enfermos (dieta, diuréticos,--

y otros antihipertensivos) (83.3%); sólo en 2 empeoró la proteinuria (15.6%). En 4 empeoró la depuración de creatinina al disminuir (30.7%) y en 9 mejoró la depuración al aumentar (69.0%).

El grupo 2 lo constituyeron 15 pacientes, 4 hombres y 9 mujeres con edad promedio de hombres de 39.0 años y de mujeres de 62.2 años: 7 eran diabéticos tipo II y 2 del tipo I, con un promedio de evolución de la DM de 10.3 años (6 a 35 años), 7 cursaban con nefropatía en etapa IV (53.3%), 6 con nefropatía en etapa III; Todos presentaban macroproteinuria, 3 cursaban además con HAS (20%), 1 con IVU (7.6%), 3 tenían problema vascular cerebral agregado. A todos se les administró captopril a razón de 25 mg vía oral cada 12 horas por una semana. En 11 de ellos mejoró la proteinuria (84.6%) y en dos empeoró (15.3%). La depuración de creatinina mejoró en 7 pacientes (53.3%) y empeoró en 6 (46.1%).

Se utilizó la prueba de la Chi cuadrada para valorar la depuración de creatinina y la cuantificación de albúmina en orina, antes y después del periodo de tratamiento.

En el grupo 1 (control), la macroproteinuria mejoró en 9 pacientes (69.2%) en forma significativa (p menor de 0.05), en 2 (15.3%) empeoró en forma no significativa (p mayor de 0.05) y en 2 (15.3%) mejoró en forma no significativa (p mayor de 0.05). La depuración de creatinina en dos pacientes (13.3%) mejoró significativamente (p menor de 0.05), en 7 (53.3%) mejoró en forma no significativa (p mayor de 0.05) y en 4 (30.7%) empeoró en forma no significativa (p mayor de 0.05).

En el grupo 2 se observó que la macroproteinuria en 10 pacientes (70.9%) mejoró significativamente (p menor de 0.05); En dos pacientes (15.3%) empeoró significativamente (p menor de 0.05) y en 1 (7.6%) mejoró en forma no significativa (p mayor de 0.05).- La depuración de creatinina en 7 pacientes (53.8%) mejoró significativamente (p menor de 0.05), en 5 pacientes (38.4%) empeoró en forma significativa (p menor de 0.05); en un paciente (7.6%) disminuyó en forma no significativa (p mayor de 0.05).



TABLA 4

Datos generales de los pacientes.

GRUPO	EDAD	H	M	DMI	DMII	NEFROPATIA					ALB	NO ALB	TX
						I	II	III	IV	V			
1	63.0	5	8	1	12	0	0	2	8	3	13	0	0
2	50.9	4	9	2	11	0	0	6	7	0	13	0	13

