

11213
5
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.**

**CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN**

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

FACULTAD DE MEDICINA
JUN. 10 1994
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
EFFECTOS DEL

**USO DEL LISINOPRIL EN
EL MANEJO DE LA NEFROPATIA
DIABETICA EN PACIENTES
NORMOTENSOS**

TESIS DE POSTGRADO

P R E S E N T A

DRA. EDITH GONZALEZ CARRANZA

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 1994**

MEXICO, D. F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

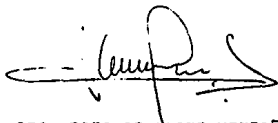
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



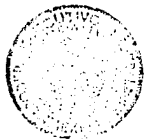
Vo. Bo. DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRILOGIA
TUTOR DE TESIS



Vo. Bo. DRA. SARA ARELLANO MONTAÑO
TUTOR DE TESIS

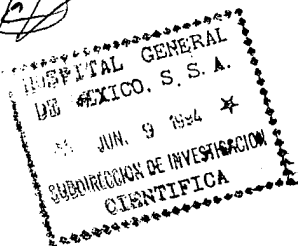
**EFFECTOS DEL USO DE LISINOPRIL EN EL MANEJO DE
LA NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES
NORMOTENSOS
(Reporte Preliminar)**

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

A handwritten signature or set of initials, possibly "D", written in dark ink.



I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	70
III.	JUSTIFICACION	71
IV.	HIPOTESIS	72
V.	OBJETIVOS	73
VI.	METODOLOGIA	74
VII.	CRITERIOS: INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	77
VIII.	DEFINICION DE LAS VARIABLES	79
IX.	PROCEDIMIENTO	81
X.	ANALISIS DE LOS RESULTADOS	82
XI.	ANALISIS ESTADISTICO	87
XII.	DISCUSION	88
XIII.	BIBLIOGRAFIA	99

I. INTRODUCCION

Los riñones son dos órganos voluminosos y de color pardo que miden aproximadamente 10 cm. de longitud, 5 cm. de ancho y 2.5 cm. de grosor, pesan aproximadamente 120 gr. Estan situados en los canales paravertebrales sobre el psoas; se extienden desde la duodécima vértebra dorsal hasta la tercera lumbar. Normalmente no son palpables, sin embargo en sujetos delgados se puede palpar el polo inferior durante la inspiración. En cuanto a su estructura, la cápsula fibrosa constituida por abundantes fibras coágenas y escasas fibras elásticas, se continúa con el tejido conjuntivo interno del riñón, tapiza el seno renal y se continúa por los calices hasta la pelvis renal. El parénquima consta de dos porciones: la corteza y la médula.

La corteza forma una serie de arcos sostenidos por las columnas renales de Bertin, que se extienden hasta el seno renal. La médula está limitada por los arcos y columnas, de manera que se forman las pirámides renales de Malpighi; las cuales tienen la base orientada hacia afuera y

el vértice hacia el seno renal, donde se llaman papilas renales, las cuales estan cubiertas a manera de gorro por los cálices menores que reciben la orina.

Entre los cálices menores, los extremos de las columnas renales sobresalen hacia el seno renal; por los hundimientos que dejan entre si las columnas entran los vasos renales.

Las unidades estructurales y funcionales del riñón llamadas nefronas, son tubos situados parte en la corteza y parte en la médula. Junto con los vasos sanguineos que les corresponden, se agrupan en fascículos o lóbulos que se extienden desde la superficie de la corteza hasta el vértice de las pirámides.

Hay arterias aferentes y eferentes que entran y salen por un hueco que asemeja una copa, en cuyo interior forman un pelotón arterial, el glomérulo.

El conjunto de la copa y su contenido se llaman corpúsculo renal de Malpighi; la copa se denomina cápsula glomerular de Bowman, en cuya pared hueca se filtra orina diluida a través de

los capilares. En el fondo de la cápsula, la cavidad de la misma comunica con el tubo contorneado proximal, que describe curvas complicadas alrededor del corpúsculo renal, para después tornarse recto dirigirse a la médula y volver a la corteza; ésta es el asa de Henle, que presenta ramas descendente y ascendente, los tubos rectos, unidos por una curva corta. El asa ascendente vuelve a la región del corpúsculo que le corresponde, donde se convierte en tubo contorneado distal, que se entrelaza con el tubo contorneado proximal. El tubo distal termina en el conducto de unión, corto y que se dirige hacia el tubo colector; este último comienza cerca de la superficie renal, desciende por su propio lobulillo hacia el seno renal y recibe conductos de unión de otras nefronas. Al continuar su trayecto recto por la médula, se unen varios tubos colectores; así se forma, por último, el tubo de Bellini o tubo colector de segundo orden; por un orificio apenas perceptible a simple vista, o desemboca en la superficie de una papila renal, cada papila posee de 10-25 orificios.

Con respecto a la irrigación sanguínea, gran parte de la sangre aórtica se dirige a las

arterias renales, cada una de las cuales se divide en 3-5 ramas inmediatamente antes de entrar al seno renal. Cuando han llegado a éste, se dividen en arterias interlobulillares, que entran en el parénquima renal alrededor de las papilas y ascienden entre las columnas y las pirámides renales; esto es, entre corteza y médula. Cada arteria interlobular se distribuye en el lóbulo correspondiente por virtud de ramas que siguen a los lados de la pirámide y por la base de la misma (arterias arciformes). Cabe señalar, que no hay anastomosis entre las arterias interlobulares y las ramas ulteriores hasta la etapa capilar. Las columnas renales y los arcos corticales reciben su riego sanguíneo de las arterias interlobulillares, rectas, de calibre demasiado pequeño para apreciarlas a simple vista, que se distribuyen en forma radiada hacia la corteza para terminar en los corpúsculos renales antes de la médula.

Cada arteria interlobulillar riega un grupo de lobulillos por virtud de una serie de vasos de pequeño calibre que se disponen a manera de las ramas de un abeto, donde cada una de las ramas

es una arteria aferente, que entra en un corpúsculo renal y se disgrega en el penacho capilar llamado glomérulo; después vuelve a formarse la arteria eferente. Este vaso termina en el plexo capilar intertubular dispuesto alrededor de los tubos contorneados de la nefrona que le corresponde.

Sin embargo, también envía profundamente hacia la médula y siguiendo el asa de Henle un plexo de capilares de gran calibre que se consideran arteriales; la sangre vuelve a la corteza cursando por capilares venosos de calibre mayor aún; ambos conjuntos de capilares se llaman vasos rectos, pues corren paralelamente a los tubos del mismo nombre. El riego sanguíneo de la médula depende exclusivamente de estos vasos, los que, como se dijo antes, producen las estrias radiadas de esta porción del riñón.

El retorno venoso de la corteza y médula va a las venas interlobulillares y sigue el curso de las ramas arteriales hacia el seno renal, formando por último la vena renal.

Como ya se ha comentado, el glomérulo está formado por la arteriola aferente, capilares

glomerulares y arteriola eferente que componen el polo vascular. Este polo contacta con el polo urinario a través de la membrana basal glomerular (compuesta por células endoteliales, membrana basal y células epiteliales)(cápsula de Bowman), también contacta con las células y la matriz mesangial sin mediar entre ellos la membrana basal o sea este contacto, entre el endotelio capilar y el mesangio es directo.

A través del glomérulo, se realiza el proceso de formación del ultrafiltrado, desde el polo vascular hacia el polo urinario. Existe también paso de macromoléculas desde el polo vascular hacia el mesangio.

Los factores que intervienen en la formación de ultrafiltrado son: el flujo, las presiones hidrostáticas y oncóticas capilares y las características estructurales de la membrana basal (superficie, tamaño de los poros, cargas), cuya interrelación condiciona el coeficiente de ultrafiltración. El conjunto de estas fuerzas también determinará la presión de filtración.

Los factores antes mencionados influyen en el paso de las pequeñas cantidades de proteínas que

filtran desde el polo vascular hacia el polo urinario en circunstancias normales. Los factores que intervienen en el paso de macromoléculas desde el polo vascular hacia el mesangio son menos conocidos, pero se sabe que son modificados por cambios metabólicos o hemodinámicos.

Por lo anteriormente mencionado es importante que hablemos de la diabetes mellitus, síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina. Esta puede ser absoluta o relativa, es decir, insuficiente en relación al aumento en la demanda de la hormona cuando su acción biológica es menor a lo normal.

De acuerdo a las clasificaciones más ampliamente aceptadas, las del Grupo Nacional de Datos sobre Diabétes (GNDD) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica y la del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los elementos comunes son:

1. La separación en clases clínicas y en clases de riesgo estadístico aumentado de desarrollar diabétes.

2. La división de las clases clínicas en:
diabétes mellitus, intolerancia a la
glucosa y diabétes gestacional.

3. La división de las clases de riesgo
estadístico en: anormalidad
potencial y anormalidad previa de la tolerancia
a la glucosa.

4. La subdivisión dentro de las clases clínicas
en distintas subclases, de la siguiente
manera:

a) Subclases: diabétes mellitus
insulinodependiente (DMID); diabetes
mellitus no insulinodependiente (DMNID) en
individuos obesos y en no obesos y diabetes
mellitus asociado con ciertas
condiciones o síndromes.

b) La intolerancia a la glucosa incluye a la
que ocurre en obesos y en no obesos y
la asociada con ciertas condiciones o
síndromes.

La principal diferencia entre las dos
clasificaciones es la inclusión por el grupo de
la OMS de la subclase clínica: diabetes mellitus
relacionada a mala nutrición que incluye a la

diabetes pancreática fibrocalculosa y a la diabetes relacionada con desnutrición y deficiencia de proteínas.

Con respecto a las diferentes subclases, la diabetes mellitus insulino dependiente, también conocida como diabetes juvenil, inestable o con tendencia a la cetosis, es la forma más grave de la diabetes mellitus primaria y la menos frecuente (5-15% del total). Suele afectar a individuos jóvenes aunque puede iniciarse a cualquier edad. Se caracteriza por la falta de insulina endógena y por una marcada tendencia a la cetosis cuando falla la administración exógena de insulina. En su forma típica, tiene un inicio súbito y con frecuencia su primera manifestación es la cetoacidosis.

Por lo general, afecta a individuos que están en su peso ideal. Se ha intentado identificar subtipos de esta forma de diabetes.

La DMID tipo IA, que se ha propuesto como la forma más frecuente, tiende a afectar más a niños y adolescentes, se acompaña de marcadores serológicos de autoinmunidad y progresa rápidamente a la cetosis por falta absoluta de insulina. El tipo IB que comprende

aproximadamente el 10% de los casos de DMID, suele afectar a mujeres entre la cuarta y sexta décadas con historia familiar de autoinmunidad y se asocia, en el individuo afectado, con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, adrenalitis autoinmune, falla gonadal primaria, anemia perniciosa o miastenia grave entre otras.

La diabetes mellitus no insulín dependiente (DMNID), también llamada diabetes del adulto, de inicio en la madurez, resistente a al cetosis o estable, es la forma más frecuente de diabetes mellitus primaria (85-95% del total). Suele iniciarse después de la cuarta década de la vida y su prevalencia aumenta con la edad. Los síntomas se instalan más gradualmente que en la diabetes tipo I y con frecuencia tiene un curso asintomático, en cuyo caso se descubre por un estudio de laboratorio de rutina. La mayoría (80-85%) de los pacientes con DMNID son obesos en el momento del diagnóstico y en una minoría están en su peso ideal. Aunque la concentración de insulina plasmática puede parecer normal o aun elevada en cifras absolutas (comparada con la de individuos no obesos con tolerancia normal

a la glucosa), es en realidad anormalmente baja para la concentración plasmática prevalente de glucosa o cuando se comparan sujetos diabéticos y no diabéticos con el mismo grado de obesidad.

Un subtipo específico y poco frecuente de DMNID es la diabetes del adulto en jóvenes o tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), caracterizado por tener un patrón hereditario definido (autosómico dominante) y por afectar a adolescentes y adultos jóvenes en las familias afectadas.

Existen aún variantes de este subtipo que se distinguen por el grado de reserva endógena de insulina, la prevalencia de complicaciones crónicas, el umbral renal para la glucosa y el grupo étnico en el que se presentan.

La diabetes mellitus asociada con ciertas condiciones o síndromes incluye varios tipos, en algunos de los cuales la relación etiológica está bien establecida (por ejemplo, diabetes secundaria a enfermedad pancreática) y en otros la relación etiológica se sospecha considerando la alta frecuencia de asociación de la diabetes con un síndrome o condición (por ejemplo,

síndrome de Klinefelter).

