

11227 91



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Tej

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL

**"EFECTOS DEL ISRADIPINO SOBRE LA MICROALBUMINURIA
Y LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. FRANCISCO RIVERA OLIVARES

*PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. DANIEL TOIBER GELLER
ASESOR DE TESIS: DR. HECTOR MONTIEL FALCON*



MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DR. DANIEL TOIBER GELLER
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL A.B.C.

DR. HECTOR MONTIEL FALCON
ASESOR DE TESIS

DR. J. JOSE ELIZALDE GONZALEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION HOSPITAL A.B.C.

THE AMERICAN BRITISH
COWDRAY HOSPITAL
☆ NOV. 29 1995 ☆
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

INDICE.	Pag.
1.- AGRADECIMIENTOS.....	1
2.-RESUMEN.....	2
3.-INTRODUCCION.....	3
4.-JUSTIFICACION.....	8
5.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
6.-HIPOTESIS.....	11
7.-OBJETIVOS.....	12
8.-MATERIALES,PACIENTES Y METODOS.....	13
9.-VARIABLES.....	16
10.-DESCRIPCION DE VARIABLES.....	17
11.-SELECCION DE LA MUESTRA.....	19
12.-ANALISIS ESTADISTICO.....	20
13.-METODOLOGIA.....	21
14.-RESULTADOS.....	23
15.-DISCUSION.....	27
16.-CONCLUSION.....	30

17.-TABLAS Y GRAFICAS.....	31
18.-ANEXOS.....	41
19.-BIBLIOGRAFIA.....	42

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa: Alma, quien sin su gran apoyo, confianza y dirección, en los caminos tomados, no hubiera sido posible conseguir este gran paso.

Dejando a un lado todas las cosas importantes, y ayudando a terminar este camino.

A la madre de mis hijos; que dieron luz al camino, dando nuevos bríos y añadiendo más felicidad a la unión de toda la vida.

A paco : que a pesar de su corta edad también, aportó tiempo y cariño. Y dio las pautas a seguir.

A toño: El que con su sagacidad ha formado la unión más fuerte.

A mis padres: que gracias a sus preocupaciones y desvelos han ayudado a la transformación mía como persona.

A mis hermanos: Gracias por todo cuanto aportaron a lo largo de nuestra convivencia.

Y en especial a Miguel Angel y Raul.

A mis Profesores:
Dr Rafael Espinoza

DR. Julio Sandoval

Dr. Guillermo leal

Dr Francisco Manzano

Dr Daniel Toiber

Dr. Hector Montiel.

A TODOS ELLOS GRACIAS POR LA AYUDA RECIBIDA.

RESUMEN

El isradipino pertenece a la segunda generación de calcioantagonistas de la familia de las 1,4 dihidropiridinas. Es un vasodilatador potente y actúa a nivel renal, cerebral y coronario. En el presente estudio se investigó su eficacia antihipertensiva, las modificaciones sobre la función renal así como su acción sobre la disminución de la albuminuria, en un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, con glucemia menor a 200mg/dl, albuminuria mayor de 30mg/dl, creatinina mayor o igual a 1.5 mg/dl, depuración de creatinina de menos 70 ml en 24 hrs; en un ensayo clínico realizado en 30 meses. A los pacientes se les administró 5 mg de isradipino vía oral al día. Evaluándose tensión arterial, frecuencia cardíaca, glucemia, depuración de creatinina en orina de 24 hrs. El estudio incluyó 25 pacientes 13 hombres y 12 mujeres con edad promedio de 60.9 años y un tiempo de evolución de 11.9 años. Después de 4 semanas con isradipino la tensión arterial disminuyó de 157/104 a 134/78 mmHg ($p < 0.001$). Hubo una reducción significativa en la albuminuria de 70 a 30 mgs/dl. El flujo plasmático renal efectivo (medido con $^{99m}\text{TcDTPA}$) aumentó de 391 a 465 ml/min ($p < 0.05$). La fracción de filtración glomerular sólo tuvo un aumento del 3% ($p < 0.05$). En conclusión el isradipino es efectivo para el tratamiento de la hipertensión arterial y disminuye la disfunción renal establecida, así como retarda el desarrollo de la nefropatía diabética.

:INTRODUCCION.

La diabetes mellitus(DM) es uno de los problemas de salud más graves en el mundo y afecta a los individuos independientemente de sus condiciones de desarrollo(1). Esta progresión epidemiológica del trastorno puede atribuirse a muchos factores que abarcan desde el estilo de vida en las sociedades hasta los avances técnicos en medicina . La DM es una enfermedad determinada genéticamente, en la que el sujeto que la padece presenta alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de las grasas, además de una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de la insulina, con grados variables de resistencia a ésta(2).

En la mayoría de los enfermos con larga evolución de la enfermedad ,se favorece la presentación de complicaciones microangiopáticas (nefropatía y retinopatía) , así como también complicaciones macroangiopáticas como la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica y la neuropatía(3,4,5,6,7,8,9).

Entre las complicaciones crónicas de la DM , las que han aumentado notablemente la morbimortalidad de los sujetos es la insuficiencia renal crónica(IRC),constituyendo un elemento central en el problema ya que es causa del 25% de estas complicaciones (10,11). Desde 1988 la nefropatía diabética constituyó la primera causa de insuficiencia renal entre los individuos que se incluyeron en los programas de tratamiento para la IRC terminal en la unión americana como en Europa occidental ,constituyendo aproximadamente 33%(12,13).

Es pues ,evidente que la nefropatía diabética constituye un problema clínico de grandes proporciones. La nefropatía diabética(ND) es, una complicación vascular crónica ,específica de la diabetes , en la que se afecta la microcirculación renal y se originan una serie de alteraciones funcionales y estructurales a nivel glomerular, aunque también puede afectarse los túbulos(14). El síndrome clínico se caracteriza por proteinuria

persistente, hipertensión arterial (HTA) y deterioro progresivo de la función renal.