TABLA 5

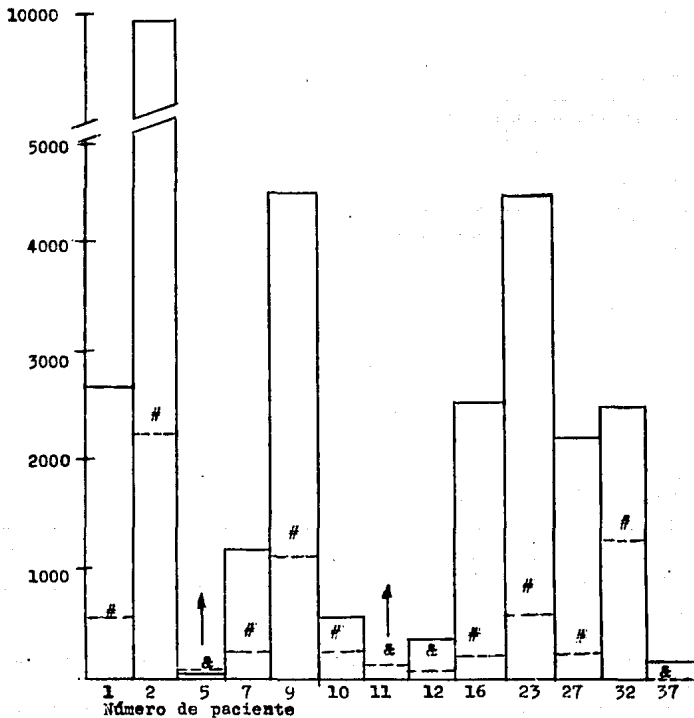
ENFERMEDADES CONCOMITANTES

GRUPO	HAS	IVU	OTRAS : NEFROPATIAS.
1	9	3	2 (gota, litiasis renal).
2	3	1	3 (problema vascular cerebral).

TABLA 6

Con Tx # pa- ciente	Albuminuria mg/día			Cr Urinaria ml/min			Grado de Nefropatía
	Antes	Después	Difer.	Antes	Después	Difer.	
6	60	50r	+507	40.7	47.8	+1.1	IV Intermedia
13	1290	800	-490	19.7	23.0	+3.9	IV avanzada
17	405	Neg	-405	44.8	82.4	+40.6	IV Temprana
28	2070	1500	-570	25.0	22.7	-2.9	IV avanzada
36	300	Neg	-300	34.0	6.9	-27.1	III
38	1140	70.5	-1069	42.4	27.8	-14.6	IV intermedia
39	70	200	+130	34.0	40.0	+6.0	III
40	335.5	Neg	-335.5	50.0	45.0	-5.0	III
41	312	Neg	-312	98.6	90.0	-8.6	III
42	123	Neg	-123	63.8	70.0	+7.0	III
43	252	55	-197	70.0	68.0	-2.0	III
44	2740	1130	-1610	30.2	35.0	+5.4	IV temprana
45	770	Neg	-770	60.3	70.0	+9.7	IV Temprana
Sin Tx # de pa- ciente							
1	2750	551	-2199	11.8	12.7	+0.9	IV avanzada
2	9990	2310	-7680	31.5	14.0	-17.5	IV avanzada
5	30	42	+12	39.0	4.0	-35.0	III
7	1120	247	-873	1.7	2.0	+0.3	V
9	4500	1150	-3350	18.0	22.6	+4.6	IV Avanzada
10	522	240	-282	17.7	15.0	-2.7	IV avanzada
11	Neg	124	+124	5.9	9.1	+3.2	V
12	300	55	-325	32.9	54.0	+21.1	IV intermedia
16	2550	200	-2350	21.1	25.3	+4.2	IV avanzada
23	4450	550	-3922	21.2	24.9	+3.7	IV avanzada.
27	2145	284	-1861	10.7	12.1	+1.4	IV avanzada
32	2545	1232	-1313	8.2	7.2	-1.0	V
37	150	Neg	-150	40.0	45.0	+5.0	III

albumina  
mg/día



# p menor de 0.05

— Antes

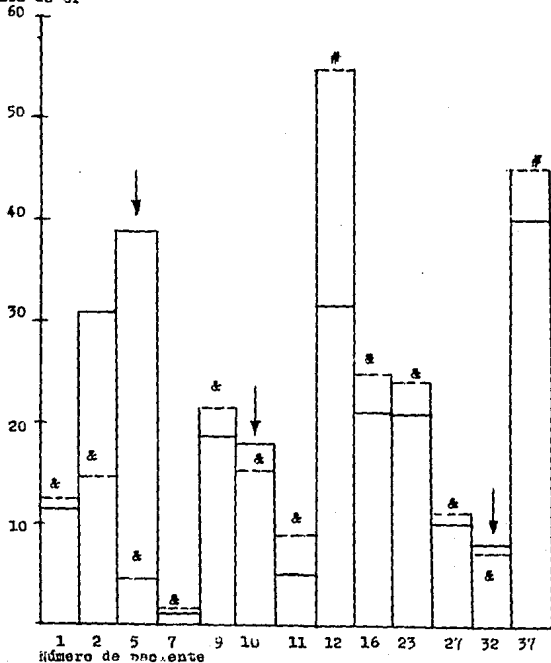
& p mayor de 0.05

- - - después

↑ Empeoró

Depuración de creatinina en pacientes con tratamiento Convencional.