Las condiciones o síndromes se agrupan en seis categorías: enfermedad pancreática, alteraciones hormonales, sustancias químicas y medicamentos, anormalidades del receptor de insulina, síndromes genéticos, y otros tipos.

La diabetes mellitus relacionada con mala nutrición, es frecuente si se considera a todos los habitantes del planeta, globalmente su frecuencia es mayor que la de la DMID y en algunas áreas geográficas es tan frecuente como la DMNID. Se han descrito dos subtipos: la forma fibrocalculosa y la relacionada con desnutrición y deficiencia de proteínas.

La variedad fibrocalculosa se define histopatológicamente por la presencia de fibrosis perilobular e interlobular con reemplazo progresivo de los acinos y de los islotes por tejido fibroso.

Parece existir una relación etiológica con alimentos ricos en glucósidos cianógenos que son fuente de cianuros, entre estos alimentos se incluye al sorgo, mijo, ñame y particularmente a la raíz de la yuca o cazabe, cuya harina

constituye una fuente dietética importante de energía de países en desarrollo, particularmente en el trópico. Puesto que el cianuro es inactivado por medio de aminoácidos sulfatados, una dieta pobre en proteínas favorece la acumulación de éste agente tóxico.

La variedad relacionada con desnutrición y deficiencia proteica no tiene calcificaciones pancreáticas, se asocia a desnutrición grave y emaciación, suele afectar a sujetos jóvenes y se caracteriza por una secreción deficiente de insulina, cierto grado de insensibilidad periférica a la insulina y resistencia a la cetosis. Su prevalencia es alta en India, Africa, algunas islas del sudeste asiático y de Oceanía, y en Jamaica.

Por lo que concierne a la patogénesis de la DMID, la acción de ciertos agentes ambientales sobre un individuo genéticamente susceptible resulta en insulinitis y en la modificación antigénica de las células beta del páncreas, como consecuencia se activa un proceso autoinmune que destruye progresivamente a éstas células y reduce la reserva de insulina.

Los síntomas clínicos de la enfermedad aparecen cuando la producción de insulina es insuficiente para mantener el papel homeostático de la hormona.

Con el tiempo las células beta se pierden por completo y el comportamiento de la DMID se hace más inestable.

La etapa preclínica, que ocurre desde el inicio de la insulitis hasta los primeros síntomas, suele durar varios años. La destrucción autoinmune de los islotes no es siempre uniformemente progresiva sino que puede evolucionar con periodos de actividad y remisión temporal. Aún más, en individuos con historia familiar de DMID el proceso de daño autoinmune a los islotes no progresa, permaneciendo así en una fase subclínica. Para que la DMID ocurra se necesita que la masa total de células beta se reduzca en un 80-90%.

Los principales anticuerpos circulantes identificados en DMID son aquellos contra componentes citoplasmáticos de la célula beta, contra la decarboxilasa del ácido glutámico o antígeno 64K, contra la superficie de la célula beta y contra la insulina. Los primeros pueden o

no fijar complemento dependiendo de su concentración plasmática, pueden ser medidos en unidades JDF (del inglés: Juvenil Diabetes Foundation) y parecen constituir un grupo heterogéneo.

La frecuencia de presentación de cada anticuerpo y su duración antes y después del diagnóstico de la diabetes es variable y depende del tipo de anticuerpo, del subtipo clínico de DMID y del grado de destrucción de los islotes. No está claro aún si los anticuerpos juegan un papel patogénico o si aparecen como resultado de la destrucción de los islotes.

Es probable que cualquiera de estas posibilidades o su combinación dependa del tipo de anticuerpo en cuestión. La importancia clínica de la medición de algunos de éstos anticuerpos será, en el futuro, su contribución a la predicción y prevención de la DMID.

En cuanto a los factores genéticos y ambientales, el riesgo de desarrollar DMID está relacionado con ciertos genes de la región HLA-D del complejo mayor de histocompatibilidad, localizados en el cromosoma 6. Las proteínas

cuya síntesis dirigen estos genes son heterodímeros, con una cadena alfa y una beta, cuya función es presentar los antígenos a las células T para activarlas. Estas proteínas se expresan en la membrana de las células beta en la DMID y no en condiciones normales.

La asociación de DMID con genes específicos del locus HLA-DR es probablemente secundaria a unión desequilibrada con genes del locus HLA-DQ. Sin embargo, la combinación de ciertos haplotipos HLA-DR y -DQ parece tener un papel más importante en el riesgo. La asociación más cercana entre DMID y HLA en población caucásica es con el estado heterocigoto HLA-DQ2/DQ8 combinado con HLA-DR3/DR4, lo que da un riesgo relativo de 26.

Se ha observado además que en caucásicos la ausencia de aspartato en posición 57 de la cadena beta más la presencia de arginina en posición 52 de la cadena alfa de HLA-DQ confiere una gran susceptibilidad para desarrollar DMID. La fuerza de asociación con un haplotipo específico no es la misma en distintos grupos étnicos y disminuye con la edad de presentación de la DMID.

Debe enfatizarse que HLA juega sólo un papel permisivo en el desarrollo de la DMID, la que puede ocurrir sin asociación con un haplotipo considerado de riesgo. Otros genes que parecen estar involucrados son los del factor de necrosis tumoral y los de factores de la vía alterna del complemento. Probablemente la expresión coordinada de más de un gene es necesaria para conferir susceptibilidad a DMID.

La mitad de los gemelos monocigóticos de pacientes con DMID no desarrollan la enfermedad, esto sugiere que factores distintos de los genéticos también son necesarios. Ciertas infecciones virales se han identificado como probables desencadenantes del proceso.

Los mecanismos propuestos son la ruptura de las células con exposición de sus proteínas y/o la modificación del genoma que lleva a la expresión de antígenos anormales. Además los virus indican la aparición de moléculas HLA-D en la superficie de las células beta, lo que aumenta la presentación de antígenos a las células T.

Entre los virus mejor identificados están

coxsackievirus B4, citomegalovirus y virus de la rubeola.

Durante la etapa preclínica hay una disminución progresiva de la fase inicial de secreción de insulina en respuesta a glucosa. Al momento del diagnóstico la fase inicial está perdida y hay disminución de la secreción total de insulina. Después del diagnóstico la producción de insulina continúa disminuyendo. Cuando la secreción de insulina se evalúa midiendo la concentración del péptido C circulante, se observa que llega a desaparecer del plasma en todos los pacientes, lo que indica la desaparición de todas las células.

En la DMNID el páncreas es incapaz de mantener una producción adecuada de insulina ante una demanda aumentada por disminución de la acción biológica de la hormona. Esta insensibilidad a la insulina afecta en diferentes grados al metabolismo de la glucosa y los lípidos, principalmente en los tejidos muscular, hepático y adiposo. Aunque la disminución en la utilización de glucosa mediada por insulina en el músculo representa sólo un aspecto de este fenómeno, la utilización disminuida de glucosa se usa a menudo como el indicador de la

resistencia.

Así definida, existen una gran variedad de situaciones asociadas a resistencia a la insulina sin diabétes mellitus y en algunas aún sin intolerancia a la glucosa. Esto parece indicar que la resistencia a la insulina es un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo de DMNID. Por otro lado, la secreción deficiente de insulina siempre resulta en intolerancia a la glucosa y frecuentemente en diabetes mellitus.

La susceptibilidad para desarrollar DMNID tiene un evidente componente hereditario. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en los familiares de un individuo afectado que en la población general. La frecuencia de concordancia de DMNID en gemelos monocigóticos es de por lo menos 70% y en algunas series alcanza casi el 100%. A pesar de esto no se ha podido identificar un patrón mendeliano definido de transmisión. La idea prevalente es que se trata de una enfermedad multifactorial y poligénica con un gene dominante.

La capacidad de secreción de insulina bajo condiciones que disminuyen la sensibilidad es

anormal en familiares de primer grado de pacientes con DMNID. Además, la pulsatilidad en la secreción de insulina también está alterada en los familiares de estos pacientes. En cuanto a la acción de insulina, si bien se han descrito familias con DMNID y mutaciones en la subunidad beta del receptor de insulina, el defecto no está presente en la mayor parte de los casos de DMNID.

Los principales factores adquiridos que contribuyen al desarrollo de DMNID son aquellos que se asocian a aumento en la resistencia a insulina. Entre estos, los mejor identificados son obesidad, inactividad física, embarazo y edad avanzada.

Aunque la secuencia exacta de los cambios tempranos en la secreción de insulina no está bien definida, estos incluyen alteraciones en la secreción pulsátil, defectos en la primera fase de secreción por insensibilidad de la célula beta selectiva para glucosa, disminución de la potenciación de la glucosa por otros secretagogos de insulina y cambios en la relación proinsulina/insulina.

Una vez perdido el 75% de la capacidad funcional de la célula beta, la respuesta secretora disminuye en terminos absolutos y la glucemia de ayunas se eleva.

Aunque la resistencia a la insulina afecta muchos de sus efectos fisiológicos, las alteraciones más importantes son: disminución en la acción antilipolítica, disminución en la capacidad para suprimir la gluconeogénesis y la producción hepática de glucosa, y disminución en la utilización de glucosa.

La elevación resultante de ácidos grasos libres contribuye a estimular la gluconeogenesis hepática y la sobreproducción de glucosa es el principal responsable de la hiperglucemia en ayunas. La hiperglucemia posprandial es consecuencia en parte de la falta de supresión de la producción hepática y en parte de la falta de utilización de glucosa por músculo. Este último defecto resulta de una disminución en el transporte de glucosa estimulado por insulina y de reducción en la utilización no oxidativa de glucosa, es decir, de un defecto en la síntesis de glucógeno muscular.

La acción anormal de la insulina obedece a la actividad reducida de la porción autocatalítica del receptor con sistemas intracelulares específicos tanto enzimáticos como de transportadores.

Entrando en materia de las complicaciones de la diabetes mellitus, estas pueden dividirse en tres categorías: microangiopatía, neuropatía y macroangiopatía.

La microangiopatía es una enfermedad característica de los pequeños vasos sanguíneos (capilares), asociada en forma mas o menos específica con la diabetes mellitus y manifestada clínicamente principalmente en la retina y el riñón.

La neuropatía diabética se puede manifestar tanto por deficiencia neurológica periférica como por disfunción autonómica (la cual puede afectar varios sistemas, incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal y el genitourinario).

La macroangiopatía consiste principalmente en enfermedad aterosclerosa acelerada de los

grandes vasos sanguíneos (arterias), manifestada principalmente en las arterias coronarias, cerebrales y periféricas de las extremidades inferiores.

Un tema de discusión es la relación entre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y los trastornos metabólicos característicos de la enfermedad: hiperglucemia, insulinopenia y las alteraciones metabólicas asociadas con ambas.

Su importancia radica en que conseguir la euglucemia en un paciente determinado, o un grado de control próximo a ella, se considera deseable con base en la premisa de que tanto las complicaciones agudas como las crónicas de la diabetes mellitus, son una consecuencia directa de la hiperglucemia, la insulinopenia y las alteraciones metabólicas asociadas con ambas, o son grandemente influidas por éstas.

Aunque esta relación no se ha demostrado definitivamente para las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y algunos autores todavía la debaten, el peso de la evidencia científica disponible en la actualidad sugiere

poderosamente que este es el caso.

Una posibilidad alternativa es que las complicaciones son concomitantes con la diabetes mellitus, independientes del metabolismo alterado, o consecuencia de factores diferentes de las alteraciones metabólicas. Aunque existen muy pocos datos, o ninguno, para apoyar este punto de vista, la aparición de complicaciones graves en diabetes leve, o la ausencia de complicaciones en algunos sujetos con diabetes de larga duración, deja perplejos a los médicos. Estas observaciones sugieren que la patogénesis de las complicaciones en la diabetes probablemente es multifactorial.

El hecho de que la hiperglucemia es un componente necesario para el desarrollo de las complicaciones crónicas, se basa en la observación de que estas no ocurren en individuos sin diabetes (aquellos sin hiperglucemia). Mas aún, se ha demostrado que existe una correlación entre el grado de hiperglucemia y la frecuencia, gravedad y rapidéz de progresión de las complicaciones.

La patogénesis de las complicaciones de la

diabetes mellitus no se ha elucidado. Se ha propuesto que varios mecanismos contribuyen en la patogénesis de una o más de las complicaciones principales.