De aquí que la coexistencia de DM e HTA en un mismo sujeto no es una situación rara y constituye un reto distinto para el médico lo que representa cada una de estas enfermedades por separado. Tanto la DM como la HTA son enfermedades de alta prevalencia. Se estima que cerca de 20% de la población tiene HTA(15), por esto la probabilidad de que un individuo tenga DM e HTA sería de 0.4%, alrededor de 40% de individuos con DMID tienen HTA. Hipertensión y DM causan más de 50% de los más de 30 000 nuevos casos de nefropatía terminal diagnosticados cada año.(16). Puesto que ambas enfermedades provocan daño vascular, es de esperarse que cuando se asocian, sus efectos sobre los vasos sanguíneos se adicionen. La frecuencia de enfermedad vascular cerebral, de enfermedad vascular periférica, de nefropatía y de retinopatía es mayor en los diabéticos con HTA que en los diabéticos sin HTA. La evolución de la nefropatía diabética (ND) y de la retinopatía diabéticas se relaciona con el grado de control de la hipertensión arterial(17,18,19).

Para revisar las posibles medidas tendientes a prevenir o a retrasar el desarrollo de ND, así como las enfocadas hacia tratamiento de la misma, se requiere de un adecuado conocimiento de la historia natural de esta complicación de la DM. La historia natural de la nefropatía concomitante con DMID sigue un patrón característico, en el cual pueden identificarse fases predecibles y más o menos bien definidas (20); en cambio, se cuenta con poca información sobre la historia natural de la DMNID y aquella con la que se cuenta proviene fundamentalmente de estudios retrospectivos(21). Clasificar a los enfermos con ND de acuerdo con su fase de evolución puede ser de gran utilidad clínica, tanto por su valor predictivo como para establecer la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. Se han propuesto diversos esquemas para subdividir la

evolución de la enfermedad renal del enfermo diabético; sin embargo, el esquema propuesto por Mogensen y cols. ha sido el de mayor utilidad y permite conocer con cierta precisión la transición de un estadio a otro más avanzado, o bien conocer si el enfermo se encuentra ya en una etapa en la cual se puede predecir la progresión del daño renal. El estadio I habitualmente dura pocos días y se caracteriza por hipertensión renal temprana y alteraciones de la hemodinámica renal (incrementan el flujo plasmático renal efectivo (FPRE) y la filtración glomerular (FG)). En el estadio II puede suceder una regresión de la hiperfiltración y consecuentemente una disminución de la tasa de filtración glomerular, mediado por la administración con insulina, o bien persista prolongada del aumento en la filtración glomerular. Esto último se encuentra probablemente relacionado con la presencia de alteraciones metabólicas persistentes y es muy característico del enfermo con descontrol hiperglucémico crónico. Desde el punto de vista estructural en esta fase existen alteraciones glomerulares tempranas; fundamentalmente se empieza a observar expansión mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular. El estadio III o de ND incipiente se presenta entre los 5-15 años después del inicio de la DM y la progresión a esta fase ocurre en aproximadamente 40% de los enfermos con DMID.

La condición característica que define a esta etapa es la existencia de MICROALBUMINURIA (excreción urinaria de albúmina entre 15 y 300 microgramos por minuto). La presencia de microalbuminuria posee un importante valor predictivo para el desarrollo de proteinuria detectable por tira reactiva o por métodos convencionales y por consiguiente de progresión del daño renal, particularmente en el paciente con DMNID. En esta fase (estadio III) las cifras de tensión arterial sistémica aun cuando habitualmente se encuentran dentro de los límites establecidos de normalidad, tienden a ser más elevadas que las observadas en pacientes sin microalbuminuria. Además de que existe una correlación entre las cifras tensionales y el aumento de la microalbuminuria (23). El estadio IV o de nefropatía franca

se define por proteinuria superior a 300 microgramos por minuto(500mg/día). Cuando el enfermo diabético ha alcanzado esta fase la proteinuria generalmente aumenta en forma progresiva en un lapso de 1 a 5 años hasta llegar a síndrome nefrótico, pero esta velocidad puede ser variable. En esta misma etapa, la aparición de hipertensión arterial es generalmente la regla. La duración de este estadio IV es de aproximadamente ocho años, sin embargo, ES IMPORTANTE INSISTIR QUE PUEDE SER MAS PROLONGADO CON UNA INTERVENCION TERAPEUTICA ADECUADA Y RETRASARSE LA PROGRESION RENAL HACIA UN ESTADIO V.

El estadio V o de IRCT se caracteriza por síndrome nefrótico y síndrome urémico progresivo con requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal y que frecuentemente lleva al enfermo a la muerte.

JUSTIFICACION

Tanto en la etapa inicial de la diabetes mellitus, como en la fase de nefropatía diabética incipiente, las alteraciones metabólicas juegan un papel preponderante en la aparición y progresión de trastornos funcionales y estructurales del riñón. Es, pues de gran importancia tratar de obtener un control óptimo de la glucemia, para lo cual se requiere de gran cooperación por parte del enfermo, así como buena vigilancia médica. Por otra parte el tratamiento antihipertensivo guarda un lugar central en el manejo de la nefropatía diabética, tanto en etapas incipientes de la misma como en la nefropatía diabética franca. Estudios recientes indican que los calcioantagonistas muy probablemente hoy en día, pueden ayudar a ser fármacos antihipertensivos de primera línea en pacientes con DM ya que desde el punto de vista teórico como a la luz de los resultados obtenidos en los pocos estudios experimentales y clínicos, tienen un efecto protector renal específico, además de un beneficio condicionado por el control de la tensión arterial misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En las últimas dos décadas se han desarrollado nuevos y mejores fármacos para el control de la hipertensión arterial, como resultado de una mayor comprensión de su fisiopatología, estas drogas poseen acción selectiva y específica sobre mediadores y receptores que participan en su génesis y mantenimiento. En este sentido recientes investigaciones han proporcionado información con respecto al papel del calcio en el incremento de la resistencia vascular periférica, debida a la contracción de la musculatura lisa de los vasos. Asimismo, tal conocimiento ha conducido al desarrollo de un importante grupo de fármacos que bloquean los canales celulares de calcio.

El ISRADIPINO, una segunda generación de calcioantagonistas de la familia de las 1,4-dihidropiridinas; el cual inhibe el ingreso del flujo de calcio a través de los canales lentos del tejido vascular, produciendo una excelente vasodilatación, en comparación con los otros calcioantagonistas, y muy poco, sino es que ningún efecto depresivo sobre la contractilidad cardíaca. A través de ese mismo mecanismo pueden reducir las resistencias vasculares periféricas. La administración de Isradipino puede dilatar la vasculatura renal e incrementar tanto el flujo plasmático renal efectivo como la tasa de filtración glomerular dependiendo del tono vascular preexistente, al mismo tiempo que puede inducir incrementos en la excreción de sodio que se mantiene durante el tratamiento prolongado. Por lo que se evaluó la monoterapia del Isradipino para verificar si previene la albuminuria y la declinación del índice de filtración glomerular en pacientes con DMNID.