ml/min de Cr



# p menor de 0.05

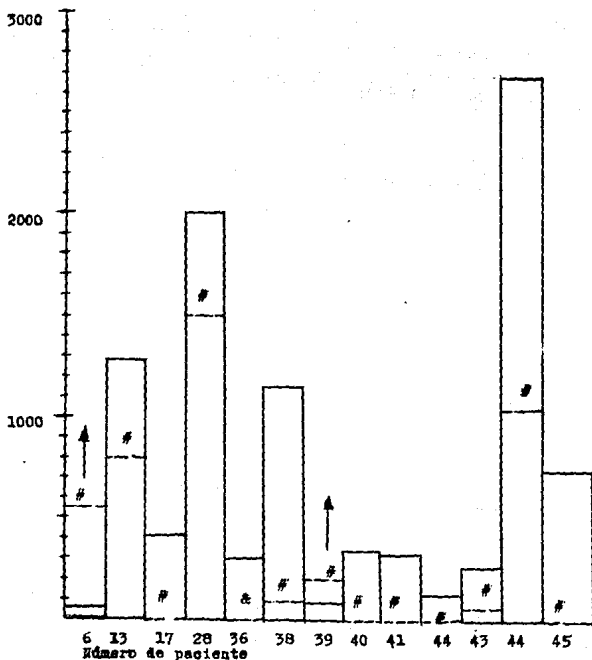
& p Mayor de 0.05

↓ empeoró

— antes del tratamiento convencional

- - - después del tratamiento convencional

Albumina  
mg/día



# p menor de 0.05

& p mayor de 0.05

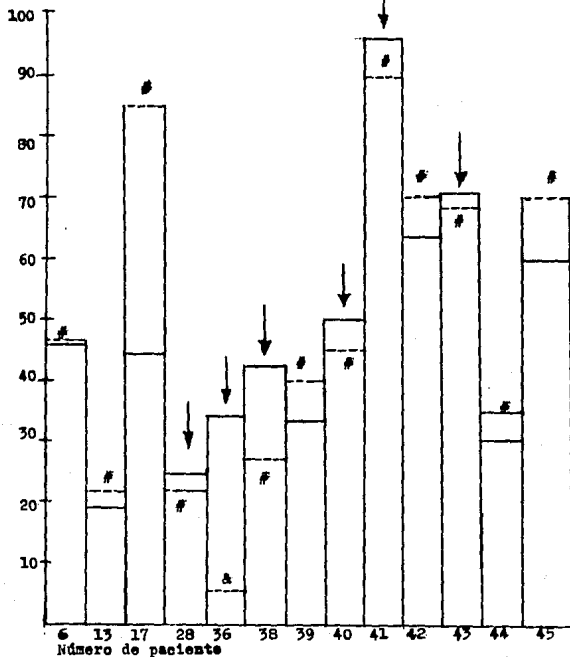
↑ Empeoró

— antes del tratamiento con captopril

- - - Después del tratamiento con captopril

## Depuración de creatinina con tratamiento con captopril

ml/min.Cr



# p menor de 0.05

&amp; p mayor de 0.05

↓ Empeoró

— antes del tratamiento con captopril

- - - después del tratamiento con captopril

## DISCUSION.

En base a los resultados de este estudio podemos observar que en nuestra población predomina los pacientes con diabetes tipo - II hasta en 88.4%. Se observó que casi la mitad de los pacientes estudiados no presentaban proteinuria pese a cursar con un tiempo de evolución más ó menos importante de la diabetes mellitus. - de los pacientes que se seleccionaron como grupo control y problema respectivamente presentaban macroproteinuria y los del grupo control estaban en etapas tardías de la nefropatía diabética - presentando depuración baja, azoados elevados y secuelas tardías de la diabetes mellitus.