Uno de los mecanismos relacionados es la glucación no enzimática de proteínas que ocurre en los grupos amino localizados en la porción N de la cadena proteica y en los que se encuentran en los aminoácidos dentro de la cadena.

Consiste en la adición de glucosa a la proteína por una reacción lenta y continua que depende de la duración del contacto entre la proteína y la glucosa y la concentración integrada de esta última durante el tiempo de contacto. El primer producto es la aldimina (base de Schiff), en la que seguidamente ocurre un reacomodo interno de la doble ligadura (reacomodo de Amadori) para formar una cetoamina. La cinética de esta última reacción es tal que en esencia es irreversible.

La glucación no enzimática ocurre en prácticamente en todos los órganos y tejidos, afectando muchas proteínas que podrían participar en la génesis de anomalías funcionales asociadas con hiperglucemia, quizá

explicando el hecho de que casi todos los procesos fisiológicos son anómalos en presencia de hipergucemia crónica, los cuales también pueden estar relacionados con la aparición de complicaciones de la diabetes.

Los productos aldimina pueden transformarse aún más y originar productos finales de glucación avanzada, una reacción esencialmente irreversible.

Otro factor involucrado es la actividad de la vía de los polioles, en la cual existe conversión de glucosa en sorbitol, por medio de la enzima aldosa reductasa.

El sorbitol no se difunde lentamente a través de las membranas celulares t solo se metaboliza lentamente. De modo, que en las células donde el transporte de glucosa no depende de insulina y la glucosa ingresa libremente, la presencia de la vía de los polioles o vía del sorbitol da por resultado acumulación de sorbitol y fructosa intracelulares en proporción directa al grado de hiperglucemia y al aumento resultante de la concentración intracelular de glucosa.

Su participación ha sido estudiada mas a fondo en el cristalino, donde su acumulación da por resultado la presencia de cataratas.

El mecanismo de daño que se ha propuesto está relacionado con el efecto osmótico de la acumulación del sorbitol y degeneración vacuolar subsecuente. Este producto también se acumula en las células de Schwann del tejido nervioso, ocasionando cambios en la función nerviosa. Además se ha encontrado actividad de esta via en retina y riñón.

La reducción del mioinositol, secundario a la inhibición competitiva del mioinositol intracelular por efecto de la hiperglucemia, da por resultado una disminución en la síntesis de fosfatidilinositol de la membrana celular, el cual es un mediador de una reducción en la actividad de la Na,K-ATPasa de la membrana, la cual es responsable en gran parte del metabolismo energético del nervio periférico en reposo. Al mismo tiempo la actividad reducida de la bomba Na,K-ATPasa causa una mayor captación de mioinositol, lo que crea una alteración cíclica autorreforzada.

La glucosilación enzimática de membranas basales capilares es una alteración característica de la microangiopatía. Anormalidades hemorreológicas por presencia de microtrombos en los vasos retinianos por agregación plaquetaria aumentada, aumento del metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas, disminución de la sobrevivencia de plaquetas, disminución de la producción de prostaciclina por las células endoteliales, disminución de la actividad fibrinolítica y aumento del factor de Von Willebrand.

Otra alteración hemodinámica es la hiperfiltración hemodinámica secundaria a la hiperglucemia, ocasionando en el riñón un aumento de la presión hidráulica trascapilar glomerular. La hipertensión arterial acelera algunas complicaciones y aumenta el riesgo de otras. Por lo tanto, el control estricto de la presión arterial puede ser importante para disminuir el riesgo de complicaciones.

Ya que hemos mencionado a la hipertensión arterial como factor que interviene en la fisiopatología de las complicaciones crónicas de la diabetes, a continuación hablaremos de la

importancia de la relación hipertensión arterial y diabetes.

Junto con la obesidad, la hipertensión arterial y la DMNID, son tres alteraciones metabólicas muy comunes. La diabetes afecta a un 4-5% de la población occidental pudiendo alcanzar 10% a partir de los 60 años. La obesidad se encuentra presente en un 30% y la hipertensión arterial (HTA) en un 20%. Al ser trastornos tan frecuentes no es sorprendente que coincidan. Actualmente se piensa que están íntimamente relacionadas, no siendo un factor de azar la coincidencia de su aparición.

Parece que la fisiopatología común radica en la resistencia a la insulina o disminución de sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, especialmente en el hepático.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con DMNID son obesos, con diferentes grados de insulinoresistencia y además, suelen presentar hiperinsulinismo basal o postestimulación con glucosa.

Aunque esta insulinoresistencia está en la base

de la etiopatogenia de la DMNID, no todos los obesos desarrollan ésta, por lo que se cree debe existir una alteración de la célula beta muy probablemente de tipo genético, que la haga incapaz de responder a estímulos secretagogos para que se presente la diabetes.

Dentro del mecanismo etiopatogénico de la DMNID los depósitos de amilina en la célula beta con deterioro de su función, conjuntamente con un factor de glucotoxicidad pueden jugar un papel preponderante, pudiendo estar presentes los dos factores y disminuir la sensibilidad a la insulina en el territorio tisular.

Se ha comprobado que los diabéticos no insulino dependientes presentan un nivel de hiperinsulinismo, habitualmente posglucosa, francamente elevado y correlacionado con los niveles de glucosa. Los sujetos con diabetes e hiperglucemia moderada, presentan incremento del nivel de insulina, que posteriormente se pierde.

También ha sido posible relacionar la hipertensión arterial y resistencia a la insulina, así como el hiperinsulinismo con o sin obesidad. Se han realizado estudios con la

técnica de la pinza euglucémica, en los cuales se ha observado en pacientes hipertensos sin obesidad, cierto grado de insulinoresistencia, lo cual ha motivado la realización de nuevos estudios que ayude a esclarecer hasta que punto este factor participa en la etiopatogenia de la HTA esencial.

Estos dos factores, la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo, pueden estar relacionados con la hipertensión por varias vías: aumento de la sensibilidad de la pared vascular a las catecolaminas; aumento de la retención de sodio en los sistemas celulares y en la célula de la capa muscular de la arteriola; difusión pasiva de sodio desde el espacio extracelular al intracelular e interferencia con el sistema de regulación de la bomba Na,K-ATPasa y los mecanismos de contratransporte de la bomba Na/H.

El sistema simpático parece estar más en íntima relación en los DMNID. Se ha comprobado que el hiperinsulinismo es capaz de estimular la acción de las catecolaminas, especialmente la noradrenalina, dando lugar a un aumento de la fracción de eyección cardíaca y del tono vascular de arteriolas con aumento de la

resistencia periférica, siendo un posible mecanismo de hipertensión.

Se menciona también a las variaciones en el flujo de sodio como posible mecanismo, ya que al efectuar un pinza euglucémica en individuos sanos se provoca un incremento de los niveles de insulinemia. Ante este hiperinsulinismo farmacológico, se ha observado una disminución de la natriuresis, es decir la insulina es capaz de producir una retención de sodio.

Se ha observado en los hipertensos que presentan niveles aumentados de insulina basal o postestimulo, un aumento del sodio corporal, con disminución de la natriuresis. Y como fenómeno secundario, los diferentes sistemas celulares presentan más contenido de sodio.

A nivel de pared muscular, también es posible que exista una mayor concentración de sodio, posibilitando una mayor respuesta ante los estímulos vasoconstrictores como catecolaminas y angiotensina II, lo cual favorece la aparición de hipertensión arterial.

El hiperinsulinismo es capaz de generar aumento de la capacidad de resorción de sodio por las

células epiteliales del túbulo distal de riñón. Actuaría sobre el sistema enzimático de la bomba de Na,K-ATPasa en el polo secretor de las células tubulares, aumentando la capacidad de resorción de sodio y, por consiguiente incremento de sodio corporal.

En los diabéticos tipo I o insulino dependientes el efecto de dosificación excesiva de insulina, favorece la actividad de la bomba de Na, también puede ocurrir, aunque no queda explicado en forma tan clara como en la DMNID con hipertensión e hiperinsulinismo.

Podría existir un tercer mecanismo en la regulación del sodio que pudiera tener un carácter genético en la hipertensión esencial y también puede encontrarse estimulado por acción de la insulina.

En las poblaciones de hipertensos esenciales, se observa una alteración del mecanismo de contratransporte de Na en un 30-50%, sin embargo, las alteraciones de la bomba de Na,K-ATPasa y del transporte pasivo celular del sodio sólo han sido comprobadas en un 10-15% de pacientes.

Se ha informado que los pacientes hipertensos tienen alterado el mecanismo de cotransporte/contratransporte de Na/H. Este mecanismo de contratransporte puede encontrarse estimulado por acción de la insulina. Toda situación de hiperinsulinismo puede provocar un aumento del mecanismo, encontrándose aumentado el recambio de sodio.

El mecanismo exacto por el que se produce hipertensión en el diabetico como ya se mencionó, es un tema de debate y de investigación. Es conocido que, al progresar la glomerulopatía diabética, existe una aceleración en la hipertensión, que actuaría como mecanismo de deterioro de la función renal, pudiendo alcanzar, en caso de no controlarse, una fase de insuficiencia renal en forma acelerada.

Por otro lado, el grado de riesgo que un diabético presenta para desarrollar nefropatía, se encuentra relacionado con los niveles de microalbuminuria que presenta, situación que analizaremos posteriormente.

No es conocido el mecanismo por el que la fase de microalbuminuria pasa a la de

macroalbuminuria, pero es indiscutible que la presencia de hipertensión juega un papel preponderante. No todos los diabéticos tipo I presentan esta evolución hacia macroalbuminuria y nefropatía diabética. Deben por lo tanto existir diferentes factores que contribuyan a este tránsito, uno de ellos es la hipertensión que puede estar determinada por una alteración del nivel de sodio orgánico, como se expuso anteriormente.

Ya se habló de la existencia de los tres mecanismos de regulación del sodio, y ahora se analizarán éstos en los diabéticos tanto tipo I y II y su posible trascendencia.

El transporte pasivo de sodio fue descubierto desde 1963 por Wessels, cuando lo encontró elevado en el 2 al 12% de pacientes hipertensos. Esta alteración no suele generar patología ya que es compensada con una mayor actividad del mecanismo de la Na,K-ATPasa y el contratrasporte de sodio.

En los diabéticos tipo I, no se ha encontrado una alteración manifiesta de este mecanismo aunque, en fase de hipertensión con

hipervolemia, puede encontrarse elevado, como efecto secundario a la insuficiencia renal.

Otro mecanismo, también alterado en la hipertensión esencial, sería la disminución de la afinidad del mecanismo de la Na,K-ATPasa por el sodio intracelular, con disminución de su bombeo hacia el espacio extracelular. Esta situación indica que se requiere de un nivel de sodio intracelular más elevado para la extrusión del ión. En hipertensos esenciales y sus familiares, se ha encontrado una respuesta natriurética superior cuando se efectúa una sobrecarga salina.

En estudios del origen de la neuropatía diabética, se observó la existencia de un aumento de la actividad de aldosa reductasa, que a través de varias alteraciones secundarias ocasiona una inhibición del mecanismo celular de Na,K-ATPasa. A nivel celular, existiría un acúmulo de sodio intracelular que arrastra a un incremento de calcio en el citosol. Este hecho puede ser observado, no sólo en el axón de las células nerviosas, sino también en la pared muscular de la aorta y en las células pigmentarias de la retina.

Recientemente se ha comprobado esta misma situación en el riñón.

En varias formas de diabetes experimental se ha encontrado, en células glomerulares, una alteración en el metabolismo de los fosfoinosítidos que reduce la capacidad de la Na,K-ATPasa, dos semanas de aparecer la diabetes.

En la diabetes humana, este efecto se ha comprobado en el nervio, pero no a nivel de la respuesta vasoconstrictora de la pared muscular arterial y arteriolar. Tampoco ha sido probado en el tejido renal.

Se puede suponer que la hiperglucemia, por este mecanismo de inhibición de la Na,K-ATPasa en la célula del glomérulo, puede afectar los componentes vascular y mesangial del riñón y ser una factor colaborador en el desarrollo de la nefropatía. Posiblemente, con base en este hecho, sería importante la utilización de inhibidores de la aldosa reductasa como prevención y tratamiento de la nefropatía diabética.

La inhibición del sistema Na,K-ATPasa, con

incremento del sodio intracelular, puede ser un mecanismo del incremento de la respuesta vasoconstrictora de la arteriola a las catecolaminas y angiotensina II, aunque probablemente no desencadenaría una hipertensión.