HIPOTESIS

VERDADERA

El isradipino modifica la evolución de la nefropatía diabética al disminuir la microalbuminuria en los pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, logrando mejorar la filtración Glomerular y el Flujo Plasmático Renal Efectivo, con la administración de 5 mgs diarios

ALTERNA

El administrar isradipino como terapia antihipertensiva en los pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente logra igual respuesta sobre la evolución de la nefropatía diabética como lo haría cualquier tratamiento antihipertensivo.

NULA

El uso de isradipino como terapia para modificar la nefropatía puede llevar a una mayor disfunción renal a los pacientes con Nefropatía Diabética.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar si la administración de Isradipino disminuye la microalbuminuria ,en los pacientes con diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.

Conocer si el Isradipino es capaz de mejorar el Flujo Plasmático Renal Efectivo y la Filtración Glomerular en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar en que tiempo disminuye la microalbuminuria y el tiempo requerido para mejorar el Flujo Plasmático así como la Filtración Glomerular

Conocer los efectos antihipertensivos del Isradipino y los efectos colaterales de su administración.
Determinar si el Isradipino es útil en la prevención de la nefropatía Diabética.

SEGUN LA METODOLOGIA

VARIABLES INDEPENDIENTES

-Nefropatía Diabética

-Hipertensión Arterial

VARIABLES DEPENDIENTES

-Microalbuminuria

-Flujo Plasmático Renal Efectivo

-Filtración Glomerular

VARIABLES DE CONFUSION

-Diabetes Mellitus Insulino Dependiente

-Tratamiento farmacológico antihipertensivo

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTES:

La Diabetes mellitus puede comprometer cualquier estructura renal, entre estas sobresalen:

- A. Daño Glomerular
- B. Daño Arterial
- C. Daño Intersticial

La presencia de proteinuria(más de 0.5g/24hrs) indica enfermedad glomerular, con lo que ya existe nefropatía incipiente.

Con lo que la Microalbuminuria esta presente y es el mejor indicador de nefropatía de aquí la importancia de su determinación y de hacer que disminuya con la administración de isradipino.

Recientemente muchos estudios han mostrado que en un grupo numeroso de pacientes con hipertensión arterial la microalbuminuria es considerablemente más frecuente que en los sujetos normotensos. Por lo que también es muy importante considerar la posibilidad de que en la hipertensión arterial la microalbuminuria sirva como un indicador valioso de la progresión del daño renal al paso del tiempo como ya se comprobó en el caso de la nefropatía diabética.

Por lo que la disminución de la albuminuria durante el tratamiento antihipertensivo, inducen una regresión en la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética.

DEPENDIENTES

En la diabetes mellitus se pueden observar anomalías hemodinámicas regionales mucho antes de que se desarrolle la hipertensión arterial. En primer lugar, se pueden detectar cambios en la circulación renal. Quizás sorprendentemente, los primeros hallazgos incluyen una marcada disminución en la filtración glomerular, que por lo general, se ve acompañada de un aumento en el flujo plasmático renal y un agrandamiento en el riñón. Tales parámetros se pueden medir con una sensibilidad y especificidad muy alta por arriba de el 85% ambas, por lo que el filtrado glomerular se calcula por medio de la administración de ^{99m}Tc DTPA y el Flujo Plasmático se mide por medio de ^{131}I Hipurran. Por medio del análisis compartamental, se toman dos muestras en la sangre una a los 15 y otra a los 30 y se compara con un estándar ya predeterminado y cuantitativamente se nos darán los datos en el departamento de medicina nuclear.

El término microalbuminuria suele aplicarse a una excreción de proteínas en la orina superior a 30 mg en 24 hrs. Se ha demostrado que los pacientes que presentan esta característica tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar nefropatía diabética. La microalbuminuria se mide con tiras reactivas en muestras aisladas de orina con prueba de Micraltest (sensibilidad de $<20\text{mg}$ de albumina /dl).

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un ensayo clínico abierto, no comparativo, prospectivo, para evaluar la eficacia y seguridad del lisdapino como terapia antihipertensiva y para prevención de la nefropatía diabética.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

De la consulta externa del Servicio de Medicina Interna de La Clínica Amistad Británico-Méxicana, del Hospital A.B.C. se seleccionaron pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, que cumplan con los criterios específicos, a partir de la segunda semana del mes de abril de 1993, hasta completar un mínimo de 23 pacientes evaluables, con un periodo de vigilancia de al menos 2 años.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Tener diagnóstico de Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente de acuerdo a los criterios de la OMS, con albuminuria por lo menos de 30 mg/dl
- 2.- Presión arterial diastólica de 95-110 mmHg y/o presión sistólica mayor de 160 mmHg.

3 - Duración de Diabetes de mas de un año sin límite superior.

4.-Firmar carta de aceptación y consentimiento de la naturaleza del estudio(anexo 2).

5.- No haber recibido terapia antihipertensiva con ningun fármaco de los pertenecientes a los calcio-antagonistas en los últimos 3 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Mujeres Embarazadas

2.- Historia de enfermedad cardiaca isquemica importante al menos de 2 años previos a la inclusión.

3.-Historia de Enfermedad Sistemica crónica concomitante.

4.- Hiperlipidemia y/o obesidad no secundaria a Diabetes Mellitus

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.- Efectos colaterales importantes relacionados con el uso de Isradipino
- 2.- Exclusión Voluntaria del Paciente.
- 3.- Uso de cualquier antihipertensivo que nos altere la prueba.
- 4.- Descompensación metabólica aguda como consecuencia de la Diabetes Mellitus.

SELECCION DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un análisis de estimación estadística en donde se encontró que se necesitaban 23 pacientes como mínimo para que el estudio fuera estadísticamente significativo.

ANALISIS ESTADISTICO

En el análisis estadístico se obtuvieron el promedio y rangos de edad y años de evolución de la diabetes mellitus no insulino dependiente, de la hipertensión arterial, los datos se expresaron como la media +/- la desviación estandar. Promedio de la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca y el porcentaje de los efectos secundarios. Se utilizo la t de Student pareada o no pareada. Se considero significativo un valor de $p < 0.05$.