El grupo 1 al cual no se le administró tratamiento predominaron los pacientes en etapa IV (61.5%) y el 69% presentaban Hipertensión arterial sistémica. Se observó además que en este grupo - disminuyó la macroproteinuria en 69.2% de los pacientes en forma significativa (p menor de 0.05) y la depuración de creatinina en 9 pacientes mejoró pero únicamente en 2 en forma significativa - (p menor de 0.05).

En el grupo 2 en el 76.9% de los pacientes presentó disminución significativa (p menor de 0.05) y la depuración de creatinina en 53.8% de los pacientes mejoró en forma significativa --- (p menor de 0.05).

Llama la atención el hecho de que en el grupo con tratamiento la depuración de creatinina haya empeorado casi en la mitad de - los pacientes lo que se podría explicar por las etapas avanzadas de la nefropatía diabética y que esto nos orienta a pensar que -

en pacientes con etapas avanzadas de la nefropatía diabética --- mejora la proteinuria a expensas de disminuir la depuración de creatinina aunque faltarían estudios a largo plazo con estos mismos pacientes para valorar la evolución de la enfermedad.

Por todo lo anterior podemos pensar que este medicamento es útil en el manejo de la nefropatía diabética en nuestra población ya que mejoró la proteinuria en la mayoría de los pacientes más, sin embargo a expensas de la depuración de creatinina en menos de la mitad de los pacientes. Todo lo anterior concuerda con la literatura de otros países, sin embargo falta aclarar que tan útiles serían a largo plazo para lo cual sería necesario el seguimiento de estos pacientes.

Debido a problemas técnicos en esta unidad para determinar la microalbuminuria, no se pudo efectuar el estudio en etapas iniciales de la nefropatía diabética, por lo que se realizó en etapas avanzadas lo cual nos orienta a definir si el tratamiento es útil a largo plazo en estas etapas.



## CONCLUSIONES.

- 1.- Captopril es útil en disminuir la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética.
- 2.- Mejora la depuración de creatinina en forma significativa -- comparada con el grupo control.
- 3.- No se presentaron reacciones secundarias al medicamento.
- 4.- En base a la mejoría de la función renal es factible que mejore la calidad de vida de estos pacientes al disminuir el riesgo de progresión rápida a insuficiencia renal crónica y por ende a la realización de diálisis.
- 5.- Es importante determinar su utilidad a largo plazo sobre todo en pacientes con nefropatía avanzada que fueron los pacientes que predominaron en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Harrison; capitulo 31y, Diabetes mellitus, Principios de Medicina Interna 12a edición, Volumen II, pp 2032, 1991.
- 2.- Carl Erik Mogensen y Ole Schmitz; El riñón del diabético; -- desde la hiperfiltración y microalbuminuria hasta la insuficiencia renal en etapa terminal; Clinicas medicas de norteamérica volumen 6, 1988.
- 3.- Alluru S. Reddi, Raiael A. Camerini-Davalos; Diabetic Nephropathy, an update; Review article; Arch Intern Med, Vol 150, January 1990.
- 4.- Robert H. Roth, Andrzej S. Krolewski et al; Diabetic Nephropathy: Hemodynamic basis and implications for disease management; Annals of internal Medicine, Volumen 110, 1989.
- 5.- Joseph V. Selby, Stacey C. FitzSimmons et al; The Natural -- History and epidemiology of diabetic Nephropathy; Implications for prevention and control; JAMA vol 263 No 14, April, 1990.
- 6.- Heschi H. Rotmensch, Peter R. Vlases y Roger K. Ferguson; -- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Clinicas Medicas de norteamérica, volumen 2 1988.
- 7.- Giuseppe Romanelli, Andrea Giustina, Antonio Cimino et al -- Short term effect of captopril on microalbuminuria induced by exercise in normotensive diabetics; BMJ, Volumen 298, -- febrero de 1989, pp 284-290.
- 8.- Goodman y Gilman; insulina y drogas hipoglucemiantes orales; glucoagón; Las bases farmacológicas de la terapéutica, capitulo 64, pp 1459-1460.
- 9.- Peter P. Stein, Henry R. Black; Drug treatment of hypertension in patients with Diabetes Mellitus; Diabetes Care vol-- 14, No 6, junio 1991 pp 425-445.
- 10.- Giuseppe Romanelli, et al; 'Short term effect of Captopril on microalbuminuria induced by exercise in normotensive --- diabetics; BMJ, vol 298, febrero de 1989, pp 284-290.
- 11.- Giuseppe Romanelli, Andrea Giustina, Simoneta Bossoni et al -- Short term administration of captopril and nifedipine and -- exercised-induced albuminuria in normotensive diabetic patients with early-stage nephropathy; Diabetes, vol 39, no--- viembre de 1990, pp 1333-38.
- 12.- Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group; Comparison be--- tween perindopril and nifedipine in hypertensive and normo--- tensive diabetic patients with microalbuminuria; BMJ vol --- 302, enero de 1991. pp 210-215.
- 13.- Michel Marre, Gilles Chatellier et al; Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with -- microalbuminuria; BMJ, Vol 297, octubre de 1988, pp 1092 a - 1095.