En el hipertenso esencial se ha encontrado, en estudios de extrusión del sodio en hematíes, una alteración de este mecanismo sólo en un porcentaje bajo de pacientes. En estudios realizados en pacientes con DMID o DMNID, no se ha podido demostrar esta alteración, ni su asociación a la hipertensión, aunque seguro que tiene un destacado papel en el origen de la micro y macroangiopatía, a la vez que en la neuropatía.

Con respecto a la alteración del mecanismo de cotrasporte/contratrasporte del sodio, Canessa describió, en los hipertensos esenciales, la existencia de una alteración en el transporte activo de sodio. El sodio era intercambiado por K o por H a nivel de la membrana. Estos estudios se comprobaron en el hematíe de los pacientes, que seguían un comportamiento paralelo al de las células del epitelio del túbulo renal. Se

encuentra en un 40 a 55% de pacientes hipertensos un incremento del cotrasporte de sodio.

Con respecto a la nefropatía diabética que es el punto que se tratará más a fondo en este trabajo, comenzaremos mencionando que aproximadamente el 30-40% de los pacientes con diabetes mellitus fallecen debido a estadios finales de insuficiencia renal. Por otra parte, la nefropatía diabética es la causa del 25% de los nuevos casos de uremia en el mundo occidental. Es la causa fundamental de la morbilidad de los pacientes insulino dependientes que desarrollan insuficiencia renal crónica en un 40% luego de 10 a 30 años de iniciada la enfermedad. En el caso de los pacientes no insulino dependientes, desarrollan patología renal en el 5-10%.

En cuanto a la patogenia, en las primeras etapas, el riñón diabético presenta hipertrofia, hiperfiltrado y microalbuminuria intermitente (durante el mal control metabólico y/o el ejercicio físico intenso).

El aumento del tamaño bilateral del riñón es

anterior a los cambios hemodinámicos y más difícil de revertir, aun con la administración de insulina. En esta etapa precoz, el aumento del filtrado glomerular puede llegar a un 40% y el flujo plasmático renal hasta 18% y aparece la microalbuminuria patológica por encima de 20 mg/día.

Brenner y cols. han demostrado un aumento de la presión intraglomerular, como primera anomalía hemodinámica, que se produce por la reducción de la resistencia arteriolar aferente y eferente con predominio de la primera. En consecuencia la vasodilatación producida aumentará el flujo plasmático renal y la presión intraglomerular, expresándose este cambio en el aumento del filtrado glomerular. Se menciona la interacción de 3 factores en el desarrollo de las alteraciones renales: genético, metabólico-hormonal y hemodinámico.

FACTORES GENETICOS. Deckert atribuye las complicaciones que se presentan en la diabetes mellitus a alteraciones en la composición de los glucosaminoglucanos, por la presencia de enzimas del grupo de las deacetilasas que modificarían la cantidad de heparán sulfato en la membrana

basal del capilar glomerular. Otros hablan de mayor predisposición a la nefropatía diabética en pacientes con marcadores genéticos de hipertensión arterial.

FACTORES METABOLICO-HORMONALES. La vasodilatación con aumento del flujo y presión intraglomerular puede ser producida por alteraciones metabólicas, como la hiperglucemia debida a una disminución de la actividad insulínica. Esta menor acción de la insulina puede alterar el ingreso de calcio a algunas células, entre ellas las de la musculatura vascular renal, alterando así su funcionamiento. La hiperglucemia parece influir también a través de otros mecanismos, uno de ellos es alterando el balance glomerulotubular que resulta en la vasodilatación antes mencionada.

La hiperglucemia puede actuar como ya se mencionó anteriormente, modificando la vasculatura renal a través de la vía de los polioles, acumulación del sorbitol, disminución del mioinositol, alteración de Na,K-ATPasa.

Existen otros autores que relacionan las modificaciones funcionales y estructurales con sustancias hormonales como glucagon y hormona de

crecimiento. Ambos se hallan aumentados en diabéticos descompensados. Parving constató que el glucagon eleva el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal, pero los niveles utilizados no se alcanzan nunca en el enfermo diabético. También se ha puesto en duda como factor importante el efecto de la hormona de crecimiento en el caso de la nefropatía diabética.

La mayoría de los enfermos diabéticos presentan aumento del volumen extracelular y ésta podría ser la causa de las alteraciones glomerulares a través del efecto de la hormona natriurética auricular. Dicha hormona produce efectos muy parecidos a los observados en la nefropatía diabética incipiente.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS. Además de las hormonas ya mencionadas, en los últimos años se ha dado especial importancia a la alteración de los niveles circulantes o a la respuesta vascular inapropiada en la diabetes mellitus a distintas sustancias vasoactivas.

En ratas diabéticas se halló hialinización del aparato yuxtaglomerular con alteración de la secreción de renina. La expansión del volumen

extracelular ya mencionado, también podría ser la causante de la disminución de renina plasmática. Existe una alteración en la respuesta de los niveles de renina y aldosterona a diferentes estímulos y hay también alteración en la síntesis y en la conversión de prorenina en renina con aumento de la forma inactiva. Además, se han demostrado alteraciones en el número de receptores en el glomérulo para la angiotensina II y anomalías en su unión.

También el sistema de prostaglandinas está alterado. Barnett mostró aumento de la síntesis de prostaglandinas en el glomérulo de ratas diabéticas. Kasiske atribuyó el efecto de la hiperglucemia sobre la hemodinamia renal a las prostaglandinas, constatando la disminución del hiperfiltrado producido por los inhibidores de las prostaglandinas.

Se conoce perfectamente que, en el riñón normal, existe una correlación entre el sistema renina angiotensina (vasoconstrictor) y el sistema prostaglandinas (vasodilatador) y que ambos influyen sobre las células mesangiales, membrana glomerular y hemodinamia renal. Las múltiples alteraciones mencionadas de ambos sistemas en la

diabétes mellitus permiten especular que el desequilibrio entre ambos sistemas, vasoconstrictor y vasodilatador, a favor de éste último, produzca el aumento del flujo y de la presión intraglomerular en la primera etapa de la nefropatía diabética.

El sistema renina-angiotensina no sólo actúa sobre la vasculatura glomerular sino que tiene efecto sobre el pasaje de macromoléculas hacia el mesangio y sobre el coeficiente de ultrafiltración de la membrana a través de la constricción de las células mesangiales.

El aumento de las prostaglandinas podría tener que ver con el aumento de la actividad de la vía de la aldosa reductasa, pero la relación exacta entre estos dos hechos no es clara.

Al mencionar las diferentes sustancias vasoactivas que influyen sobre el riñón en la diabetes mellitus, no se deben omitir las alteraciones en la respuesta a la noradrenalina, tromboxano y calicreínas, que no juegan un papel central pero pueden influir sobre los trastornos hemodinámicos.

Respecto al mecanismo de la microalbuminuria, el pasaje de macromoléculas está influido por la estructura, tamaño y carga de las mismas, filtrando con mayor dificultad las sustancias cargadas negativamente. Esto se debe en parte a la presencia de ácido siálico y glucosaminoglucanos en la membrana glomerular que, también cargados negativamente, interactúan con las proteínas circulantes y dificultan su pasaje.

Otras de las determinantes de la filtración de las macromoléculas son las fuerzas hemodinámicas antes mencionadas que operan en el glomérulo (flujo, presión, etc.). Por la interacción de estas fuerzas se produce el ultrafiltrado que es casi carente de proteínas.

La alteración precoz de estas variables en la diabetes permite el pasaje de mayor cantidad de macromoléculas, que reciben el nombre de microalbuminuria, que primero es intermitente y luego, al ser persistente, resulta una señal precoz para el diagnóstico de la nefropatía diabética.

Los factores hemodinámicos también alteran el pasaje de macromoléculas hacia el mesangio.

produciendo en el mismo modificaciones que llevarán a su expansión, hecho que se correlaciona en forma directa con la mala evolución de la nefropatía.

La microalbuminuria intermitente puede ser explicada por las alteraciones hemodinámicas, de aquí su rápida reversibilidad con el buen control metabólico. Cuando la microalbuminuria se hace estable comienzan a notarse alteraciones estructurales claras de la membrana basal y expansión mesangial, cambio estructural que parece ser el más importante en el desarrollo de la nefropatía diabética.

Estas alteraciones producen entonces la pérdida de la selectividad de la membrana, exagerando la alteración del pasaje de macromoléculas hacia el polo urinario (microalbuminuria persistente) y hacia el mesangio, con aumento de la lesión del riñón.

En cuanto a las alteraciones estructurales, el tamaño de los riñones en la nefropatía diabética, es variable. Inicialmente, presentan aumento de volumen que puede persistir hasta el periodo clínico cuando concomitantemente los

pacientes tienen síndrome nefrótico. El aumento del tamaño y peso se debe a la hipertrofia e hiperplasia celular y no a la acumulación de agua. Posteriormente, reducen su tamaño al alcanzar la etapa renal terminal.

Las anomalías estructurales microscópicas se dividen en: glomerulares y tubulares.

Las lesiones glomerulares, inician con el engrosamiento difuso de la membrana basal capilar, aumento de la matriz y proliferación de las células mesangiales. Dichas alteraciones son precoces y pueden aparecer varios años antes de la presentación de la microalbuminuria patológica.

Biopsias renales realizadas en diabéticos insulino dependientes recién diagnosticados han mostrado un aumento del volumen glomerular medio y del área de la superficie de la pared capilar.

Al avanzar la evolución, aparecen ramificaciones del material de la membrana basal glomerular entre las células endoteliales. A la microscopía de luz se observan lesiones difusas en esta etapa. Esta forma difusa ya descrita en 1942 por

Fahr y Bell, se presenta como acumulación de una sustancia amorfa en la pared del capilar glomerular y en el mesangio que se tiñe con el ácido peryódico de Schiff (PAS). Posteriormente, estas lesiones evolucionan agrupandose y constituyendo la forma nodular, descrita por Kimmelstiel y Wilson en 1936. Esta lesión es considerada patognomónica.

El material amorfo también es PAS positivo, eosinófilo y negativo al hierro coloidal. Está constituido por mucopolisacáridos en distintos grados de despolimerización. El material de la membrana basal en la nefropatía diabética tiene una estructura similar a la normal, con algunas diferencias en los aminoácidos de las cadenas polipeptídicas, especialmente hidroxiprolina e hidroxilisina, y un aumento en las unidades de disacáridos por aumento de la actividad de la glucosiltransferasa y galactosiltransferasa, así como de polisacáridos. Entre los mucopolisacáridos más importantes funcionalmente se encuentran los glucosaminoglucanos, especialmente el heparán sulfato, el cual confiere una carga negativa a la membrana basal, elemento importante en la función de filtración de proteínas de la pared glomerular. En la

nefropatía diabética, existe una disminución del heparán sulfato, lo que favorecería el aumento de la permeabilidad a las proteínas.

En la evolución de la nefropatía se pueden observar otras lesiones, como las exudativas, que se presentan en diabéticos que mantienen pobre control de la glucemia y se caracterizan por el depósito de un material hialinolipídico, intensamente eosinófilo, PAS positivo, generalmente alrededor de los nódulos en forma de casquete o gorro de fibrina. Las lesiones exudativas no son específicas y pueden presentarse en la nefropatía lúpica, en la nefroesclerosis y en la glomerulonefritis.

También se puede presentar la gota capsular, un acúmulo de fibrina depositado en la cara interna de la cápsula de Bowman.

Con respecto a las lesiones tubulares, el depósito de glucógeno en las células tubulares, especialmente en el asa de Henle, constituye la nefrosis glucogénica descrita por Armani y Erbstein y también se presenta en diabéticos con hiperglucemia perisistente. A la microscopia electrónica se observa engrosamiento de la membrana basal de los túbulos. A estas

alteraciones se agrega hialinosis de las arteriolas aferentes y eferentes y el depósito de inmunoglobulinas, especialmente IgG e IgM.

Las características clínicas de la nefropatía diabética han sido descritas por varios autores, sin embargo el trabajo de Mogensen y colaboradores ha destacado, en el cual se divide la evolución clínica en cinco etapas.

ETAPA I

Se presenta desde el diagnóstico de la diabetes en pacientes insulino dependientes. Se caracteriza por hiperfunción e hipertrofia renal. La hiperfunción se demuestra por el aumento del filtrado glomerular, determinado por una depuración de creatinina superior de 140 ml/min. Los incrementos varían del 20-40%.

Al mismo tiempo, según Mogensen, se observa un aumento de la excreción de albúmina, en forma intermitente, tanto en condiciones basales como después del ejercicio.

ETAPA II

Esta etapa se presenta en pacientes diabéticos con una duración de la enfermedad de dos a diez años. Se mantiene el aumento del filtrado glomerular con normalización del incremento de la microalbuminuria, la que permanece anormal sólo después del ejercicio.

Lo característico son las alteraciones estructurales como la expansión de las células y de la matriz mesangial y el engrosamiento de la membrana basal.

ETAPA III

Corresponde a la entidad nosológica descrita por Mogensen como nefropatía diabética incipiente. Aparece después de 10-15 años de evolución con un mal control metabólico y sin acciones terapéuticas en las etapas anteriores. A esta etapa llegan entre el 30-40% de los pacientes con DMID y una proporción menor de los que tienen DMNID.

Las alteraciones se observan con mayor nitidez en la DMID mientras que no son tan claras en la DMNID, probablemente, según Friedman, por la dificultad para definir el

comienzo del de esta última y por la frecuente presencia en los pacientes de otras lesiones como aterosclerosis, pielonefritis crónica, o ambas.

Desde el punto de vista clínico, el filtrado glomerular permanece aumentado, pero el elemento más característico es la microalbuminuria patológica.

Keen y colaboradores, en 1963 detectaron por medio de radioinmunoanálisis pequeñas concentraciones de albúmina en la orina demostrando, entonces, que los incrementos subclínicos de esta sustancia podrían ser un marcador precoz en el desarrollo de la enfermedad diabética renal. Posteriormente, se utilizaron otros métodos como la inmunonefelometría y la electroinmunodifusión, estos últimos utilizados únicamente en laboratorios de inmunología.

Diversos autores han demostrado que los diabéticos insulino dependientes presentan nefropatía incipiente cuando los valores basales de microalbuminuria se encuentran entre 20 microgramos/min (30 mg/24h) y 200

microgramos/min (300 mg/24h).

También este marcador tiene un valor predictivo de progreso hacia la insuficiencia renal si no se actúa con medidas terapéuticas adecuadas (control metabólico y control de la presión arterial), aunque según Mathiesen tendría mayor valor pronóstico cuando la microalbuminuria es mayor a 80 microgramos/min.

Jarret y colaboradores demostraron que la presencia de microalbuminuria patológica en el DMID tiene mal pronóstico vital. Estos autores observaron que 17 pacientes de un total de 44 con DMID habían fallecido de enfermedad cardiovascular diez años después de presentar microalbuminuria elevada.

En esta etapa evolutiva de la nefropatía diabética, puede existir, además un aumento incipiente de la presión arterial, la cual es leve e intermitente, pero que podría detectarse aun antes de la presencia de microalbuminuria patológica. Es fundamental iniciar el tratamiento de la nefropatía en esta etapa para prevenir o postergar la evolución hacia etapas posteriores.

ETAPA IV

A esta etapa se le denomina Nefropatía Diabética Clínica y se

subdivide en dos subetapas, temprana y avanzada.

Se presenta

en los diabéticos insulino dependientes después de los 15-20 años

de evolución del síndrome. La base histopatológica es la lesión difusa nodular demostrable con microscopía óptica.

El cuadro clínico se caracteriza por microproteinúria (mayor de

300 mg/24h), en algunos casos evoluciona hacia síndrome nefrótico, hipertensión arterial, retinopatía diabética y, en la forma avanzada, insuficiencia renal.

En la orina, se observa cilindruuria, especialmente cilindros hialinos, microhematuria, cuerpos ovoides y cristales lipoides birrefringentes.

La hipoalbuminemia se desarrolla por la pérdida urinaria, por alteraciones en el catabolismo proteico, insuficiente síntesis hepática o

alteración en su distribución. El catabolismo renal pareciera hallarse aumentado en forma significativa. Si bien la síntesis hepática se halla aumentada, resulta insuficiente si se la correlaciona con los niveles de albuminemia.

Al comienzo puede no presentar ningún síntoma clínico, salvo a veces astenia vespertina sin relación con mal control metabólico. Posteriormente, aparecen edemas, que suelen ser discretos, aunque pueden generalizarse (tipo anasarca) cuando se presenta un síndrome nefrótico. En este caso, se hace el diagnóstico mediante la cuantificación de proteínas urinarias (mayor de 3 gr/24h). Al contrario de otras nefropatías, estos valores de proteinuria pueden permanecer hasta fases avanzadas de insuficiencia renal.

Los exámenes complementarios demuestran un descenso de la albúmina y de la gammaglobulina en el suero con un aumento de la alfa 2 y beta glibulina. El aumento secundario del colesterol de LDL es mayor en el síndrome nefrótico de los diabéticos que en los no diabéticos.

La ingesta de proteínas influye sobre dicha síntesis en forma directa; también actúa sobre

el filtrado y la permeabilidad glomerular aumentando la proteinúria.

El mecanismo patogénico del síndrome nefrótico, aceptado en base a nuevos estudios, es la alteración del manejo del sodio intrarrenal en vez de la hipovolemia que no se ha podido demostrar en todos los casos.

La secuencia sería: lesión glomerular; retención de sodio; expansión de volúmen; aumento de la presión hidrostática; pasaje de líquido intravascular a líquido intersticial y edema.

Los factores intrarrenales que producen dicha retención parecen correlacionarse con alteraciones en el filtrado, la resorción tubular, defectos en la secreción de hormona natriurética auricular o alteraciones en la respuesta renal a dicha hormona.

La mayor anasarca en la diabetes, en comparación con la provocada por otras etiologías, se debe a que la glucosilación de la albúmina transforma la molécula reduciendo la presión oncótica que ejerce en el espacio intravascular.

La dislipidemia se genera por alteraciones en la síntesis, remoción o movilización de las grasas, o alteraciones en el efecto de varias enzimas. Esta dislipidemia, por si misma, parece jugar un papel importante en el desarrollo de la insuficiencia renal.

Es importante descartar otras causas de edema como insuficiencia cardiaca, insuficiencia venosa e hipoproteinemia de origen nutricional, entre otras.

Si bien Kimmelstiel y Wilson consideraron que la existencia de síndrome nefrótico, en un diabético, era expresión de una glomerulopatía diabética, a veces es necesario descartar otras etiologías tales como glomerulonefritis de cambios mínimos, amiloidosis, trombosis de la vena renal y glomerulonefritis crónica, entre otras.

Friedman considera que en aquellos casos con síndrome nefrótico acompañado por una retinopatía mínima, por cilindros hemáticos en el sedimento urinario, o ambos, se debe hacer diagnóstico diferencial completando al estudio aun con biopsia renal si es necesario para

descartar otras glomerulopatias. También se debe indagar otra etiología en presencia de hematuria macroscópica, azoemia sin proteinuria y signos de nefropatia clínicas en diabéticos con menos de 5 años de evolución.

La hipertensión arterial se presenta al principio de la fase de nefropatia diabética clínica en el 60% de los pacientes. Es nefrogénica, puede agravar una hipertensión arterial esencial y rara vez adquiere las características de maligna.

En esta etapa, el aumento de la presión arterial se debe al mayor incremento de la presión glomerular y al comienzo de la esclerosis renal. Esto produce una reducción de la capacidad de excretar sodio y agua lo que agrava la hipertensión arterial.

Cuando la masa renal está disminuida, la presión arterial aumenta en primer término por la expansión del volumen y aumento del gasto cardiaco y mas tarde por el aumento de la resistencia periférica. La retención de sodio puede ser debida no sólo a la simple pérdida de masa renal, sino también a los mayores niveles circulantes de un inhibidor de la bomba Na,K-

ATPasa. Además, estos riñones lesionados pueden dejar de sintetizar prostaglandinas que tiene efecto vasodilatador o ser incapaces de convertir el cortisol, poderoso agente de retención de sodio en un metabolito relativamente inactivo, la cortisona.

Todos estos factores contribuyen al mantenimiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética y por consiguiente agravamiento de la misma.

La retinopatía diabética está presente casi siempre en este periodo. Los diabéticos tipo I suelen presentar signos de neoproliferación vascular por lo que debe hacerse precozmente fotocoagulación para evitar la evolución hacia complicaciones más graves. En los pacientes con DMNID frecuentemente se ve una retinopatía de fondo y la presencia de proliferación vascular depende de la magnitud de la hipertensión arterial asociada.

Al comienzo de la fase clínica el filtrado glomerular desciende lentamente hasta alcanzar una depuración de creatinina de 50 ml min. En la fase avanzada, el elemento más importante es la

insuficiencia renal con los síntomas incipientes de la misma y el empeoramiento de los elementos clínicos de la fase anterior.

El cuadro clínico presenta astenia y adinamia moderada, náuseas, poliuria sin relación con descontrol metabólico, a veces nicturia (inversión del ritmo urinario siendo mayor la diuresis por la noche), disuria, tenesmo vesical y polaquiuria cuando se asocia a infección de vías urinarias, edemas, palidez de piel y mucosas, hipertensión arterial, con el consiguiente aumento de intensidad con ruido clangoroso del segundo ruido cardiaco en foco aórtico y taquicardia que no se relaciona con cetosis. La hipertensión arterial es difícil de controlar. También se observa empeoramiento de la polineuropatía periférica y autonómica (hipotensión ortostática, gastroparesia diabetica, vejiga neurogénica).

En esta etapa aumenta la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias y se presentan síntomas de complicaciones cardiovasculares (infarto al miocardio generalmente indoloro, insuficiencia cardiaca oligosintomática), oculares (hemorragia de vítreo) y de otros sistemas.

En los exámenes de laboratorio, se observa disminución del filtrado glomerular (entre 50-30 ml/min), del flujo plasmático renal, del transporte máximo de excreción y resorción y de la fracción de filtración. Esta última puede ser normal por la alteración precoz de la arteriola aferente.

ETAPA V

Se alcanza el periodo urémico o insuficiencia renal terminal que se presenta después de 20-30 años de evolución de la diabetes. La base histopatológica es el cierre glomerular y el incremento de la esclerosis intersticial.

El paciente evoluciona desde un estadio clínico de síntomas mínimos hasta un deterioro importante y rápido debido a las complicaciones retinianas y cardiovasculares, la vasculopatía periférica, insuficiencia cerebrovascular y progreso de la polineuropatía y neuropatía autonómica diabética. Friedman y L'Esperance describen a esta etapa como un síndrome renal-retiniano de la diabetes.

El cuadro clínico corresponde al de un paciente urémico con sus características semiológicas, tales como desnutrición rápidamente evolutiva, que si no se trata adecuadamente puede llegar a la caquexia, palidez con tinte pajizo de piel y mucosas, sequedad, escoriaciones debidas al rascado por el prurito a veces persistente y rebelde a los tratamientos sintomáticos, lesiones maculopapulosas, penfigoides, hemorrágicas, eccematoides y a veces liquenoides (urémides). Son frecuentes las manifestaciones hemorragíparas (petequias, flictenas, equimosis, gingivorragias, epistaxis, hemoptisis). El grado de edema es variable en esta etapa por la posibilidad de persistencia del síndrome nefrótico. Se observa hipotrofia y contracciones fibrilares musculares por el desequilibrio hidroelectrolítico y del metabolismo del calcio y del fósforo y además la polineuritis periférica diabética agravada por el componente urémico.

En ocasiones puede aparecer hipoaldosteronismo hiporreninémico, con hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica, sin relación con el grado de insuficiencia renal. Se encuentran valores bajos de aldosterona y renina. Se ha

descrito como una acidosis tubular renal tipo IV por la incapacidad para eliminar ácidos ante una sobrecarga. La etiopatogenia es desconocida, aunque se han descrito varias hipótesis como el defecto primario adrenal en la producción de aldosterona o como una lesión precoz del aparato yuxtaglomerular. En ambos casos, se agregaría una disminución de la sensibilidad periférica de las células tubulares a la acción de los mineralocorticoides. No se conoce la frecuencia de estas alteraciones tubulares en los pacientes diabéticos ya que la acidosis tubular previa puede ser la causa de la acidosis hiperclorémica, complicación presente en algunos casos de cetoacidosis diabética tratados con dosis altas de soluciones salinas.

El tratamiento de esta complicación debe hacerse con hidrocortisona, diuréticos y bicarbonato. Están contraindicados los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona y triamterene, así como los inhibidores de la secreción de prostaglandinas (indometacina) porque producen inhibición de la secreción de renina.

Cuando la creatininemia es superior a 2 mg/dl. se debe tener prudencia en la indicación de

estudios con medios de contraste yodados (pielografía descendente, arteriografías) por la posibilidad de una insuficiencia renal aguda. Esta complicación se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con nefropatía diabética llegando en algunas estadísticas al 76% de los casos estudiados.

El cuadro clínico se presenta como una oliguria a las 10 a 24h del exámen, con un aumento máximo de la creatininemia a los siete días, para luego descender hasta la normalidad.

Se acepta, en la actualidad, que el mecanismo de producción se debe a la gran osmolaridad de los medios de contraste (1350-1800 mOsm/l) en comparación con la del plasma, lo que provocaría alteraciones en el flujo sanguíneo renal con descenso del filtrado glomerular. Por todo esto se deben agotar los otros métodos de estudio (ecografía, isótopos) antes de indicar los exámenes radiológicos contrastados. Si fuera indispensable emplear éstos, se deben tomar precauciones, incluyendo el uso de sustancias con menor osmolaridad e hidratación del paciente.

La concomitancia frecuente de una vejiga neurogénica acelera la evolución a la insuficiencia renal por contribuir a infecciones urinarias, pielonefritis y obstrucción.

Entrando en materia del tratamiento médico para disminuir el progreso de la nefropatía diabética, se ha hablado que la etiología de dicha patología es multifactorial, por lo que es importante lograr el control de la hiperglucemia, control de la presión arterial y glomerular, restricción de la ingestión de proteínas y otras modalidades como inhibición de la aldosa reductasa, inhibición de la glucosilación de proteínas, inhibición de la hormona de crecimiento, control de la hiperlipidemia e inhibición de la agregación plaquetaria.

Dado que en este estudio el objetivo primordial fue la valoración de un inhibidor de la ECA, el Lisinopril, nos enfocaremos directamente a estos, pero haciendo incapié en que las otras alternativas mencionadas anteriormente, en la actualidad tienen un gran auge.

Desde los estudios de Parving en 1983 se ha demostrado que la reducción de la presión arterial disminuye la progresión del deterioro de la función renal (23) y recientes investigaciones sugieren que la tensión arterial sistémica media debe mantenerse en cifras de 90-95 mmHg para detener o disminuir la microalbuminuria y de 100-105 mmHg para conservar la tasa de filtración glomerular (19).

De los medicamentos antihipertensivos con que se cuenta en la actualidad, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han sido de los más ampliamente estudiados.

El descubrimiento de los potentes inhibidores de la enzima provee una de las muchas ilustraciones de la utilidad de la encuesta farmacológica aparentemente esotérica sobre las propiedades de los venenos de origen animal y vegetal. De las observaciones de Ferreira y colaboradores, en la década de 1960 surgió que los venenos de algunas víboras no sólo son capaces de formar bradiquinina sino que también contienen factores que intensifican las respuestas a la bradiquinina. Estos factores potenciadores de la bradiquinina demostraron ser una familia de

péptidos de 5 a 13 residuos aminoácidos, que primero se identificaron y luego se sintetizaron. se demostró que inhiben a una enzima que cataliza la degradación y la inactivación de la bradiquinina (ahora llamada quininasa II). en 1968, Bakhle observó que estos mismos péptidos también inhiben a la enzima de conversión responsable de la formación de la angiotensina II. Poco despues Erdös y colaboradores, establecieron la identidad de estas dos actividades enzimaticas, lo que hace que su designación de peptidil dipeptidasa (PDP) sea apropiada. Es importante saber que la PDP cataliza la sintesis de la angiotensina II, la sustancia presora más potente que se conoce, y la destrucción de la bradiquinina el más potente de los vasodilatadores.

El efecto esencial de estos agentes sobre el sistema renina-angiotensina, es bloquear la conversión de la relativamente inactiva angiotensina I en la angiotensina II activa. De esta forma atenuan o anulan las respuestas a la angiotensina I. Los inhibidores de la enzima de conversión son drogas altamente específicas. No interactúan, directamente, con otros componentes del sistema renina-angiotensina, incluyendo

receptores del péptido.

Con respecto a los usos terapéuticos, los inhibidores de la enzima de conversión fueron desarrollados específicamente para modificar un factor patógeno identificado en la hipertensión arterial. Aunque el captopril, el compuesto arquetípico, se ha usado clínicamente durante pocos años, se ha establecido muy bien su capacidad para reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes con hipertensión de diversos tipos.(11)

Dentro de los antecedentes históricos se menciona que Marre y cols. fueron los primeros que evaluaron el efecto de los IECA en pacientes diabéticos tipo I con microalbuminuria persistente (30-300 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Durante un año siguieron 10 pacientes que usaron enalapril y 10 que recibieron placebo. Durante los tres últimos meses de seguimiento, se observó que en 3 de los 10 pacientes que usaron placebo se incrementó la microalbuminuria. En los pacientes que usaron enalapril, la albuminuria disminuyó en forma lineal, 5 de 10 continuaron con microalbuminuria y en los 5 restantes la excreción de albúmina se normalizó.

Mathiensen observó la respuesta con otro IECA, el Captopril, también en diabéticos tipo I, normotensos, con nefropatía incipiente, en un estudio prospectivo controlado, de 3 años de duración. En los pacientes que recibieron Captopril se observó reducción de la microalbuminuria, sin presentar cambios en la presión arterial y la filtración glomerular. Ninguno de los pacientes tratados con el IECA mostraron progresión, mientras que 7 de los 23 pacientes control progresaron hacia nefropatía manifiesta.

En relación al lisinopril, Bakris reportó (4) igualmente un efecto benéfico de su uso al disminuir la excreción de proteínas en orina.

La resistencia arteriolar aumentada como un efecto importante en la producción del daño renal puede ser evitado con este grupo de fármacos al disminuir la resistencia arteriolar eferente en mayor cuantía a la aferente resultando en una reducción de la presión de perfusión y en la tasa de filtración glomerular por la nefrona. (32)

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

Sobre la base de los datos anteriormente mencionados nos interesamos en conocer el comportamiento de los parámetros de la función renal (proteinuria y tasa de filtración glomerular), en pacientes diabéticos normotensos, sometidos a tratamiento con Lisinopril.

III. JUSTIFICACION

Pensamos que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de

Angiotensina (IECA) como es el Lisinopril evita la progresión del daño renal en el diabético y logra reducir en forma significativa

los niveles de excreción de albúmina en orina, lo que se conoce como un importante factor pronóstico independiente en el desarrollo posterior de insuficiencia renal crónica.

IV. HIPOTESIS

En pacientes diabéticos con niveles aumentados de excreción urinaria de albúmina se logra la reducción significativa de la misma con el uso de IECA del tipo Lisinopril, así como del control metabólico, conservando la función renal e incluso mejorándola.

V. OBJETIVOS

1. Conocer los efectos que sobre la albuminuria (microalbuminuria) y función renal tiene el uso del Lisinopril en pacientes diabéticos normotensos.
2. Conocer si las cifras previas de excreción urinaria de albúmina se modifica en forma favorable.

VI. METODOLOGIA

I. POBLACION Y MUESTRA.

Se estudiaron 8 pacientes diabéticos con datos de microalbuminuria que acudieron a la Consulta Externa del Hospital General de México.

La selección se realizó en pacientes normotensos (tensión arterial sistémica menor de 140/90 mmHg) y perfil glucémico cuando la glucosa sérica de ayuno estuvo por debajo de 250 mg/dl., con duración de la enfermedad de 5 a 15 años y con tratamiento a base de hipoglucemiantes orales y edad de 30 a 60 años con duración de 12 semanas de tratamiento.

PROCEDIMIENTO.— Los sujetos elegidos fueron pacientes diabéticos normotensos, cuyos niveles de proteinuria se encontraron entre 20 y 200 mcg/min.. Previamente a la aleatorización, los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los niveles de microalbuminuria como sigue:

GRUPO A 20 a 80 (A1 Lisinopril A2 Placebo)
GRUPO B 81 a 160 (B1 Lisinopril B2 Placebo)
GRUPO C 161 a 200 (C1 Lisinopril C2 Placebo)

El tipo de medicamento empleado, fue un IECA (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) específicamente el Lisinopril vía oral, a dosis de 5 mg. c/24 hrs.

La medición de la tensión arterial fue efectuada exclusivamente por el equipo médico, tanto en decúbito dorsal, en posición sedente y de pie, en dos ocasiones previas a su incorporación al protocolo el día 0, a las 4,8 y 12 semanas respectivamente.

El esfigmomanómetro empleado fue un ADEX con columna de mercurio previamente calibrado, empleado en forma exclusiva para el desarrollo de este estudio.

La determinación de las variables en estudio (glucosa de ayuno, posprandial de 2 hrs., microproteinuria y tasa de filtración glomerular se realizó a las 0, 4, 8 y 12 semanas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.— Aun cuando el estudio se

diseñó con 44 pacientes, ya que de acuerdo con la revisión bibliográfica, era de esperarse que en por lo menos un 60% de pacientes tratados con lisinopril más su dieta para diabético, disminuirían sus valores de microalbuminuria a niveles normales; en tanto que sólo el 20% de los pacientes que recibieron placebo más su dieta, reducirían los niveles de microalbuminuria. Sin embargo dadas las características de los pacientes fue difícil completar la muestra y el estudio incluyó únicamente 8 de 14 pacientes seleccionados.

VII. CRITERIOS

a) INCLUSION.

- * Pacientes diabéticos, con una duración de 5 a 15 años.
- * Ambos sexos.
- * Normotensos (tensión arterial de 140/90mmHg a 100/70mmHg).
- * Proteinuria detectada por laboratorio con valores entre 20-200 mcg/min.
- * Diabéticos tipo II.
- * En control metabólico (glucosa ayuno menor de 250 mg/dl).

b) EXCLUSION.

- * Pacientes portadores de insuficiencia cardiaca y/o con tratamiento diurético.
- * Portadores de sepsis urinaria.
- * Portadores de enfermedad renal no diabética.
- * Pacientes con glucemia de ayuno mayor de 250 mg/dl.
- * Pacientes hipertensos.
- * Pacientes con proteinuria mayor de 200 mcg/min.

VIII. DEFINICION DE LAS VARIABLES

* MICROALBUMINURIA: Eliminación por la orina de 30 a 300 mg/24h o de 20 a 200 mcg/min.

* GLUCEMIA DE AYUNO Y POSPRANDIAL DE DOS HORAS.

* TASA DE FILTRADO GLOMERULAR:

* TENSION ARTERIAL.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

estratificaron de acuerdo a los niveles de microalbuminuria como sigue:

GRUPO A:	20 a 80	(A1 Lisinopril	A2
Placebo)			
GRUPO B:	81 a 160	(B1 Lisinopril	B2
Placebo)			
GRUPO C:	161 a 200	(C1 Lisinopril	C2
Placebo)			

IX. PROCEDIMIENTO

Se estudiaron 8 pacientes diabéticos con confirmación de laboratorio de microalbuminuria. Previo a la aleatorización los pacientes se estratificaron de acuerdo a los niveles de microalbuminuria como sigue:

GRUPO A:	20 a 80	(A1 Lisinopril	A2
Placebo)			
GRUPO B:	81 a 160	(B1 Lisinopril	B2
Placebo)			
GRUPO C:	161 a 200	(C1 Lisinopril	C2
Placebo)			

X. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 8 pacientes que cumplieron los criterios de selección mencionados, de un total de 14.

El paciente número 7 tiene como antecedente importante haber sido sometido el año previo al inicio del estudio, a amputación de miembro pélvico izquierdo a nivel supracondíleo por haber cursado con pie diabético.

De los 6 pacientes eliminados, dos no acudían regularmente a sus citas, tres mantuvieron cifras de glucosa plasmática mayores de 300 mg/dl., secundarias a transgresión dietética, cursando con una evolución estable y el paciente restante, no siguió adecuadamente las indicaciones sobre el fármaco en estudio (lisinopril).

En la tabla 1 podemos observar que del total de pacientes seleccionados (8), 4 pertenecieron al sexo femenino (50%) y 4 al masculino (50%).

El rango de edad osciló entre 30 y 60 años con

una edad promedio (X) de 49 y una desviación standar (DS) de 21.32 (Tabla 2).

En la tabla 1 también observamos que la mayoría de los casos (5) correspondió a pacientes de 51 a 60 años de edad.

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus se apreció entre 5 y 14 años con un promedio de 9.5 (tabla 4).

La medición de la tensión arterial se realizó en cada una de las visitas mensuales, no habiendose presentado variación en cuanto al personal que realizó dicho procedimiento o al instrumento barométrico empleado, y sin haberse detectado alguna otra situación que pudiera haber influido en la determinación de la misma y así, no se observó modificación alguna con la administración del fármaco en estudio (tabla 5).

El lisinopril fue administrado a una dosis de 5 mg diarios durante un lapso de 12 semanas consecutivas.

Otro parámetro fue la concentración de glucosa plasmática tanto de ayuno como posprandial de 2

horas, habiendose determinado a las 0, 4, 8 y 12 semanas, y siendo los valores promedio (X) de la primera: 151.5, 156.8, 189.8 y 169.37 mg/dl. respectivamente, y de la glucosa posprandial de 2 horas: 185.25, 180.75, 213.75 y 221.87 mg/dl. (tabla 6).

La paciente número 8 cursó con datos clínicos y de laboratorio positivos para infección de vías urinarias entre las semanas 8 y 12 del estudio y recibió tratamiento específico.

De acuerdo al grado de microalbuminuria, del total de pacientes (8), 7 fueron clasificados dentro del grupo A (20 a 80 microgramos/min..) correspondiendo al 87.5% y 1 perteneció al grupo C (161 a 200 microgramos/min..) al 12.5% (tabla 7).

Los parámetros de función renal valorados arrojaron los siguientes datos: un promedio (X) de microalbuminuria a las semanas 0, 4, 8 y 12 de 66.88, 44.4, 54.3, y 31.2 microgramos/min. respectivamente.

En la tabla de relación de edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus y grado de

microalbuminuria (tabla 9) observamos que no existe una relación directa del tiempo de evolución del padecimiento de base con el grado de microalbuminuria, sobre todo en el caso del paciente número 7, en cual a 5 años de evolución cursó con 62.3 microgramos en min. de albúmina, comparado con los casos número 5 y 8 en los cuales ambos pacientes contaron con 60 años de edad, una de ellas con 14 años de evolución y 45.8 microgramos/min. y la otra con 10 años de evolución y 201.3 mcg/min de albúmina.

Con respecto a la tasa de filtración glomerular los resultados promedio fueron a las 0, 4, 8 y 12 semanas: 11.5, 102.1, 93.4 y 92.3 lt/24 hrs. respectivamente (tabla 8).

Se trató de mantener a los pacientes en niveles plasmáticos de glucosa inferiores a 250 mg/dl., cursando 2 de ellos (25%) con glucosas mayores, atribuidas en un caso a transgresión dietética y en el otro, a presenciade proceso infeccioso a nivel de vías urinarias.

Cabe mencionar que la octava semana del estudio un paciente no se realizó determinación de microalbuminuria por razones ajenas al equipo

médico, y haciendo esta consideración se obtuvo una $p < 0.01$ para este parámetro.

Durante el estudio se trató de mantener a los pacientes con el tratamiento hipoglucemiante establecido previamente, realizando modificaciones en la dosis en los casos necesarios y así tenemos que 3 pacientes recibieron hipoglucemiantes orales simples, (37.5%) 4 recibieron hipoglucemiantes orales combinados (50%) y solo 1 paciente recibió insulina de acción intermedia (12.5%).

XI. ANALISIS ESTADISTICO

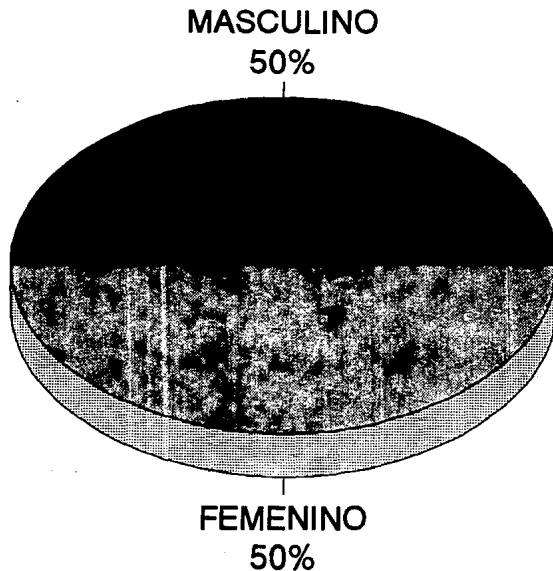
TABLA I

ANALISIS ESTADISTICO

EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
21-30	-	1	1	12.5
31-40	-	-	-	0
41-50	1	1	2	25
51-60	3	2	5	62.5
TOTAL	4	4	8	100

GRAFICA 1

DISTRIBUCION DE CASOS POR SEXO



GRAFICA 2

RESULTADOS

CAMPANA DE GAUSS

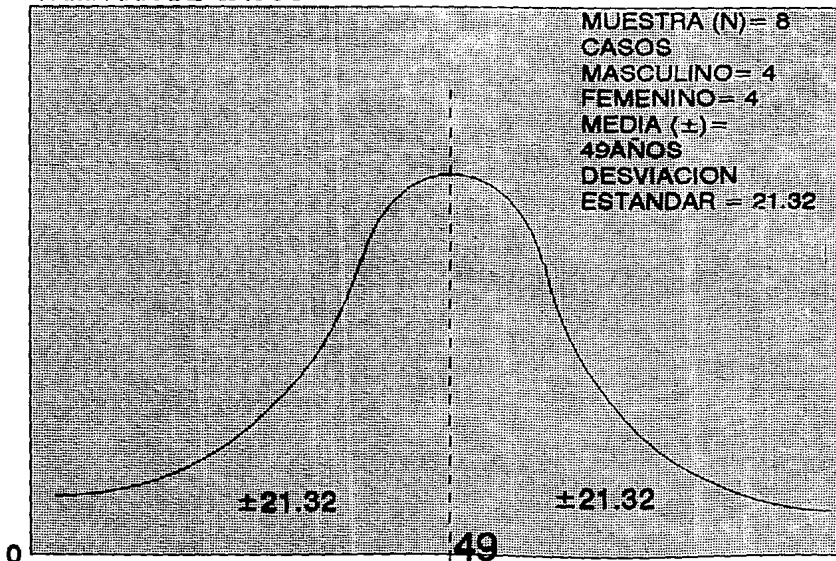


TABLA 2

TIEMPO DE EVOLUCION

5 AÑOS	4
8 AÑOS	2
10 AÑOS	1
14 AÑOS	1
\bar{X}	9.5

TABLA 3

TENSION ARTERIAL

PACIENTES	SEMANAS			
	0	4	8	12
1	120/80	130/80	120/80	120/80
2	120/80	110/70	110/70	110/70
3	120/85	120/70	120/80	140/80
4	105/80	100/60	100/80	110/70
5	130/80	120/80	120/80	110/80
6	120/80	120/75	110/70	120/75
7	120/80	120/80	120/80	120/80
8	120/80	130/80	110/75	110/75

* NO SE OBSERVO VARIACION EN ESTE PARAMETRO

TABLA 4

GLUCOSA DE AYUNO (GA) Y POSPRANDIAL DE 2 HORAS (GP)

SEMANAS

PACIENTES	0		4		8		12	
	GA	GP	GA	GP	GA	GP	GA	GP
1	152	192	219	190	220	253	157	182
2	178	285	215	335	337	342	276	351
3	141	190	121	181	154	183	82	136
4	111	117	136	137	117	84	122	181
5	129	168	173	195	285	308	204	304
6	172	182	153	151	134	155	159	161
7	135	193	104	111	116	150	154	218
8	194	155	134	146	156	235	201	242
X	151	185.2	156.8	180	189.8	213.7	169.3	221.8

TABLA 5

PROTEINURIA (P) Y FILTRADO GLOMERULAR (FG)

SEMANAS

PACIENTES	0		4		8		12	
	P	FG	P	FG	P	FG	P	FG
1	47	126	91.6	72	55.6	120	54.7	129
2	25.5	68	7.31	61	-	60	3.7	33
3	59.2	168	0.24	96	3.43	81	1.19	214
4	51.7	117	0.82	120	10.4	140	7.08	58.3
5	45.8	129	18.5	119	40.9	111	25.4	150
6	42.6	105	52.0	141	93.5	92.5	64.7	109
7	62.3	78	46.4	112	79.1	59	10.5	67
8	201	101	138.8	96	151.6	84	83.1	95.3
X	66.88	111.5	44.4	102.1	54.3	93.4	31.2	92.3

TABLA 5

RELACION DE TIEMPO DE EVOLUCION DE DIABETES MELLITUS Y GRADO DE MICROALBUMINURIA

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	TIEMPO DE EVOLUCION DM (AÑOS)	MICROALBUMINURIA MICROGR/MIN
1	41	5	47.0
2	30	5	25.5
4	54	8	59.2
4	51	5	51.75
5	60	14	45.8
6	55	8	42.64
7	41	5	62.3
8	60	10	201.3

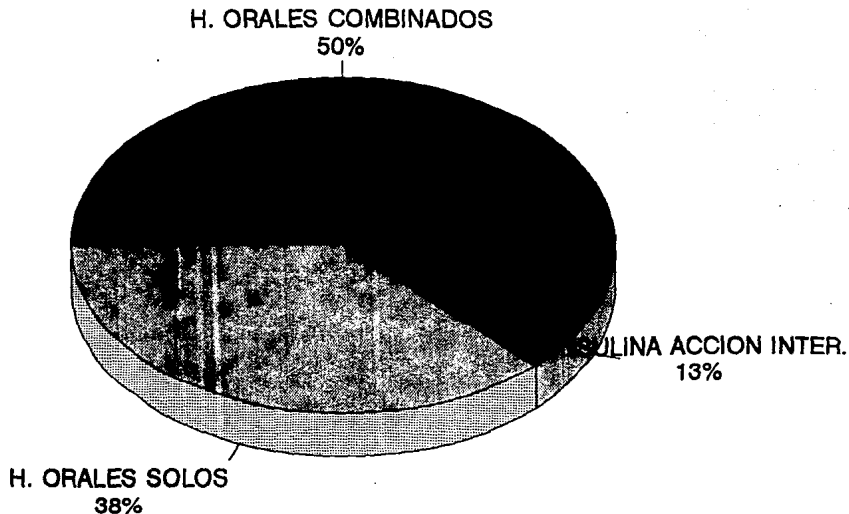
TABLA 6

CLASIFICACION DE ACUERDO AL GRADO DE MICROALBUMINURIA

GRUPO	RANGO MICROAMBUMINURIA (MICROGRAMOS/MIN)	TOTAL	%
A	20 A 80	7	87.5
B	81 A 160	0	-
C	161 A 200	1	12.5
	TOTAL	8	100

GRAFICA 3

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE



XIII DICUSION.

La Diabetes Mellitus se puede considerar como un síndrome de evolución crónica con fuerte predisposición hereditaria, en la cual existe una falla en la reserva pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa, cualitativa o ambas de la insulina circulante, ocasionando una alteración en el metabolismo intermedio, y en diferentes etapas de su evolución, daño micro y macrovascular y trastornos neurológicos, el cual va a manifestarse como retinopatía, neuropatía y nefropatía.

Con respecto a esta última, aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes con Diabetes Mellitus fallecen debido a estadios finales de insuficiencia renal. Por otra parte, la nefropatía diabética es la causa del 25% de los nuevos casos de uremia en el mundo occidental.

Se le considera como la causa de muerte más frecuente en diabéticos tipo I y la segunda en los diabéticos tipo II, sólo superada por la causa cardiovascular. Se menciona que tiene un periodo de evolución promedio de 20 años. De

acuerdo con Mogensen, se le reconocen 5 etapas:
Hiperfiltración, Microalbuminuria,
Macroalbuminuria, Azotemia, y finalmente
Insuficiencia Renal Crónica.

Su patogenesis es multifactorial, incluyendo como factores más importantes según la literatura, el control metabólico en relación con productos finales de glucosilación de proteínas y las cifras elevadas de tensión arterial.

Con respecto a la tensión arterial, se ha observado una relación muy estrecha con elevación de la misma y elevación (incremento) en la tasa de excreción urinaria de albúmina, ya sea en el límite microalbuminúrico o correspondiendo ya a una nefropatía diabética. El mecanismo de afección renal se explica por el aumento de la presión intraglomerular, que repercute modificando la anatomía de los poros de la membrana basal glomerular, permitiendo el paso de moléculas de gran tamaño como son las proteínas. Su participación se evidencia por el hecho de que la disminución en la tasa de filtración glomerular es 2 a 3 veces más frecuente en presencia de hipertensión que en

ausencia de la misma. Otra evidencia es el hecho de que el tratamiento antihipertensivo agresivo mejora la tasa de filtración glomerular.

Per se, la diabetes está asociada con múltiples anomalías hemodinámicas glomerulares como hipertensión, intraglomerular, aumento del flujo sanguíneo e hiperfiltración, los cuales están relacionados con engrosamiento mesangial y de la membrana basal glomerular.

La Hiperfiltración por sí misma no se considera como factor pronóstico de la progresión de nefropatía diabética y puede revertirse con el control metabólico de la diabetes mellitus.

Con respecto a la microalbuminuria, considerada como la excreción urinaria de albúmina en forma persistente de 20 a 200 mcg/min. o 30 a 300 mg/24 hr., se menciona que un ligero incremento de la excreción de albúmina, se considera como predictivo de nefropatía crónica, y por lo tanto se considera como una expresión temprana de enfermedad renal llamada "NEFROPATIA DIABETICA INCIPIENTE".

Desde los estudios de Parving de 1983 se ha

demostrado que la reducción de la presión arterial disminuye la progresión del deterioro de la función renal y recientes investigaciones sugieren que la tensión arterial sistémica media debe mantenerse en cifras de 90 a 95 mmHg para detener o disminuir la microalbuminuria y de 100 a 105 mmHg para conservar la tasa de filtración glomerular.

La microalbuminuria ha sido propuesta como un indicador de futuro deterioro de la función renal por lo que varios investigadores han dirigido sus esfuerzos para tratar de detener la progresión de la misma.

De los tratamientos antihipertensivos con que se cuenta en la actualidad, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han sido los más ampliamente estudiados en relación con la posibilidad con que se puede controlar el efecto directo de disminución de la permeabilidad de la membrana basal capilar debido al uso de Enalapril lo que introduce el concepto de otras posibles ventajas de este grupo de fármacos independientes de la reducción de la tensión arterial sistémica o intraglomerular.

Sobre la base de este concepto, Mathiensen y cols. utilizaron Captopril en 21 pacientes con microalbuminuria y normotensos comparados con un grupo control concluyendo que el uso de los IECA puede prevenir la progresión de la nefropatía en sujetos normotensos.

En relación al Lisinopril, Bakris reportó igualmente un efecto benéfico de su uso al disminuir la excreción de proteínas en orina.

La resistencia arteriolar aumentada como un efecto importante en la producción del daño renal puede ser evitado con este grupo de fármacos al disminuir la resistencia arteriolar eferente en mayor cuantía a la aferente, resultando en una reducción de la presión de perfusión y en la tasa de filtración glomerular por la nefrona.

Basados sobre los datos anteriores nos interesó conocer como se comportan los parámetros de función renal (proteínuria y tasa de filtración glomerular) en pacientes diabéticos normotensos, sometidos a tratamiento con Lisinopril.

Se incluyeron pacientes diabéticos con datos de microalbuminuria que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México de la SSA.

La selección se realizó en pacientes normotensos (tensión arterial sistémica menor de 140/90 mmHg) y perfil glucémico cuando la glucosa sérica de ayuno estuvo por debajo de 250 mg/dl., con duración de la enfermedad de 5 a 15 años y con tratamiento a base de hipoglucemiantes orales y edad de 30 a 60 años, con duración de 12 semanas de tratamiento.

Previo a la aleatorización, los pacientes se estratificaron de acuerdo a los niveles de microalbuminuria en: Grupo A (20 a 80 mcg/min.), Grupo B (81 a 160 mcg/min.) y Grupo C (161 a 200 mcg/min.).

El estudio fue diseñado para ser llevado a cabo con 44 pacientes, y de acuerdo a la revisión bibliográfica se esperaba que por lo menos un 60% de los pacientes con tratamiento a base de Lisinopril en su dieta para diabético, disminuirían sus valores de microalbuminuria a niveles normales, en tanto que solo el 20% de

los pacientes con placebo más su dieta para diabético, reducirían los niveles de microalbuminuria. Sin embargo, dadas los criterios de inclusión, solo fue posible incluir 8 de 14 pacientes seleccionados.

De los 14 pacientes seleccionados, 6 fueron eliminados por las siguientes causas: no acudir a las citas con regularidad, trasgresiones dietéticas frecuentes que los mantuvieron con niveles elevados de glucosa plasmática y por último, seguimiento inadecuado del fármaco en estudio.

El tipo de medicamento empleado fue un IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) específicamente Lisinopril vía oral, a dosis de 5 mg./24 hr.

La medición de la tensión arterial fue efectuada exclusivamente por el equipo médico tanto en decúbito dorsal, posición sedente y de pie, en dos ocasiones previas a su incorporación al estudio, el día 0, a las 4, 8 y 12 semanas respectivamente.

El esfigmomanómetro empleado fue un ADEX con

columna de mercurio previamente calibrado y el cual fue usado exclusivamente para el desarrollo del estudio.

Los parámetros valorados fueron: tensión arterial, glucemia de ayuno y posprandial de 2 horas, microalbuminuria y tasa de filtración glomerular y fueron determinados a las 0, 4, 8 y 12 semanas respectivamente.

Previo al ingreso al estudio, los pacientes fueron instruidos sobre la colección adecuada de la orina de 24 horas.

No se observaron diferencias de frecuencia en cuanto al sexo, de igual forma a como se presenta la diabetes mellitus.

Con respecto a la edad, de acuerdo a la presentación de la diabetes mellitus, se eligieron pacientes entre la cuarta y séptima décadas de la vida, tomando como límite los 60 años de edad, para evitar sesgos en la valoración de los parámetros de función renal, sobre todo por los cambios anatómicos y funcionales que se presentan durante esta poca de la vida. Se observó que la mayoría de los

pacientes fueron mayores de 51 años.

La mayoría de los pacientes mostró una evolución del padecimiento de base relativamente corta (5 años) siendo el promedio de evolución 9.5 años, el que es similar al reportado en la literatura con respecto a la presentación de las manifestaciones tardías de la diabetes mellitus.

La dosis administrada de Lisinopril (5 mg./24 hr) no ocasionó modificaciones en la tensión arterial en las diferentes posiciones en fue medida, por lo que pudo ser usado sin riesgo alguno, como fue reportado por Mathiensen y cols.

Los parámetros de función renal valorados (microalbuminuria y tasa de filtración glomerular) sobre todo el primero, mostró una tendencia hacia la mejoría desde la primera semana de tratamiento, y persistió a pesar de que algunos casos las concentraciones de glucosa plasmática fueron mayores de 250 mg/dl., siendo significativo el resultado al término del estudio.

Observamos que no existió una relación directa

del tiempo de evolución de la diabetes mellitus con el grado de microalbuminuria, ya que un paciente con una evolución relativamente corta (5 años) pero con antecedente de amputación supracondílea, presentó una microalbuminuria más elevada en relación con otros casos donde la evolución fue mayor. El antecedente nos hace inferir la existencia de una micro y macroangiopatía importantes.

Si bien es cierto que las repercusiones sistémicas de la diabetes mellitus se presentan generalmente a los 10 años de evolución, su presencia se puede acelerar si se mantiene un descontrol metabólico durante un tiempo prolongado.

Con respecto a la tasa de filtración glomerular, los resultados promedio, en cada una de las determinaciones, no presentó variación considerable, sin embargo en algunos casos se evidenció una disminución importante, sin estar en relación directa con los niveles de glucosa plasmática y no pudiendo precisar hasta que punto fue secundaria a una colección inadecuada de orina de 24 horas.

Con respecto al manejo hipoglucemiante parece no existir ninguna relación en cuanto al tipo de medicamento, sino mas bien con el control metabólico logrado.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON S. et al. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. KIDNEY INT 36: 52636. 1987.
2. ARTUR C. GUYTON. TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA. Edit. Interamericana. 7a. Ed. 1988.
3. BAKRIS G: Effects of Diltiazem or Lisinopril on masive proteinuria associated with Diabetes Mellitus. ANNALS OF INTERNAL MED. Vol. 112 May 1990: 707-708.
4. BARNETT AH. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. AM J MED, 1991: 90 (Suppl.6A): 675.
- 5: BROUHARD BH. Antihypertensive therapy for patients with Diabetes Mellitus. DIABETES care 15: 918-21. 1992.
6. CHANG WP. DIMITRIADIS E. cols. The effect of aldose reductase inhibitions on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus.

Diabetología, 1991; 34: 225.

7. COLTON T: Inference on proportions. In Colton Theodore. Statistics in Medicine. Boston: Little Brown and Company, 1974, 51-188.

8. DAHZ-JORGENSEN K, BRINCHMANN-HANSEN O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo Study. Br. Med. J. 1986; 293: 1195.

9. ERLICH HA. HLA class II sequence and genetic susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus. Balliere's Clinical Endocrinology and Metab 1991; 5: 395-412.

10. GOMEZ-PEREZ FJ, RULL JA. Diabetes Mellitus: Clasificación, diagnóstico, patogenia y tratamiento. En Uribe Med. ed. Tratado de Medicina Interna, México. Ed. Panamericana. 1988: 660-84.

11. GOODMAN Y GILMAN . Bases Farmacológicas de la Terapéutica Ed. Interamericana. 7a. Ed. 1988: 616-620.

12. HARTL WH, MIYOSHI H. Glucagon and hepatic glucose production. Modulation by low dose bradikinin. *Metabolism* 38: 878-882. 1989.
13. KEARE WF. et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Inter Med* 111 (6): 503. 1989.
14. LANE PH. STEFFES MV. MAUER SM: Renal Histologic changes in diabetes mellitus. *Sem Nephrol* 10: 254-59. 1990.
15. L. TESTUT, O JACOB. Tratado de anatomía Topográfica con aplicaciones médico.quirúrgicas. 1a Ed. Barcelona. Salvat 1986.
16. MAKITA Z. et al. Advanced Glucosilation end products in patients with diabetics nephropaty. *N. Engl. Med.* 325: 836-42. 1991.
17. MATHIENSEN ER, et al. Efficary of captopril in postponing nephropathy in normotensive dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br. Med. J* 303: 81-87, 1991.
18. MELCHOR-ORTIZ JL. et al.: Reducción de albuminuria por Captopril en diabéticos tipo II

con nefropatía diabética. Gaceta Médica de México 127: 261-66, 1991.

19. MOGENSEN CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N. Engl Med 310: 356-60, 1984.

20. MOGENSEN CE, et al: Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment hypertension in IDDM .Diabetes Care 14 (suppl. 4): 13-26,1991.

21. MORELLI E, et al: Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes 39: 76-82, 1990.

22. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.

23. PARVING HH, et al: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. Lancet 1: 1175-78, 1993.

24. PEACH MJ, 1977: Renin-Angiotensin Sistem: biochemistry and mecanism of action. *Physiol Rev* 57: 313-370.

25. R.D. LOCKHART. ANATOMIA HUMANA. APARATO UROGENITAL 552-558, 1987.

26. REDD: AS, Camerini Dévalos A. y Cols. Diabetic Nephropaty. *Arch . Internal. Med.* 1990, 150: 31.

27. RULL JA, CONN JW, FLOYD SC. Levels of plasma insulin during cortisone glucose tolerance test in "non diabetic" relatives of diabetic patients: Implications of diminished insulin secretory reserve in subclinical diabetes; *Diabetes* 1970; 19: 1-10.

28. TRATADO DE HISTOLOGIA HUMANA. Ed. Interamericana, 8a. Ed. 1988.

29. UNGER RH, GRUNDY S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: Implications for the management of diabetes. *Diabetologia*. 1985; 28: 119-121.

30. UNGER T, GANTEN D. et al. 1986
Antihypertensive action of the converting enzyme
inhibitor perindopril (S 9490-3) in
spontaneously hipertensive rats: comparison with
enalapril (MK 421) and ramipril (HOE 498) J.
Cardiovasc Pharmacol 8: 276-285.

31. VIBERTI GC . The pathogenesis of nephropaty
and update. Diabetes. 1990; 11: 1.

32. ZATZ R, et al: Prevention of Diabetic
glomerulopathy by pharmacological amelioration
of glomerular capillary hypertension. J. Clin
Invest 77: 1925-30, 1986.