METODOLOGIA

Fueron seleccionados al azar 33 pacientes con DMNID y HAS de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna, de la Clínica de Beneficiencia del Hospital A.B.C. A su ingreso se verificó que no estuvieran tomando tratamiento antihipertensivo por lo menos en los últimos 3 meses. A todos los pacientes se les realizó Historia Clínica (buscando factores de riesgo), examen físico completo (buscando posibles complicaciones crónicas de la DM) todo esto dos semanas previas a la administración de Isradipino.

Su tratamiento para la DM con hipoglucemiantes orales o insulina no se modificó. Todas las mediciones de la presión arterial fueron registradas después de 10 minutos en reposo en posición supina, anotando en promedio 3 mediciones consecutivas con espacio de 5 minutos, usando el primero y el quinto sonido de Korotkoff, para determinar la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente, en las posiciones de sentado, acostado y de pie. Asimismo se verificó frecuencia cardíaca.

De los 33 pacientes seleccionados se hicieron dos grupos uno de 8 pacientes y otro de 25 pacientes. El primero (grupo control) no se le dio la medicación antihipertensiva a base de Isradipino. El segundo grupo recibió en comprimidos de 2.5 mgs cada 24 hrs de isradipinio. El tratamiento con el Isradipinio se mantuvo durante 24 meses, el grupo control se siguió durante el mismo tiempo. Los pacientes se citaron en el primer mes cada 2 semanas, para posteriormente citarlos a los 2, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses.

Estudios de laboratorio y Gabinete.

En todos los pacientes se obtuvieron determinaciones basales de glucosa, BUN y creatinina en sangre, Depuración de creatinina, Examen General de Orina y si existían proteínas se mandaba a tomar determinación de microalbuminuria con tira reactiva.

Para la determinación de la función renal los pacientes fueron evaluados por medio de centelleografía en Medicina Nuclear. La depuración del ácido dietiltri-aminopentaacético marcado con tecnecio 99 metaestable ($^{99m}\text{TcDTPA}$) y de hipuran marcado con yodo 131 (^{131}I Hip) nos da filtración glomerular y flujo plasmático renal.

efectivo respectivamente, la fracción de filtración se determinó mediante la división de FPRE y FG.

El seguimiento de los pacientes se realizó a los 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses. Para obtener el consentimiento del paciente de participar en el estudio se proporcionó información verbal de acuerdo al grado cultural del mismo, explicando los pormenores de la investigación y lo inocuo del procedimiento.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

El estudio inicio en la segunda semana del mes de abril de 1995 y se concluyo en la última semana del mes de octubre de 1995. En la evaluación inicial , 33 pacientes fueron admitidos en el estudio; despues de un periodo de 2 semanas de introducción y de lavado respectivamente 25 pacientes (76%)fueron ingresados al estudio y 9 fueron eliminados (24%), estos estaban tomando diureticos de asa. Todos los pacientes fueron seguidos por un periodo de dos años. De los 25 pacientes (13 hombres y 12 mujeres)cuyas edades fluctuaban entre 35 y 89 años(promedio de 60.9).

Todos los pacientes tenian el diagnóstico de DMNID con un tiempo de evolución promedio de 3.4 años. En la evaluación de la línea basal 18 pacientes estaban recibiendo hipoglucemiantes orales y 7 estaban recibiendo insulina,ninguno de ellos se encontraban bajo restricción dietetica. La tabla 1 presenta los datos de las características clinicas basales de los 25 pacientes que completaron el estudio de 24 meses.

PRESION ARTERIAL

Todos los pacientes completaron el estudio ,en la tabla 2 y en la grafica 5 se reportan los promedios de las presiones arteriales al inicio del estudio y a los 3 meses de tratamiento con isradipino, en donde observamos que el isradipino ocasiono una reducción significativa tanto de la presión arterial diastólica como de la sistólica($p < 0.001$ en ambos casos). Mientras que en la

grafica 1 se muestra que la FC no se modifico en forma significativa.

Este control de la presión arterial se logro mediante la monoterapia de Isradipino en los 25 pacientes 5 mg una vez al dia. El porcentaje de los que respondieron (pacientes en los cuales la presión arterial diastólica fue menor de 90mmHg despues de 12 meses de tratamiento) alcanzo el 91% de los casos

ALBUMINURIA

En la tabla 3 y en la grafica 2 se muestran los indices individuales de microalbuminuria en los pacientes tratados con isradipino y su seguimiento a los 9,18,24 meses . En donde nos muestra que el cambio en la excreción de albumina despues de 9 meses de tratamiento activo no es muy significativo, con una $p < 0.16$ grafica 2 . Pero en cambio el análisis del curso de la excreción de albumina a lo largo del tiempo revela una disminución del 48% a los 18 meses y de 62% a los 24 meses con una $p < 0.001$ en ambos casos.

Si tomamos como ejemplo el rango normal de albuminuria medido por la tira que es de 0-30mg/24 hrs ,se ve que 13(56%)pacientes tratados con isradipino se volvieron normoalbuminuricos durante los primeros 18 meses de tratamiento activo. En los casos restantes la albuminuria disminuyo marcadamente (más del 20%) a los 24 meses ,no se observo ninguna progresión de albuminuria durante el tiempo del estudio .

Respecto a la depuración de creatinina ,esta no cambio a los 9 meses ;y al termino del estudio no tuvo significancia estadística.

HEMODINAMICA RENAL

Los efectos sobre la función renal fueron medidos por medio de radioisotopos (^{131}I Hippuran para medir FPRE y $^{99\text{m}}\text{TcDTPA}$ para medir FG). El FPRE al inicio del estudio mostró una desviación estándar (DS) de 571 ± 23 , en los primeros 3 meses incremento pero no estadísticamente importante, y no fue hasta el mes 9 en que mostró una diferencia significativa con una DS de 680 ± 26 ml/min y una $P < 0.02$. Para la FG la variación estadísticamente importante se presentó hasta el mes 18 en donde presentó una DS de 128 ± 44 y una $P < 0.05$. En 5 pacientes de los 25 de la muestra el FG en su inicio mostró valores por arriba de 13 ml/min atribuyéndosele esto a hiperfiltración, mostrando una corrección en el mes 9 de su tratamiento. Ver tabla 4 y gráfica 3-4. La fracción de filtración disminuyó de 20 a 18% con una significancia estadística de $P < 0.01$.