- 14.- Bryan K. Demarie, George L. Bakris; Effects of diferents -- Calcium antagonist on proteinuria associated with diabetes-mellitus; Annals of internal Medicine, vol 113, number 12, pp 987-988.
- 15.- Ester Morelli, Nicholas Loon et al; Effects of converting - enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulo pathy; Diabetes vol 39, Enero de 1990, pp 76 a 82.
- 16.- Ruth Osterby, Hans-Henrik et al; Glomerular Structure and - Function in Diabetic Nephropathy; Early to advanced stages; Diabetes, vol 39, septiembre de 1990, pp 1057- 1063.
- 17.- Elisabeth R. Mathiesen, Brigitte Ronn et al; Relationship- between blod pressure and urinary albumin excretion in de- velopment of microalbuminuria; Diabetes vol 39, febrero de 1990, pp 245 a 249.
- 18.- Hans-Henrik Parving et al; Protection of kidney function -- and decrease in albuminuria by captopril in insulin depon- dent diabetics with nephropathy; BMJ vol 297, octubre de -- 1988, pp 1086-1091.
- 19.- George L. Bakris; Effects of Diltiazem or lisinipril on --- massive proteinuria associated with diabetes mellitus; Ann- Intern Med, volumen 112, numero 9, Mayo de 1990, pp 707-8.
- 20.- Nutrition reviews; Protein restriction and the progress of renal insufficiency; Nutrititions reviews vol 48 No 8 agosto - de 1990.
- 21.- Florence N. Hutchinson, Vicotr I. Martin et al; Differing - actions of dietary protein and enalapril on renal function and proteinuria; Am J. Physiol, vol 250, 1990, pp F120- --- F132.
- 22.- Francesco Locatelli, Danielle Alberti et al; Prospective, - Randomised, multicentre trial of effect of protein restric- tion on progression of chronic renal insufficiency; Lancet - vol 337, 1991, pp 1299-1304.
- 23.- Kaplan N M; Critique of recomendations from working group-- on hypertension and diabetes; Am J. Kidney Dis, 13, pp 50- 40, 1989.
- 24.- Ignacio Méndez Ramírez, Delia Nanihira Guerrero y cols; El- protocolo de investigación; lineamientos para su elabora--- ción y análisis; Tercera reimpresión 1988.