EFFECTOS COLATERALES

De los 25 pacientes que ingresaron al estudio los efectos secundarios encontrados con más frecuencia fueron: rubicundez facial 11% cefalea 10% edema bimalear y 4% astenia, palpitations y mareo en el 16% de los casos. En todos ellos los efectos fueron leves y transitorios, ocurriendo con más frecuencia en la primera semana de tratamiento.

DISCUSION

La descripción del efecto renoprotector de los calcio antagonistas es relativamente reciente y en ello se han implicado múltiples mecanismos; reducción de la hipertrofia renal, modulación del transporte mesangial, modificaciones en la hemodinámica renal, reducción de la actividad metabólica renal, mejora de la nefrocalcinosis urica y disminución de la formación de radicales libres.

Desde el punto de vista teórico la proteinuria en el sujeto hipertenso con DMNID puede disminuirse mediante la regresión de las alteraciones estructurales renales o de las modificaciones hemodinámicas sobre la nefrona, y por mecanismos que restablezcan la permeabilidad glomerular normal.

Entonces el tratamiento de los pacientes con proteinuria y DMNID ideal es con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En la literatura existen pocos estudios de calcio antagonistas y ND y de los que hay ; con Nitedipina en pacientes con microalbuminuria y DMNID y donde los resultados nos muestran que no tiene ningún efecto a corto y a largo plazo. Di Berti en Italia comparó la amlodipina con enalapril y observó que solo mejoraba la hipertensión y que no tenía efecto alguno sobre la proteinuria. En Estados Unidos existen dos estudios llevados a cabo también en pacientes con proteinuria y DMNID administrándoles nisoldipino y nicardipino del grupo de las dihidropiridinas, y mostró que disminuían la albuminuria efecto muy comparable con el que producían los IECA.

En nuestro trabajo hay varios aspectos que destacar como es que el isradipino como tratamiento antihipertensivo es muy eficaz esto ya demostrado en múltiples trabajos en hipertensión esencial, aunque esta reducción no tuvo correlación con el grado de proteinuria ni con el FPRE y el FG.

Si observamos la Gráfica 6 observamos que el FPRE aumenta gradualmente como es de esperarse ya que se dilata la arteriola aferente y no la eferente, y como resultado de esto aumenta la presión glomerular reflejándose esto en nuestro trabajo al

aumentar el filtrado glomerular ,no modificandose la excreción de albumina tal y como se observa en la grafica.Si seguimos el curso de los datos en la grafica vemos que si seguimos con la administración de isradipino se logra romper este aumento de presión glomerular y por consiguiente inicia la disminución de la excreción de albumina y el filtrado glomerular se normaliza ya que la presión hidrostática del glomèrulo disminuye,lo que concuerda con los datos descritos por Eliahou .

Por lo que en nustra trabajo encontramos que la terapia con isradipino actúa primariamente sobre la arteriola aferente reflejandose esto en un aumento del FPRE,y que aumenta la presión hidrostática glomerular con la consiguiente elevación del FG; y que posteriormente inicia un efecto de remodelado sobre la membrana glomerular y de inhibición de los factores neurohumorales,los cuales al inhibirse totalmente se rompe el efecto sobre la arteriola eferente y disminuye la presión intraglomerular concomitantemente disminución de la excreción de albumina y normalización del FG .

CONCLUSION

El isradipino comparte muchas características del grupo de los calcioantagonistas;sin embargo la selectividad de los receptores dihidropiridínicos y sus bajas velocidades de unión a los mismos,son ventajas farmacodinámicas que clínicamente se traducen en una capacidad antihipertensiva excelente. Además el isradipino provee una nefroprotección con disminución de la microalbuminuria y aumentando el FPRE y normalizando la FG,con menos efectos adversos que el resto de los calcioantagonistas;que aunado a la ventaja de su administración (una sola vez al día) mejora el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente diabetico con HAS.

ANEXO 1

PACIENTE NO _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EFFECTOS DEL ISRADIPINO SOBRE LA MICROALBUMINURIA Y LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE

INICIALES _____ REGISTRO _____

-

EDAD _____ SEXO _____ TALLA _____ PESO _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA D.M. _____

TRATAMIENTO _____

TA DIASTOLICA _____ TA SISTOLICA _____ FC _____

SUPINO _____

PARADO _____

SENTADO _____

GL _____ BUN _____ CREATININA _____ DEP CREATININA _____

MEDIDAS CON RADIOISOTOPOS:

FPRE: _____ FG _____ FF _____

EFFECTOS COLATERALES:

FECHA: _____

TABLA 1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES
DATOS AL INICIO DEL ESTUDIO

FALLA DE ORIGEN

CASO	EDAD(años)	SEXO	PESO(kg)	TALLA(cm)	DEP.CREAT.	ALBUMINURIA	F.P.R.E (ml/min)	F.G.(ml/min)	DURACION
1	38	F	58	152	85	38	368	88	7
2	59	F	78	168	71	85	610	149	3
3	58	M	80	160	85	388	720	102	12
4	59	F	90	180	70	300	610	119	18
5	85	M	85	158	75	360	590	114	14
6	88	F	85	172	35	188	452	125	20
7	38	M	85	172	70	250	510	115	3
8	80	F	61	160	45	200	490	86	20
9	52	F	52	150	67	380	358	102	5
1	80	F	55	141	50	78	585	125	20
10	57	M	80	165	67	330	580	113	15
11	67	F	75	162	77	380	610	108	30
12	89	M	62	183	55	385	680	101	20
13	59	F	44	145	78	380	612	100	2
14	58	F	85	155	78	30	610	120	10
15	85	M	85	155	67	300	454	113	15
16	88	M	52	142	85	80	698	133	5
17	35	M	85	158	80	360	618	108	8
18	72	F	72	150	78	200	608	122	7
19	58	M	78	168	67	300	588	96	5
20	58	M	89	155	77	78	508	116	2
21	55	M	75	165	76	258	618	141	7
22	85	M	89	160	76	30	602	131	10
23	45	M	58	165	77	180	608	128	8

TABLA 2

PRESION ARTERIAL AL INICIO Y 3 MESES DEPUES CON ISRADIPINO

PARAMETRO	BASAL	ISRADIPINO
POSICION SUPINA		
PAS mmHg	165+/-11	145+/-12
PAD mmHg	103+/-10	87+/-6
FC lat/min	78+/-11	81+/-10
POSICION ERECTA		
PAS mmHg	168+/-13	148+/-13
PAD mmHg	103+/-12	88+/-9
FC lat/min	87+/-9	89+/-8

(MEDIA +/-); * P < 0.001

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 3

INDICES INDIVIDUALES DE MICROALBUMINURIA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ISRADIPINO

PACIENTE	BASAL	9 MESES	18 MESES	24 MESES
1	38	28	10	10
2	85	65	10	10
3	388	300	150	38
4	300	280	30	15
5	360	300	32	30
6	168	150	13	10
7	250	250	30	30
8	200	190	20	20
9	390	350	77	38
10	79	60	38	30
11	330	280	280	70
12	390	285	80	35
13	365	300	133	39
14	380	300	133	39
15	30	30	25	30
16	300	200	90	30
17	80	70	30	50
18	360	300	112	70
19	200	160	90	66
20	300	287	89	33
21	79	70	98	57
22	259	200	30	60
23	30	35	70	30
25	180	190	64	33

FALLA DE ORIGEN

TABLA 4

HEMODINAMICA RENAL EN EL TRATAMIENTO CON ISRADIPINO

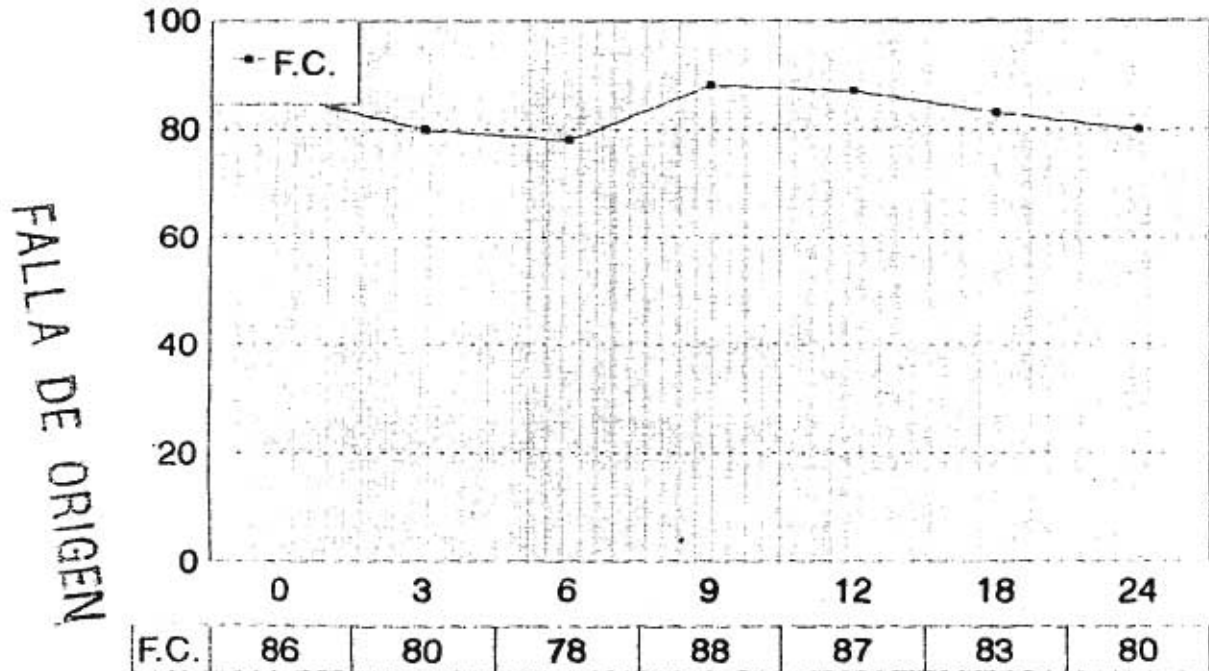
FALLA DE ORIGEN

MESES	0	3	9	18
FPRE ML/MIN	571+/-87	588+/-73	674+/-80	680+/-40
FG ML/MIN	95+/-18	119+/-15	127+/-18	128+/-44
FF %	20+/-3	19+/-2	18+/-2	18+/-2

FPRE < 0.02 FG P < 0.05 FF P < 0.01

GRAFICA 1

COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA CON EL USO DE ISRADIPINO

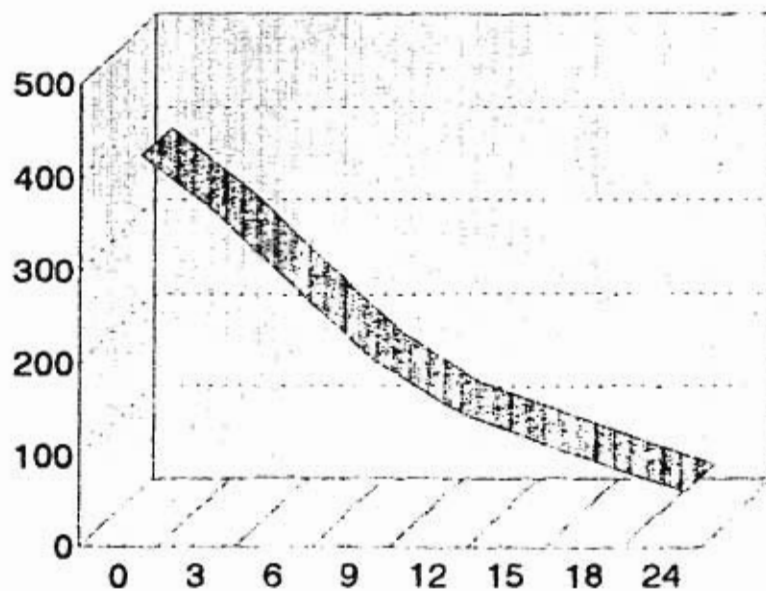


$P < 0.2$

GRAFICA 2

COMPORTAMIENTO DE LA ALBUMINA CON EL TRATAMIENTO CON ISRADIPINO

FALLA DE ORIGEN



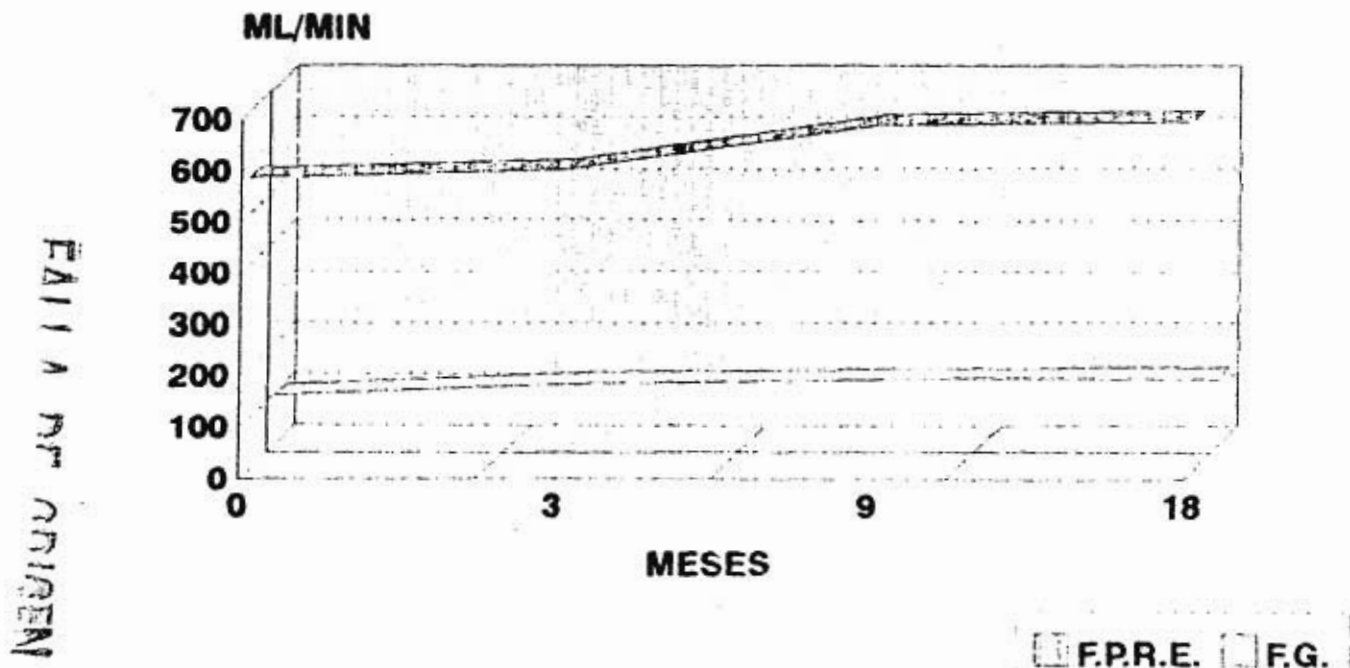
MICROALBUMINURIA

400 | 336 | 257 | 180 | 127 | 97 | 67 | 38

$P < 0.001$

GRAFICA 3

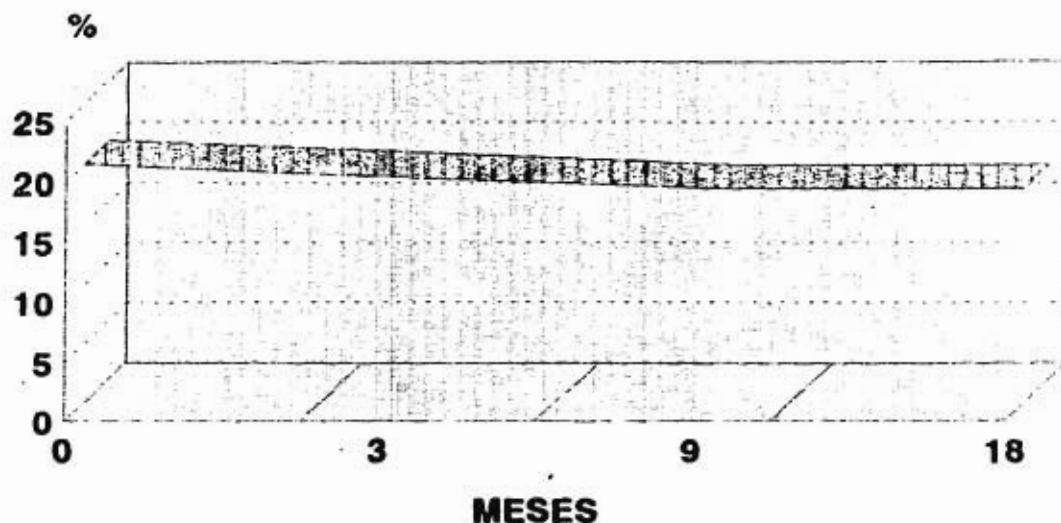
HEMODINAMICA RENAL EN EL TRATAMIENTO CON ISRADIPINO



F.P.R.E. <0.02 F.G. P<0.05

GRAFICA 4

HEMODINAMICA RENAL EN EL TRATAMIENTO CON ISRADIPINO
FRACCION DE FILTRACION



F.F. $P < 0.01$

FALLA DE ORIGEN

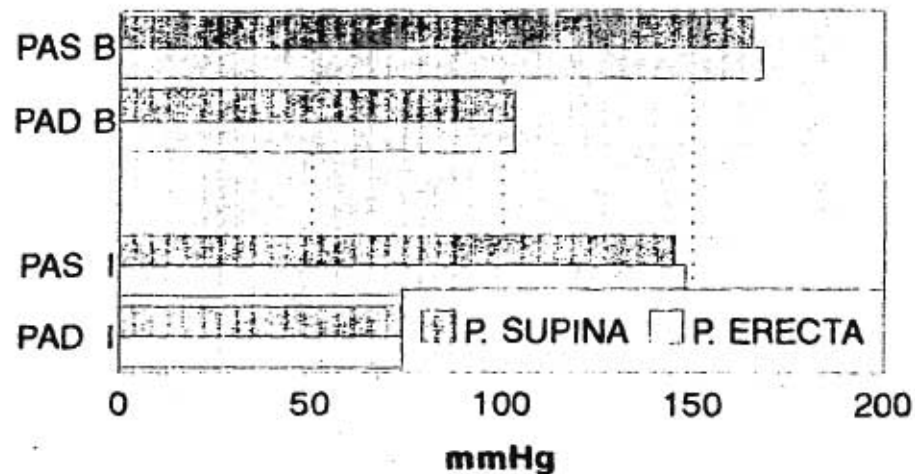
III F.F.

GRAFICA 5

PRESION ARTERIAL

CIFRAS BASALES Y DESPUES DE 3 MESES DE TRATAMIENTO CON ISRADIPINO

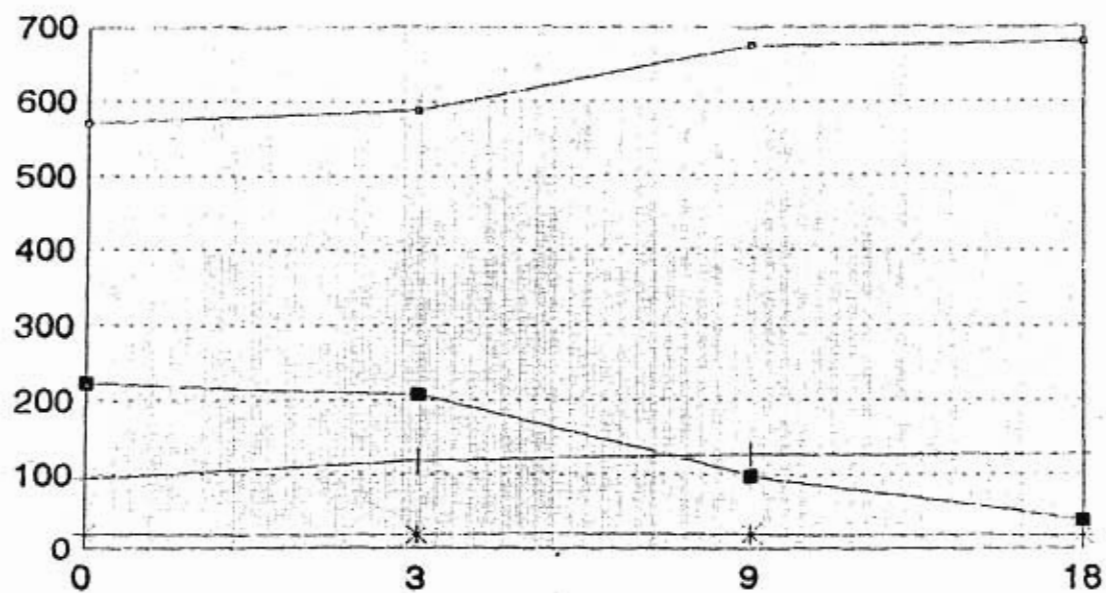
PRESION ARTERIAL



P. SUPINA	165	103	145	87
P. ERECTA	168	103	148	88

FALLA DE ORIGEN
P = 0.001

GRAFICA 6
HEMODINAMICA RENAL EN EL TRATAMIENTO CON ISRADIPINO



—○— FPRF + FG * FF ■ MICROALBUMINURIA

FPRF P < 0.02 FG P < 0.05 FF P < 0.01 MICROALBUMINURIA P < 0.001

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Lifshitz G:A.,Prevenció primaria de la diabetes mellitus. Rev Med IMSS(Mex)., 1989.,27:1
- 2.-Kevin MA.,Microalbuminuria y dMNID.,Arch Int Med., 1994.,154:146
- 3.-Harris MI.,Prevalencia de diabetes mellitus.,Diabetes.,1988.,36:323
- 4.-Rodriguez SJ.,Diabetes Mellitus en una població clínicamente sana.,1988 Rev AMIM.,4:25
- 5.-Santiago J.,Lessons from the diabetes control and complications trial.,Diabetes.,1993.,43:1549
- 6.-Becerril P.,Nuevos criterios de asignació a programas de diálisis.,Rev Med IMSS(Mex)., 1994.,32:453.
- 7.-Garcia GE., Fisiopatología de la nefropatía diabética.,Rev End y Nut 1993..1:69
- 8.-Sanchez TG.,Diabetes mellitus e Hipertensió arterial.,Princ Cardiol 1991..5:26
- 9.-Hamilton PM.,Diabetes mellitus and hipertensió.,Am J Kid Dis., 1990.,16:20
- 10.-Viberti GC.,Weissman HG.,The kidney un diabetes.significance of abnormalities.,Clin End Met.,1986.,15:753
- 11.-United States Renal Data System.Incidencia and causes of treated ESRD .,AmJ Kid Dis;18:30
- 12.-MOgensen CE .,Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropaty.,Kidney Int.,1987;31:673
- 13.-Hasslacher C.,Ritz E.,Efect of control of diabetes mellitus on progression of renal failure.,Kid Int .,1987;32(suppl22):S53
- 14.-Ziyadeh FN.,Goldfarb.,The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus.,Kid Int .,1991;39:464
- 15.-weir MR.,Bakris GL.,Risk for renal injury in diabetic hypertensive patient.,Postgrad Med .,1991;91:77

- 16.-Epstein M., Calcium Antagonist and Renal Protection., Arch Int Med., 1992;152:1573
- 17.-Kasike BL., Kaili RN., Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with Diabetes :A Meta-Regression Analysis
- 18.-Brakis GL., Bradley W., Treatment of hypertension in diabetic humans importance of therapeutic selection., Kidney Int., 1992;41:912
- 19.-Stein PP., Black HR., Drugs treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus., DiabetesCare., 1991;14:425
- 20.-Nathan MS., Long-term complications of diabetes mellitus ., NEJM., 1993;328:1676
- 21.-O'Dea K., Lion RJ., Lee a., Diabetes , hyperinsulinemia and hyperlipidemia in small aboriginal community in northern Australia., Diabetes Care., 1992;41:484
- 22.-Mogensen LE., Schmitz gs., The diabetic Kidney from hyperfiltration and microalbuminuria end stage renal failure., Med Clin North Am ., 1988;1:465
- 23.-Wood CH., Prevention and treatment of the complication of diabetic patients., NEJM., 1995;332:1210
- 24.-Gray H., O'Rahilly ., Toward Improved glycemic control diabetes ., Arch Int Med 1995;155:1137
- 25.-Mancia G., et al., Blood pressure reduction and end organ damage in hypertension., J Hypert ., 1994;12(suppl 8):S35
- 26.-Taylor SI., Accili D., Insulin Resist or Insulin Deficiency., Diabetes., 1994;43:735
- 27.-Brownlee M.; Glycation and Diabetic Complications ., Diabetes., 1994;43:836
- 28.-Talbert RL., Drug dosing in renal insufficiency., J CLIN Pharmacol., 1994;34:99
- 29.-Gasser R., Calcium Antagonists: Pharmacologic agent in search of new clinical indications., Angiology., 1990;86:36
- 30.-Man in't veld A., Calcium antagonist in hypertension., Am J Med., 1989;86(spl 4a):6

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION