



11227  
124  
29  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL**

**EFFECTOS DE DOSIS BAJAS DE CAPTOPRIL  
EN PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA  
INCIPIENTE ESTUDIO PROSPECTIVO A 16 MESES**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA  
**Dr. JOSE ROBERTO/VICTORIA NANDAYAPA**

ASESOR DE TESIS  
**DANIEL TOIBER GELLER**

MÉXICO, D.F. ENERO 1996



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
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**

**EFECTO DE DOSIS BAJAS DE CAPTOPRIL  
EN NEFROPATIA DIABETICA INCIPIENTE.**

**UTILIDAD EN LA EVOLUCION Y PROGRESION DE  
LA MICROALBUNINURIA EN LAS FASES  
INICIALES DE NEFROPATIA EN PACIENTES  
DIABETICOS TIPO II**

DOY GRACIAS A DIOS POR SUS BENDICIONES. Y  
PRINCIPALMENTE POR LA MAS GRANDE DE TODAS.  
MI MADRE; MARTHA TERESA.

A quien por su lucha diaria, su ejemplo y su  
valor ante la vida, le debo todo lo que soy y  
lo que pueda lograr en el futuro.

CON AMOR. A MI ESPOSA; HILDA LUZ.

Con quien comparto el arduo camino de esta  
profesión, pero que con su alegría por vivir  
y su fortaleza de convicciones, facilita  
nuestra vida profesional.

CON RESPETO A MIS HERMANOS:

Quienes ante la adversidad han salido  
airosos.

A MIS MAESTROS CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO.

ESPECIALMENTE A TODOS MIS AMIGOS:

Con quienes he convivido todos estos años y  
nuestra amistad nos ha fortalecido para ser  
mejores seres humanos.

## INDICE

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
A) Justificación	24
B) Objetivos de la investigación	24
HIPOTESIS	25
CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	25
A) Tipo de Estudio	25
B) Lugar y Fechas	26
C) Universo de la Muestra	26
METODOLOGIA	26
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	29
VARIABLES	29
A) Clinicas	29
B) Laboratorio	30
ANALISIS ESTADISTICO	30
RESULTADOS	32
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	38
TABLAS Y GRAFICAS	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41

## INTRODUCCION:

En 1936 Kimmelstiel y Wilson por primera vez describieron las lesiones histológicas presentes en los riñones de pacientes con Diabetes Mellitus (DM) ( <sup>1</sup> ).

Posteriormente en 1951 estos mismos autores reportan la asociación de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) proteinuria e insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) como el síndrome clínico que manifiestan dichas lesiones. ( <sup>2</sup> ).

En 1982 Fabr  realiza un estudio retrospectivo sobre la incidencia de este síndrome y de IRCT en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID). ( <sup>3</sup> )

Un año después Mogensen publica un estudio, realizado en Pacientes Diabéticos Insulino Dependientes (DMID) en la que divide la evolución del daño renal en fases predecibles, haciendo énfasis en los periodos iniciales de la lesión y proponiendo que la historia natural de la Nefropat  Diabética (ND) no es inmutable. ( <sup>4</sup> ).

Los estudios que profundizan en la patofisiología de la lesión renal asociada a DM han sido extensos, el conocimiento de la historia natural, los estudios de observación en humanos y en modelos animales han dado la pauta para comprender mejor los mecanismos relacionados con el desarrollo de la enfermedad.

Por ejemplo desde la descripción por Kimmelstiel y Wilson hace 50 años, del concepto de Glomeruloesclerosis Diabética; ahora sabemos que las lesiones descritas por ellos: del tipo de Glomeruloesclerosis Nodular es razonablemente específica para DMID y consiste en nódulos intercapilares de material proteinaseo relativamente ac lular que se forma sobre un

fondo de proliferación mesangial anormal ó de "Expansión Mesangial".

Un segundo tipo de Glomeruloesclerosis Difusa es la lesión más común y se detecta en la gran mayoría de los pacientes diabeticos, aun en aquellos que no manifiestan alteraciones de la funcion renal; morfológicamente caracterizado por una moderada expansión mesangial y un aumento en el grosor de la Membrana Basal Glomerular (MBG), encontrando frecuentemente arterioesclerosis hialina de las arteriolas eferentes en el glomerulo, estos hallazgos en conjunto son altamente especificos para diagnostico de ND. ( 5 ).

En base a estudios de inmunoquímica algunos autores sugirieron que varios tipos de glomerulonefritis, particularmente la tipo membranosa y mesangial por IgA podian estar presentes en DM y aún coexistir con glomeruloesclerosis Diabetica en un 30% de las biopsias ( 6 ). Por lo que sugeria un mecanismo inmunologico en el inicio de la ND, principalmente para la tipo I donde la alteración inmunoregulatoria subyacente podía favorecer dicho mecanismo. Actualmente en respuesta a este supuesto sabemos que la presencia de IgG en los glomerulos se debe al atrapamiento no especifico de estas proteínas. ( 7, 8 )

Este ejemplo nos sirve para demostrar que aunque los conocimientos morfológicos de la ND han progresado importantemente aclarandose y modificandose múltiples conceptos, aún quedan muchas preguntas por dilucidar con respecto a etiologia y factores desencadenantes.

Actualmente la ND es la causa mas frecuente de IRCT tanto en E.U.A. como en Europa Occidental constituyendo aproximadamente el 35% del total de pacientes con alguna modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal ( 9, 10 ).

Por lo tanto, la ND es un grave problema de salud a nivel mundial, radicando aquí la importancia de establecer medidas preventivas con métodos no farmacológicos y/o farmacológicos que modifiquen la historia natural del padecimiento. Que además de imponer una gran carga económica y social finalmente llevará a la muerte a aquellos enfermos que la desarrollen.

Para enfrentar este problema es básico la comprensión de la etiopatogenia del padecimiento; Desde aquí inician las dificultades ya que como habíamos comentado, existen muchas interrogantes en los conocimientos relacionados con los mecanismos que llevan al desarrollo de la lesión glomerular.

Los factores relacionados con la génesis y el desarrollo de ND son múltiples y evidentemente se encuentran interrelacionados.

Los más importantes son: Trasfondos genéticos predisponente, más alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociado a otros trastornos hormonales, y la presencia de cambios hemodinámicos ya sea a nivel intrarenal o a nivel sistémico. (11)

Comentaremos brevemente estos posibles factores etiológicos:

#### GENETICOS:

Aparentemente muy evidentes, pero aún no demostrados plenamente.

Entre los diabéticos en general destaca la alta incidencia de HAS y de predisposición a ND entre sus familiares, por lo que los diabéticos con antecedente familiar de estas dos alteraciones están en mayor riesgo de desarrollar ND clínica (11).

Se ha demostrado un significativo aumento en la velocidad del cotransporte de Sodio-Litio (Co Na/Li) en los eritrocitos de los pacientes con ND y también en los padres de estos pacientes. Lo que confirma la posible predisposición familiar ó algun fenómeno metabólico heredado relacionado que juega un papel importante en la determinación de la susceptibilidad a la ND.

Correlacionando estos datos, varios estudios han demostrado que la proteinuria es mucho más frecuente en los pacientes diabeticos con aumento en el Co Na/Li y un pobre control de glucemias. (12, 13)

Esta combinación de descontrol de las glucemias y aumento en el Co Na/Li implica un riesgo ocho veces mayor de desarrollar proteinuria clinica, en comparación de los que tienen un Co Na/Li normal y buen control de glucosa sanguínea. ( 12 )

Por lo que actualmente un elevado Co Na/Li es un buen marcador de ND y de los posibles determinantes genéticos.

El Fracaso en identificar los posibles determinantes genéticos en el desarrollo de ND es en parte por que: 1) El medio ambiente tiene efectos muy importantes como es la Dieta (cantidad ingerida de Grasas, proteínas y Carbohidratos), Obesidad (principalmente la de tipo Androide) y la actividad física entre otros. 2) En un mismo individuo pueden existir multiples factores genéticos predisponentes.

Otro aspecto básico al en el problema de la ND, es la identificación temprana del Diabetico potencialmente expuesto a desarrollar esta ó IRCT, principalmente en el de inicio en edad adulta, ó dentro de este grupo los que en ocasiones llegan a cursar con el trastorno endocrino por años antes de ser detectados, ó bien aquellos que la manifestación primaria de la enfermedad es el daño renal.

En este espacio tendríamos que hablar del síndrome de resistencia a la insulina y la presencia de "Genes Austeros" en la detección temprana de la DMNID. ( 14,15 ) y profundizar en el ya mencionamos "circulo vicioso" entre la DM establecida y los aparentes factores predisponentes para ND. Este tema sobrepasa la finalidad del marco teorico de esta presentación por lo que solo concluiremos que tanto para DM tipo I y Tipo II por ahora no hay una forma concluyente de predecir que paciente desarrollara ND ó IRCT

#### METABOLICOS:

Lógicamente el factor bioquímico propio de la DM es preponderante en la génesis del daño renal, aunque se encuentren imbrincados otros factores.

La hiperglicemia "per se" es el mecanismo inicial fundamental para el desarrollo de ND. La anormalidad metabólica interfiere en la síntesis de colágeno de la Membrana Basal Glomerular (MBG) aunque el mecanismo exacto de esta disfunción de las células constituyentes del glomerulo se desconocen, probablemente la glicosilación no enzimática de la MBG sea el fenómeno inicial de la ND.

Esta pérdida de cargas negativas y cambios estructurales glomerulares alterán la permeabilidad selectiva, dejando pasar macromoléculas aniónicas al filtrado glomerular y su depósito dentro del mesangio y la MBG.

En forma similar la Glicosilación no enzimática de las proteínas plasmáticas promueve que estas sean atrapadas con mayor facilidad en el mesangio y la MBG, además este mismo fenómeno disminuye la velocidad de catabolismo tanto de las moléculas estructurales como de las retenidas en el mesangio y MBG.

No obstante las alteraciones metabólicas no explican porque solo el 50% de los DMID desarrollan ND y el restante No. ( 8, 9, 11, 16 )

#### TRASTORNOS HEMODINAMICOS:

Como se menciona en el apartado previo, la hiperglucemia es el aparente factor desencadenante del daño glomerular, Se postula que la secuencia de acontecimientos es como sigue: La Hiperglucemia persistente llevara a anormalidades en la permeabilidad de los capilares glomerulares con daño estructural y proteinuria persistente; al reducirse el numero de nefronas funcionantes, las restantes ó nefronas sanas incrementaran el flujo y la presión intraglomerular para mantener el equilibrio en la función renal y la homeostasis corporal. Estos cambios intraglomerulares son los que aparentemente determinaran el daño renal: HIPOTESIS DEL EVENTO HEMODINAMICO O HIPERTENSION INTRAGLOMERULAR ( 17, 18 ).

De forma similar, este aumento en la filtración glomerular (FG) causara que en fases tempranas de la DM se establezcan rangos de filtración glomerular supranormales ó hiperfiltración más hipertrofia de la masa renal. ( 11, 17, 19 )

De esté fenómeno se desprende una segunda hipótesis en la que se sugieren EVENTOS RELACIONADOS A CRECIMIENTO ANORMAL O HIPERTROFIA GLOMERULAR, ( 20 ) que contribuye a la lesión renal. En parte basada en observaciones experimentales en la que mitogenos séricos causaban una hiperrespuesta de las células de musculo liso y fibroblastos cultivados de pacientes con DM, y que desde el punto de vista morfológico la ND se manifiesta como un crecimiento excesivo celular. ( 21 ).

Aqui cabe mencionar que los diabeticos con HAS y actividad alta en el Co Na/Li también presentan riñones más grandes e hipertrofia ventricular izquierda más pronunciada que pacientes similarmente hipertensos con valores normales de Co

Na/Li. Esto puntualiza el hecho que los diabeticos (Primordialmente Tipo I) que corren el riesgo de desarrollar ND cursan con una anormalidad intrínscica en su respuesta célulaar a las alteraciones metabólicas de la DM lo cual lleva a los cambios vasculares postulados en estas dos hipotesis y que culminaran en los cambios histológicos observados tanto a nivel renal como en otros sistemas. v.g. cardiovasculares. ( 11,13,20,<sup>22,23</sup> ) De forma similar se han sugerido respuesta anormal a otras sustancias endógenas específicamente Angiotensina II que comentaremos más adelante.

Cuando el deterioro de la función renal progresa, es común que se presente HAS como fenomeno secundario. ( 11, <sup>24</sup> ).

Es entonces cuando pueden presentarse tres tipos de interacciones entre los cambios hemodinámicos de presión intraglomerular y de presión sistemica arterial.

- 1)- HAS más Hipertensión Intraglomerular.
- 2)- HAS Aislada.
- 3)- Hipertensión Intraglomerular sin HAS.

La asociación de HAS y de enfermedad del parenquima renal es clara y los pacientes diabeticos con proteinuria tienen hasta tres veces más altas las cifras de HAS con respecto a los pacientes sin proteinuria. ( 8, 9, 11, 12, 16, <sup>25, 26, 27</sup> ).

Por otro lado hay estudios en los que se demuestran que la HAS precede al inicio de proteinuria por muchos años. (11,25)

Estas observaciones no pueden distinguir cuando la HAS es por sí misma un factor de riesgo para ND ó cuando es la consecuencia de anormalidades renales y a su vez un factor que perpetua el daño renal.

En el caso de los tres supuestos: Para el primer ejemplo; cuando aumenta la HAS como primer fenómeno, normalmente se incrementa el tono de la arteriola aferente glomerular con lo que evita que este aumento de presión se refleje dentro de los capilares intraglomerulares, en caso de fallar este mecanismo, situación observada en modelos experimentales se produce HAS más Hipertensión Intraglomerular (HIG) llevando a IRC Progresiva.

El segundo caso es el observado en HAS esencial con adecuada respuesta presora de la arteriola eferente por lo que no se presenta HIG, excepto en los casos de HAS esencial maligna.

En el tercer tipo de supuesto es el que sucede en la DM, por lo menos en sus fases iniciales ya que existe un aumento del flujo plasmático renal y de la FIG determinada por la vasodilatación de la arteriola aferente probablemente secundaria al efecto de la hiperglicemia sostenida y respuesta celular anormal; Este aumento de la presión hidráulica intracapilar incrementa aún más la producción de matriz mesangial por las células epiteliales que favorece el atrapamiento de las macromoléculas filtradas, desencadenando la secuencia de fenómenos que llevarán a ND.

Por lo tanto la presencia de HAS es en la gran mayoría de los casos secundaria a las alteraciones de FIG, pero puede coexistir como fenómeno asociado.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

La Angiotensina II (AII) es un potente vasoconstrictor y promotor de crecimiento que se le ha asignado mucha importancia en la patogénia de la ND.

En la última década se ha determinado que la AII actúa como un promotor autocrino del crecimiento, induciendo la transcripción de la cadena A del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por lo tanto acentúa el crecimiento de manera

indirecta, además participa en la migración de las células del músculo liso y endoteliales, lo cual es un proceso básico en la cicatrización de la lesión vascular y en el desarrollo de la aterosclerosis. ( 28, 29 ).

Aparentemente esta acción trófica de la AII es mediada al aumentar los niveles intracelulares de calcio y activación de la fosfolipasa C que finalmente modificara la actividad del retrotransporte de Na/H, regulando el PH intracelular y el crecimiento celular (28).

No se ha demostrado hiperactividad del sistema Renina angiotensina en la ND, por lo que aparentemente interviene una respuesta anormal del huésped tanto a nivel cardiovascular como renal, por lo que la AII participa en la patogénesis de la ND no solo por su mecanismo vasopresor, sino que además participa en el crecimiento celular anormal y en el daño endotelial característico de la ND.

Otro mecanismo bien definido es la presencia de aumento de la cantidad de Microalbuminuria asociada a la ingesta aguda de una cantidad excesiva de proteínas, aparentemente el mecanismo que explica este aumento en la excreción urinaria es por aumento en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras inducidas por la alta cantidad de proteínas plasmáticas posprandiales.

En base a la información hasta aquí brevemente reseñada se han propuesto innumerables métodos para clasificar a los enfermos con ND, pero hasta el momento el realizado por Mogensen en 1983 ha sido el más aceptado, ya que fácilmente permite colocar a los pacientes en uno u otro estadio, vigilar su evolución, detectar la progresión a fases más avanzadas y de forma más o menos acertada predecir la progresión del daño renal.

Los estudios realizados acerca de la historia natural de la ND, prácticamente en su totalidad han sido realizados en

pacientes con DMID y la información acerca de DMNID es escasa, extrapolándose los conocimientos de DMID para la DMNID dada la aparente similitud entre los dos grupos ( 11 ).

Describiremos brevemente los Cinco estadios de la ND en el paciente con DMID según publicó Mogensen y Colaboradores mencionando los actuales conocimientos de fisiopatología y las posibilidades terapéuticas en cada uno de las fases.

#### ESTADIO I: HIPERTROFIA E HIPERFUNCION TEMPRANA:

Habitualmente de duración breve, horas a días, caracterizada por incremento del flujo plasmático renal y de la FG con Hipertrofia Renal Temprana.

#### ESTADIO II: GLOMERULOPATIA SIN ENFERMEDAD CLINICA.

En esta fase puede permanecer en forma prolongada el aumento en la tasa de FG, principalmente en aquellos con grave descontrol metabólico, por otro lado puede haber regresión de la hiperfiltración con estricto control de la glucemia. En pacientes que han cursado por más de 18 meses con DMID histológicamente se observa presencia de engrosamiento de la MBG y una pequeña expansión mesangial. Clínicamente en esta fase hay excreción de albumina aumentada en forma intermitente y es exacerbada con el ejercicio.

#### ESTADIO III: NEFROPATIA DIABETICA INCIPIENTE.

Esta fase se presenta entre 5 a 15 años después del inicio de la DM y de los pacientes con DMID que llegan a manifestar MA aproximadamente el 80% progresarán a Nefropatía Diabética Franca en un periodo de 10 años de observación (30, 31).

El grado de FG y de Hipertrofia Renal disminuye habitualmente a niveles normales, la tasa de excreción de albumina puede variar entre 30 a 300 mcg/min ó 0.03 a 0.3 g/día. ( 9,11 ) Estas pequeñas cantidades de albumina escapan de la detección con las pruebas usadas en los exámenes rutinarios de orina por lo que se requieren de metodos más sensibles.

Actualmente estan disponible comercialmente tiras reactivas con alto margen de sensibilidad ó exámenes de laboratorio realizados por Radioinmunoensayo ó Nefelometría que detectan cantidades mínimas de albuminuria.

El Rango de Filtrado Glomerular (RFG) esta aumentado cuando se inicia la Microalbuminuria (MA) y esta se mantiene subclinica, pero cuando la MA empieza a ser clinicamente evidentemente entonces desarrollan una correlación negativa, es decir el RFG disminuye cuando la MA aumenta.

Comentaremos posteriormente las diferencias entre rangos de "proteinuria normal" y la de microalbuminuria.

En esta fase el grado de Presión Arterial Sistemica aunque dentro de niveles de normalidad es más elevada que la cuantificada en los pacientes sin Microalbuminuria. ( 8, 9, 16, 24, 32 ).

Inicialmente se prestó a discusión si el adecuado control de la Glucemia tenia efecto benefico en esta fase de daño glomerular,( 33 ) ahora sabemos que el control estricto y constante de la glucemia con multiples aplicaciones de insulina ó uso de bombas de infusion continua de insulina en DMID es eficaz en lograr la disminucion en la velocidad de progresión del daño e incluso lograr regresión de este, tanto a nivel glomerular como a otros niveles de la economia. ( 34, 35, 36 ).

Es probable que estos resultados, sean aplicables al igualmente afectado y por mucho más numeroso grupo de DMNID. (14)

Aunque aquí claramente la optimización en el control de las glucemias es un problema mayor.

De manera similar se ha evaluado el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II en estas fases, los resultados hasta ahora publicados han resultado satisfactorios. (37, 38, 39, 40) principalmente en aquellos pacientes en los que han desarrollado diferentes grados de hipertensión. ( 11 ).

#### ESTADIO IV: NEFROPATIA DIABETICA FRANCA.

Se caracteriza por proteinuria mayor de 300mcg/min ó mayor de 500mg/día, valores que facilmente se detectan por métodos convencionales.

Cuando el enfermo alcanza este grado de lesión, la excreción de proteínas en orina de 24hrs generalmente progresa en un periodo variable de entre 1 a 8 años hasta desarrollar síndrome nefrótico.

De forma similar la tasa de Filtración Glomerular cae en promedio de 1 ml/min/mes.

En este periodo generalmente aparece Hipertensión Arterial Sistémica.

La presencia de la HAS descontrolada acelera el tiempo de progresión de proteinuria hacia IRCT, el adecuado control de las cifras de TA retrasa esta progresión e incluso puede disminuir el grado de deterioro de la tasa de filtrado glomerular de 1 ml/min/mes a 0.10 ml/min/mes. ( 41 ) y de la intensidad de la proteinuria. (21) En este caso hay que recalcar que el efecto benéfico fue principalmente logrado en base a un adecuado control de TA, independientemente del esquema antihipertensivo utilizado. ( 23, 24, 25 ) Por lo que es esta indicado iniciar

tratamiento antihipertensivo en cuanto de detecten elevaciones aún pequeñas, no hay consenso general de que cifras de TA son las ideales, pero es deseable mantener cifras debajo de 140/90. mm/Hg.

Se discute cual es el fármaco antihipertensivo de primera elección en pacientes con DM; Únicamente comentaremos que debe ser aquel que logre el mejor control de TA y tenga los menores efectos colaterales en detrimento del paciente.

Actualmente los fármacos inhibidores de la ECA en base a los posibles mecanismos patogénicos de la ND, su efecto al modificar las presiones intraglomerulares y su prácticamente inexistente efecto sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos son los que inclinan a su favor la balanza de elección. ( 24, 25, 32 )

#### ESTADIO V: IRCT CON UREMIA

Esta etapa se presenta de 20 a 30 años de inicio de la enfermedad, y esta caracterizada por el complejo sindromático de la IRCT con los síntomas y signos del estado uremico, la supervivencia media de estos pacientes es de 7 meses sin tratamiento dialítico, y aquellos que son sometidos a alguna modalidad de diálisis ó de trasplante renal la mortalidad es a 2 años del 30 al 40%. ( 16 ).

Se ha demostrado que la mortalidad en pacientes diabéticos con tratamiento sustitutivo de función renal por diálisis es mayor que aquellos bajo este mismo tratamiento por otras causas, esta alta mortalidad probablemente condicionada por el extenso daño vascular y cardiaco secundario a la DM.

Es importante aclarar que es preferible el uso de diálisis peritoneal sobre el de hemodiálisis ya que ofrece mayor

estabilidad cardiovascular, mejores cifras de hematocrito y la posibilidad de mejor control de glicemias al utilizar la via intraperitoneal para administrar insulina. La supervivencia de los diabeticos en diálisis peritoneal cronica ambulatoria reportada en algunas series es de es aproximadamente de 80% a un año y de 50% a los 5 años de estar en esta modalidad de tratamiento. ( 42 )

En general el estadio de Nefropatia Diabetica Franca se desarrolla en el 40 al 50% de los pacientes con DMID. ( 11 )

Para el caso de la DMNID la incidencia es menos predecible, se han demostrado variaciones según el grupo etnico como es en el caso de los Indios Pima de Norteamerica, de forma similar se ha detectado mayor incidencia entre los Diabeticos de origen Mexicano residentes en la Unión Americana. (43, 44, 45 ).

Se ha observado entre los Diabeticos Mexicanos de bajos recursos que muy frecuentemente la mayoría se encuentra en pobre control metabolico con una alta prevalencia de Retinopatía Diabetica y Microalbuminuria, aunque no hay información disponible acerca de esta supuesta mayor incidencia de ND en esta población, como la sugerida entre los Mexico-Americanos residentes en EUA. ( 46, 47, 48 )..

En forma general se considera que aproximadamente del 15 al 30% de los DMNID desarrollaran ND posterior a 25 años de evolución de la DM. Esta menor incidencia de ND en diabeticos tipo II es probablemente debida a una mayor mortalidad por otras causas principalmente cardiovascular, antes de que se manifieste clinicamente el daño glomerular. ( 8, 12 )

#### MICROALBUMINURIA.

La presencia de Microalbuminuria (MA) que según los trabajos de Mogensen clasificaria a los paciente en estadio III

de ND, actualmente es reconocido como un importante factor pronostico para desarrollar IRCT.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con DMID que presentan MA progresaran a Nefropatia Franca en diez años.

Para DMNID el valor predictivo es menos exacto y solo el 30% desarrollarán IRCT con un tiempo de evolución similar.

Sin embargo, entre los enfermos diabeticos que no presentarán MA ninguno desarrolló Nefropatia Franca. ( 49, 50 ).

El limite superior normal de excreción de proteínas en orina de una persona normal es aproximadamente de 150mg/día, pero la cantidad de albumina contenida en este caso es minima, siendo el mayor componente de esta "proteinuria fisiologica" proteínas de origen no plasmaticas, principalmente proteínas de Tamm-Horsfall, un componente del glicocalix de las células tubulares renales.

Las proteínas plasmaticas de bajo peso molecular son libremente filtradas por el glomerulo normal, pero despues de la filtración estas son reabsorbidas ó catabolizadas por las células del tubulo contorneado proximal. Tipicamente la clase de estas proteínas son Hormonas Paratiroidea . lisosimas, Beta2 microglobulinas y tripsinogeno anionico ó cationico. La presencia de estas moleculas en la orina es caracteristico de daño tubular más que glomerular ya que en este caso el glomerulo no interviene en restringir su paso a la orina.

Las proteínas de tamaño intermedio (35 a 60A) en ausencia de enfermedad por su tamaño y carga electrica son restringidas totalmente de pasar al ultrafiltrado glomerular, pero en caso de patologia y de daño de la barrera glomerular la perdida de estas proteínas es significativamente alto,

tipicamente estas proteínas son IgG, Albumina, transferrina, ceruloplasmina y Lipoproteínas de alta densidad entre otras. ( 11 51 ). Los metodos convencionales, principalmente el uso de Tiras reactivas para evaluar la presencia de proteínas en orina, no identifica entre los diferentes tipo de proteínas y la de albumina. Aqui radica la importancia del uso de metodos con mayor sensibilidad para detectar las pequeñas cantidades de Albuminuria que marcara la presencia y la evolución el de la enfermedad glomerular, pudiendo realizar intervenciones terapeuticas oportunas en los pacientes con DM logrando de esta forma modificar la historia natural del padecimiento.

#### EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II.

En los ultimos años se han realizado multiples estudios sobre la posible relación existente entre el sistema Renina-Angiotensina y el desarrollo de la ND, además de investigar el potencial beneficio de modificar dicha relación con el uso de este tipo de farmacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) ( 19, 52, 53 )

Se ha demostrado que el uso de IECA en pacientes con Diabetes, normotensos y con Nefropatia Incipiente logró disminuir la intensidad de la MA e incluso preservó la función renal. ( 54, 55, 56, 57, 58, 59 ) En el caso de Nefropatia Franca, de forma similar se ha demostrado que en pacientes sin HAS (60, 61) como en aquellos que ya han desarrollado elevación de la TA (62) se demostro la utilidad en disminuir el grado de excreción de albumina en 24 hrs y disminuyo la velocidad de deterioro de la tasa de filtración glomerular, de manera similar en grados más avanzados de ND el uso de este tipo de medicamentos es benefico ( 63 ).

Todos estos estudio valorados en un META-ANALISIS RETROSPECTIVO publicado en 1993 ( 24 ) concluyo que el efecto significativo de los IECA en disminuir el grado de albuminuria ó proteinuria (Estadios III y IV de la WHO) en pacientes diabeticos con HAS ó sin HAS, es logrado sin cambios significativos en la presión arterial media y que esta característica no era compartida por otros antihipertensivos, los cuales lograban disminuir el grado de excrecion de proteínas dependiendo de la disminución de TA.

A su vez los IECA en los pacientes con nefropatia más HAS se lograban una disminución adicional del grado de proteinuria al disminuir la TA.

Los efectos beneficos de los IECA se obtuvieron de forma similar entre los farmacos evaluados, por lo que no se distinguió ninguna diferencia al utilizar alguno de los IECA disponibles comercialmente.

La mayoría de los estudio mencionados fueron realizados evaluando poblaciones con DM tipo I, administrando IECA a dosis habituales; Especificamente para Captopril, se emplearon dosis de 50 a 150 mg/día, los tiempos de seguimientos fueron desde 2 meses a 4 años y se demostro que la disminución en la intensidad de la proteinuria variaba del 15 al 50%.

El grado de Filtración Glomerular no varió significativamente entre los grupos estudiados que recibieron IECA.

Estos estudios clinicos prospectivos fueron realizados en poblaciones caucasica y con estricto control y vigilancia de otras variables que podian modificar el grado de progresión de la ND. (dieta, ingesta de proteínas, control de glucemia, presión arterial sistémica, y actividad física entre otras).

Es importante señalar que todos estos estudios han sido realizados en Pacientes Diabeticos Tipo I y los estudios prospectivos realizados en pacientes con DMNID son muy escasos por lo que la información acerca de la ND en la población de pacientes tipo II es extrapolada en su gran mayoría.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Corroborar el efecto del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina CAPTOPRIL a dosis minimas de 12.5mg/día en la cantidad de albuminuria y en retrasar la evolución de la ND, en un grupo de pacientes Mexicanos, con diabetes de inicio en la edad adulta, sin hipertensión y con pobre control metabolico.

#### RAZONES PARA DESARROLLAR LA INVESTIGACION:

Los estudios realizados en nuestro pais considerando las características raciales (Caucaso-Indoamericanos) y la idiosincrasia de la poblacion con respecto al control de glicemias, dietas, prevención de ND y el efecto nefroprotector de los IECA son pocos.

En la literatura en idioma ingles no se hace mención del uso de dosis tan pequeñas de Captopril en nefropatia Diabetica Incipiente, por lo que justificamos la realización de este estudio en evaluar si dosis pequeñas de Captopril conservan el efecto nefroprotector y que si en poblaciones Mestizas Mexicanas es efectivo como se ha reportado en otros estudios.

Como observación secundaria: Los Inhibidores de la ECA son comercialmente de costo elevado, por lo que dada las características de nuestra sociedad su uso se dificulta entre la población economicamente mas debil, por lo tanto si demostramos

que las dosis bajas de Captopril son equiparables que dosis mayores en el efecto Nefroprotector facilitaria su uso como profilactico entre los pacientes diabeticos desprotegidos de los sistemas de salud.

#### DEFINICION DE OBJETIVOS:

Demostrar en un grupo promedio de pacientes Mexicanos, con DM tipo II y datos de Nefropatia Diabetica Incipiente; al igual que en otras poblaciones etnicas, el Captopril, es efectivo en disminuir el grado cuantitativo de Microalbuminuria y modificar la progresion de la lesion glomerular.

Evaluar si una dosis unica de 12.5mg de Captopril conserva el efecto nefroprotector referido en la Literatura.

Corroborar que el efecto benefico sobre el RFG y excrecion de proteinas es logrado independientemente de cambios en la Presion Arterial Sistemica.

De ser util en Nefropatia Incipiente sin HAS y a dosis bajas podriamos proponer su uso profilactico.

#### FORMULACION DE HIPOTESIS:

a) Determinar que el farmaco Captopril, es efectivo en disminuir la cantidad de proteinuria en pacientes diabeticos tipo II Mexicanos sin hipertension arterial sistematica y que este efecto es similar, al observado en poblaciones de otros grupos etnicos y costumbres socioculturales.

b) Demostrar que el Captopril a dosis minimas de 12.5mg/dia conserva la capacidad para disminuir la excrecion de

proteínas en nefropatía diabética inicial y por lo tanto en modificar la progresión de daño renal.

c) Demostrar que la disminución de la microalbuminuria es lograda de forma independientemente al efecto hipotensor del fármaco inhibidor de la ECA.

**TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio: Clínico, Prospectivo, Longitudinal, Azaroso, Controlado.

**LUGAR:**

Pacientes diabéticos de ambos sexos, controlados por el servicio de medicina interna y de endocrinología de la clínica de beneficencia Amistad Británico-Mexicana del Hospital ABC de la ciudad de México, DF.

**TIEMPO Y FECHAS:**

Seguimiento del grupo de investigación durante 16 meses: de Julio de 1993 a Noviembre de 1994.

**UNIVERSO DE LA MUESTRA:**

Se integró con los pacientes que durante el tiempo de observación fueron admitidos a la clínica de beneficencia para control médico general.

Aceptados en base a los reglamentos de la misma. (Personas de bajos recursos economicos, sin servicios medicos y que viven en un area de 5 km alrededor del hospital.) o pacientes subsecuentes que acudieron a control al departamento de endocrinologia de la clinica.

#### METODOLOGIA.

Fuerón elegidos aquellos pacientes con DM sin HAS, independientemente del grado de control de glucemia y continuarón durante el tiempo de observación con su dieta habitual de ingesta de carbohidratos y proteínas.

De la misma manera continuarón con el tratamiento a base de Hipoglucemiantes orales ó insulina y en caso de utilizar farmacos anti-inflamatorios no-esteroides (AINE) de no tener contraindicación se suspendierón.

A los pacientes elegidos en la consulta inicial, se realizaron:

Historia clinica con cuidadosa determinación de antecedentes ó presencia de factores de riesgo para ND.

Exploración fisica general enfatizando en la busqueda de posibles complicaciones tardias del diabetico, medicion de TA en decubito y de pie.

Determinaciones Cualitativas de albuminuria con tiras reactivas en muestras aisladas de orina con Prueba de Micraltest (Sensibilidad < de 20mg de albumina por dl/ Boehringer. MR).

A los que se les detectó Microalbuminuria positiva se les envió al laboratorio del hospital, para cuantificación de proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 hrs por técnica de Radioinmunoensayo.

A los pacientes que se les envió al laboratorio se les adiestró en la técnica de recolección de orina y se evaluó la calidad de la misma al comparar la cantidad de creatinina medida en la muestra recolectada con la cantidad de creatinina esperada por Kg de peso por paciente, calculada según la fórmula:

Mujeres: 28 ( Edad en años/6 )

Hombres: 22 ( Edad en años/9 )

Según los resultados de los dos valores se corrigió el grado de excreción de proteínas para 24 hrs.

A los que se les determinó albuminuria de 30 a 300mg/día se les catalogó como pacientes con Nefropatía Incipiente según los datos publicados en la literatura y se les incluyó en el protocolo de investigación.

Para obtener el consentimiento del paciente de participar en el estudio se proporcionó información verbal, de acuerdo al grado cultural del paciente, explicándole los puntos básicos de la investigación y lo inocuo del procedimiento.

Se formuló consentimiento de adhesión al estudio en forma escrita.

Los pacientes que ingresaron al estudio se les dividió en dos grupos, asignándoles al azar a cada 2 de tres: Captopril a dosis de 12.5mg en dosis única al día y al tercer paciente se le administró placebo. Dentro de los 30 y 90 días subsiguientes al inicio de los fármacos se evaluó con nuevas determinaciones de Albuminuria y depuración de creatinina en orina de 24 horas. .

Subsecuentemente a la valoración inicial se les citó cada dos meses, para evaluación clínica, peso corporal, mediciones de TA, buscar datos de descompensación o infecciones interrecurrentes, vigilar; apego a tratamiento, promedios de autocontrol con glicemias capilares y cada cuatro meses pruebas de laboratorio: Creatinina, glicemia sérica y potasio sérico.

Las Cuantificaciones subsecuentes de albuminuria y Depuración de creatinina en orina de 24 hrs. posterior al primer período de observación de 4 meses fue realizado, a los 13 y 16 meses del inicio del medicamento

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

Hombres y mujeres de 30 años ó mayores con diagnóstico de Diabetes Mellitus de más de 5 años de evolución con ó sin tratamiento para hiperglicemia.

No influyó en la selección, el tipo de tratamiento empleado para control de la hiperglucemias, (hipoglicemiantes orales ó insulina) ni la calidad del control logrado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

Aquellos con diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica, con ó sin tratamiento farmacológico, e igualmente aquellos que en la consulta inicial se les detecten cifras tensionales diastólicas mayores de 90mmHg o sistólicas mayores de 140mmHg.

Serán inelegibles los que cursen con otras enfermedades sistémicas; o factores de riesgo para desarrollar nefropatía de otras etiologías.

Aquellos que utilicen otros fármacos, que puedan intervenir en la evolución de la ND, P.E: AINE y que no puedan suspenderse por contraindicación terapéutica ó deseos del paciente.

#### VARIABLES CLINICA

Por ser la ND incipiente asintomática, no se evaluaron síntomas ó signos relacionados con está.

Se vigilo las cifras de TA, con mediciones en decubito, en clinostatismo y ortostatismo durante cada visita, vigilando la probabilidad de presentar aumentos de las cifras tensionales >140/80 mmHg ó datos de Hipotensión sintomática.

Durante el periodo de observación, en las visitas subsecuentes se vigilaron datos de descompensación hipergluémica, manifestada como Poliuria, Polidipsia, Polifagia ó pérdida de peso; en caso de presentarse estos datos se trato de identificar y tratar el factor desencadenante; v.g. Infecciones Urinarias ó de otros orígenes, etc.

Dieta: Los pacientes continuarón con su dieta habitual de ingesta libres de proteínas, los pacientes que ingresarón al protocolo de estudio y no tenían dieta restringida de Carbohidratos se les envío a consulta de Nutrición para calcularle un aporte de Carbohidartos según peso y talla.

Se vigilo el promedio de los valores de glúcemia capilar realizados por Reflectometro en la clinica ó por medición visual por parte del paciente en su domicilio. Se realizaron modificaciones al tratamiento habitual del paciente, aumentando

las dosis de los Hipoglicemiantes orales ó se inicio la administración de Insulina sustituyendo a los primeros con la finalidad de mantener promedios de glucemia menor de 150mg/dl.

#### VARIABLES DE LABORATORIO:

Recolección de orina de 24 hrs. Se realizó según los parametros determinados por el Laboratorio clinico del hospital, dandole a cada paciente indicaciones por escrito del metodo de recolección y se le indico al paciente no realizar esfuerzos exhaustivos en las 24 hrs previas al inicio de la recolección.

La muestra fue evaluada segun el contenido de creatinina en la misma y la cantidad aproximada de excreción de creatinina por Kg de Peso de cada pacientes. De sospechase mala recolección de la misma se solicito repetirla.

Se realizaron Glicemias y Potasio Serico en cada visita al consultorio, se practicarón exámenes rutinarios de orina en caso de sospecha de infección de vias urinarias.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizaran los resultados de excrecion de albumina, en base al cambio entre la cifra basal (cuantificacion realizada previa al inicio del tratamiento ó uso de placebo), con respecto al valor obtenido al final del tiempo de observacion para cada grupo.

Por la variabilidad de la cantidad de excrecion de albumina entre los pacientes, se calculo el promedio de la cantidad de excreción de proteínas y depuración de creatinina por grupo en cada periodo de observación.

Los resultados entre cada grupo a los tres y dieciséis meses se compararon entre si y se les aplico prueba estadística con T de Student.

De forma similar se realizarón para las otras variables en cada fecha de corte segun las visitas al consultorio.

El análisis fue realizado dentro del programa de Computación Bio-Estat MR.

#### RESULTADOS:

El total de los pacientes estudiados fueron de 36, hombres 7 y mujeres 29.

La edad promedio de los pacientes fue de 61.08 con una desviación standard de 10.3 años.

El tiempo de evolución de DM para el grupo en total fue de 14.7 DS +/- 5.2 años.

Todos los pacientes recibían tratamiento farmacológico para la hiperglicemia.

Insulina: Quince pacientes ( 41% ).

Hipoglicemiantes Orales: Treinta y Cinco pacientes ( 59% ).

En la tabla 1 presentamos los resultados totales de las variables medidas en cada paciente. ( Excreción de Albumina y depuración de creatinina al inicio de la observación y las mediciones subsecuentes dentro de los tres primeros meses y entre

los 14 y 16 meses del uso de los farmacos. ) Los resultados han sido divididos para cada grupo de observación.

En la grafica 1 esquematizamos individualmente los resultados de excreción de albumina de cada paciente, como podemos observar dentro del primer periodo de corte que comprende entre los primeros 30 y 90 días de observación, el grupo de pacientes que recibio 12.5 mg de captopril en dosis unica al día presentan una marcada disminución, característica que no se observa en el grupo que recibió placebo.

Esta disminución en el grado de microalbuminuria manifestada en el grupo de Captopril, se conserva durante el tiempo de observación hasta de 16 meses.

Para poder realizar el estudio estadístico nosotros calculamos el promedio de la cantidad total de microalbuminuria por grupo.

Las cifras basales fuerón: Grupo A (Captopril) 167.8mg/dl/24hrs y para el Grupo B (Placebo) de 181.33 mg/dl/24hrs, la diferencia de los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

El calculo de los valores promedios en el primer tiempo de corte, que fueron las mediciones control realizadas entre los 30 y 90 días del inicio del uso de los farmacos fueros:  
Grupo A: 88.6 mg/dl/24hrs. y para el grupo B: 196.8 mg/dl/24hrs.

Por lo que al enfrentar estos resultados entre los dos grupos, encontramos que la disminución de la albuminuria en el grupo de Captopril representa una disminución del 52 % del valor basal y al comparado contra las resultados practicamente sin cambios del grupo placebo, obtenemos un valor de  $P= 0.004$  estadísticamente significativo.

Esta diferencia entre los dos grupos en observación lograda dentro de los tres primeros meses se conserva al continuar el seguimiento.

Los promedios de microalbuminuria para los dos grupos a 16 meses fueron: Grupo A (Captopril) 83.3mg/día y Grupo B (Placebo) 194mg/día.

Al aplicar el analisis estadístico a estos resultados, comparandolos con las cifras basales (basal vs 16 meses) el valor de la P fue altamente significativo,  $P = 0.003$ .

A cada paciente se le realizó en forma individual calculo de depuración de creatinina, en los tres periodos de corte ( Resultados individuales en la tabla 1 ).

Los resultados se integraron en cada grupo y se calculo el valor promedio para cada uno.

Los resultados basales de Depuración de Creatinina fue para grupo A: 80.3ml/min y Grupo B: 80.4ml/min. No existia diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al iniciar el periodo de observación.

A los 16 meses los valores control fueron de Grupo A: 77.8 ml/min, y Grupo B: 77.2ml/min.

La diferencia entre estos dos resultados no tiene significancia estadística con un valor para  $P = 0.912$ .

En la grafia Numero 3 esquematizamos estos resultados, observando que la pendiente de los dos grupos se separan, aunque no era el objetivo calcular la proyección de las dos pendientes podemos sugerir que al igual que los reportes ya mencionados, los pacientes del grupo Captopril disminuye la velocidad de deterioro de la filtración glomerular.

Las restantes variables demuestran que la Glucemia basal promedio para el grupo en total era de 193 D.S. +/- 54mg/dl y que los valores al diferenciarlos por grupos eran muy similares; Grupo A: 193mg/dl y Grupo B: 188mg/dl (Grafica 4).

Estos valores practicamente no variaron en los tres primeros meses seguimiento, pero al finalizar el periodo de 16 meses se observa una disminucion de las glicemias promedio de cada grupo; Grupo A: 157mg/dl y Grupo B: 144mg/dl.

Diferencias que no demostraron significancia estadistica ( $P= 0.791$ ).

Las cifras de tension arterial sistematica para el grupo en total al iniciar el protocolo fue para presion sistolica de 129 +/-22.4mm/Hg y para presion diastolica de 78 +/-12.8mm/Hg.

De los valores de TA se calculo la Tension Arterial Media (TAM), los resultados entre los dos grupos fueron similares al principio y al final del estudio.

Basales: Capotena 97mm/Hg y Placebo 90mm/Hg.

A 16 meses: Capotena 94mm/Hg y Placebo 91mm/Hg.

Al comparase los dos grupos entre los dos periodos de datos no se observo diferencia significativa entre ellos. (Grafica 4).

#### DISCUSION.

Con el presente estudio hemos corroborado que los IECA son eficaces en disminuir la cantidad de MA en pacientes con DMNID y con ND Incipiente sin HAS; esta caracteristica observada en nuestro estudio es similar al descrito por MARRE y colaboradores en 1988, el cual fue realizado en forma similar al que efectuamos nosotros, pero a diferencia de ese estudio, el nuestro se realizo en Diabeticos tipo II y entre una poblacion de raza caucaso-indoamericana.

La mayoría de los estudios relacionados a IECA y Nefroprotección en Diabéticos publicados en la literatura médica en idioma Inglés, ha sido realizada en pacientes con DMID y esta información se ha extrapolado a DMNID, nosotros al realizar este trabajo confirmamos que al menos en los relacionados a ND e IECA el efecto es similar.

La disminución de MA en ND está bien demostrada, el porcentaje real de disminución en base a las diferentes cifras reportadas entre los estudios varía de 15 al 50% de las cifras de proteinuria basales, estas diferencias aparentemente están relacionadas al estadio de ND en las que se inicia el medicamento y la presencia ó no de HAS; este último factor es el de mayor importancia para determinar el grado de reducción de la MA ó Proteinuria.

En nuestro caso logramos un promedio de disminución de 52.8% de la cantidad inicial y este efecto beneficioso se logró dentro de los primeros 30 días del uso del fármaco, efecto que conservo estable durante los meses subsiguientes de seguimiento.

La reducción del grado de MA se estableció antes de que se lograra disminuir los valores promedio de glucemia para los pacientes en estudio, por lo que podríamos inferir que esta disminución de MA es lograda en forma independiente al control de glucemias. Pero solamente el adecuado control de glucemias puede romper el mecanismo fisiopatológico de daño glomerular.

Los pacientes continuaron con la cantidad de proteínas ingeridas habitualmente en su dieta, el control en la ingesta de carbohidratos y grasas fue de regular a mala a pesar de la interconsulta con el servicio de nutrición y el cálculo de la cantidad de calorías ideales para cada paciente. A causa de esta pobre adhesión a la dieta preestablecida fue multifactorial, entre los que destacan el cultural y el económico.

Es concluyente que el adecuado control de la HAS independientemente del farmaco utilizado disminuye la cantidad y la velocidad de progresión de la MA, los antihipertensivos No-IECA median este efecto en base a la disminución de la TA, en cambio los IECA logran disminuir la proteinuria no solamente por disminución e la TA, sino que tambien por alterar las presiones intraglomerulares.

Los pacientes de nuestro estudio según sus características, se encuentran dentro del estadio III de ND según la WHO ( Estadios de Mogensen ) y solamente se incluyeron dentro del protocolo de estudios aquellos en que las cifras de TA medidas al iniciar la observación no demostrarón HAS ó que estuvieran ingiriendo farmacos antihipertensivos.

Al final la observación los promedios de TAM de los dos grupos no demostro diferencia estadística significativa, aunque podemos observar una ligera disminución mas acentuada en el grupo con farmaco activo, aunque ningún paciente manifesto sintomas ó a la exploración física se detectarón signos de hipotensión ortostática.

Nosotros podriamos sugerir en base a estos resultados que el efecto nefroprotector y de disminución e la MA logrado por el Captopril en nuestros pacientes es mediado principalmente al modificar la presión intraglomerular, probablemente al causar vasodilatación de la arteriola eferente glomerular y que el efecto hipotensor sistémico no esta directamente relacionado.

Nuevamente mencionaremos que los estudios realizados con la finalidad de valorar el efecto de los IECA en la evolución de la ND, han sido realizados a dosis habituales de estos,

especificamente los estudios realizados con Captopril han utilizado dosis de 50 a 150mg/día.

En este estudio nosotros administramos dosis minimas de 12.5mg/día y demostramos que con estas dosis el farmaco conserva su capacidad de Nefroprotección.

No detectamos ninguna complicación que pueda ser atribuida a efecto colateral del uso de IECA, el seguimiento de potasio serico tampoco demostro complicaciones ó interacciones con las alteraciones metabolicas propias del diabetico. v.g. Hipoaldosteronismo hiporeninamico.

Estas dosis minimas efectivas y el estadio de ND en las que las administramos nos permite sugerir el uso profilactico de los mismos en pacientes con DMNID que se les detecte MA. Además al disminuir la dosis empleada disminuye tambien el costo comercial de los mismos, por lo que facilita su uso entre las poblaciones economicamente mas debiles.

Probablemente los pacientes que más se beneficien de este esquema "profilaxico" sean aquellos que tengan factores de riesgo para desarrollar ND.

Estos ultimos supuestos deben ser avalados por estudios a mas largo plazo, principalmente planeados entre poblaciones de Diabeticos II con factores de riesgo comparandolos con pacientes igualmente tipo II pero sin factores de riesgo, y el seguimiento debe ser por el tiempo necesario para determinar la efectividad.

#### CONCLUSIONES

1)- Captopril a dosis minimas de 12.5mg/día conserva su capacidad de nefroprotección, siendo eficaz en disminuir la cantidad de MA en pacientes con DMNID sin HAS.

2)- El efecto benefico se establece dentro de los primeros tres meses del uso del farmaco.

3)- Esta disminuci3n temprana en el Grado de MA se logra independientemente de cambios en la TA. Glucemias 6 ingesta de proteinas en la dieta.

4)- La disminuci3n en la MA esta dado por cambios en la presi3n intraglomerular al modificar las resistencias de la arteriola eferente.

5)- El efecto benefico en la disminuci3n de MA se mantiene al menos durante los 16 meses de observaci3n de este trabajo por lo que potencialmente puede modificar la evoluci3n de la ND, principalmente al disminuir el tiempo de deterioro de la tasa de filtrado Glomerular.

6)- Se requieren realizar m3s estudios a largo plazo en pacientes con DMNID en fases tempranas de ND para evaluar el potencial efecto profilaxico de estos farmacos, principalmente entre aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar ND.

7)- Al disminuir las dosis del farmaco disminuye de forma similar el valor comercial por lo que mejora la relaci3n costo-beneficio.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 1: RESULTADOS POR PACIENTE.

GRUPO A: CAPTOPRIL

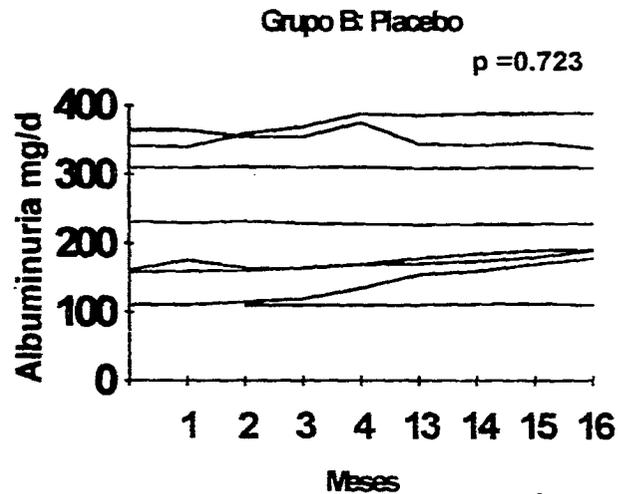
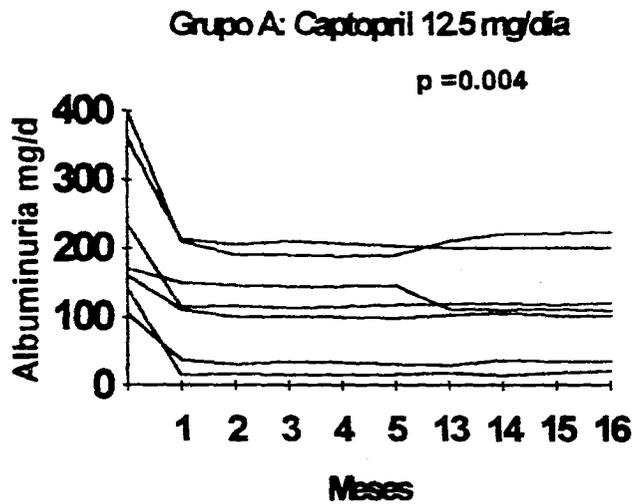
MICROALBUMINURIA: MG/DIA

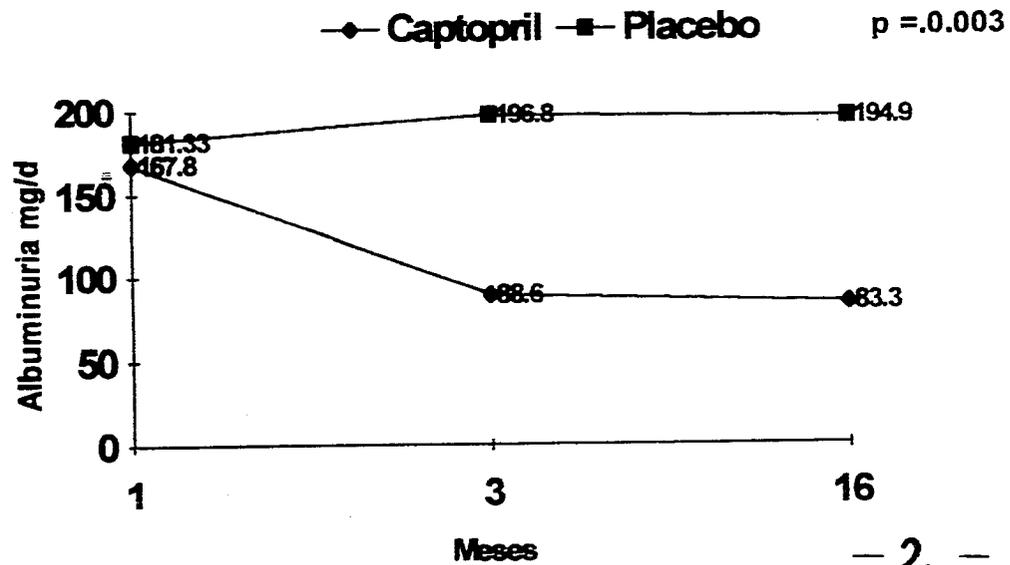
DEPURACION DE  
CREATININA: ML/MIN.

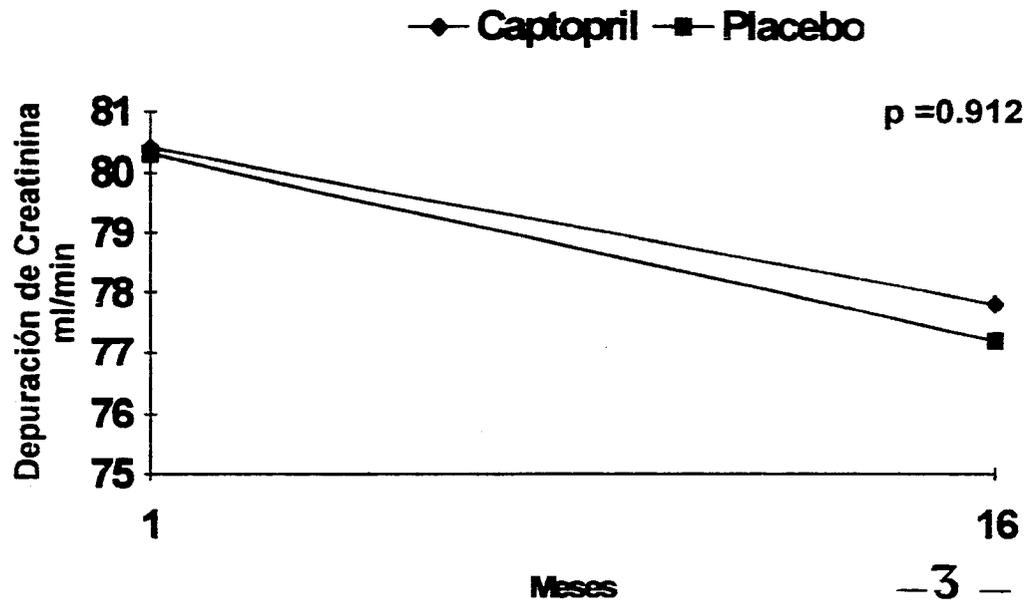
BASAL	1-3 M.	13-16 M.	BASAL	13-16 M
1) 400	190	223	89	90
2) 360	213	200	88	80
3) 306	90	90	84	85
4) 263	161	110	98	95
5) 234	113	120	57	57
6) 236	83	83	138	130
7) 220	198	200	72	71
8) 170	150	110	51	55
9) 178	118	56	58	60
10) 160	100	100	60	58
11) 150	30	30	60	61
12) 143	72	62	87	80
13) 143	15	20	85	82
14) 120	68	70	85	81
15) 105	30	50	93	90
16) 75	30	35	67	63
17) 69	18	20	98	91
18) 68	41	48	70	66
19) 52	10	13	88	81
20) 40	30	30	73	71
21) 35	3	10	89	90

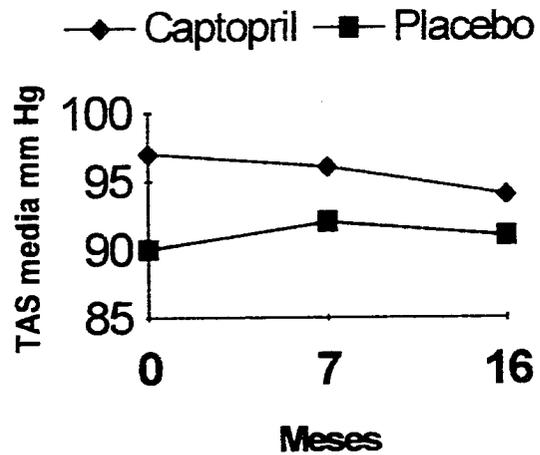
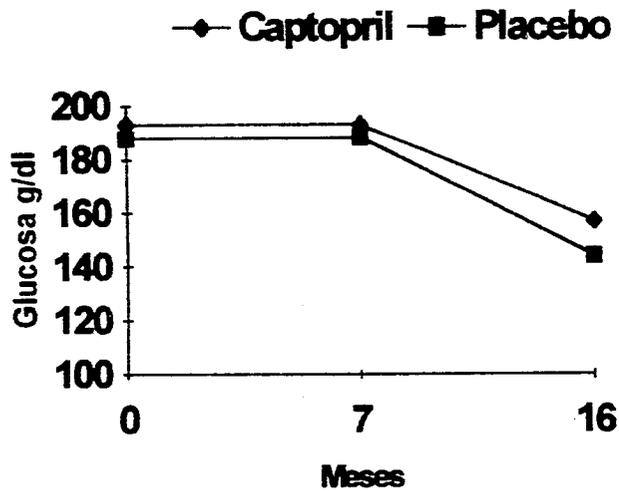
GRUPO B: PLACEBO

BASAL	1-3 M.	13-16 M.	BASAL	13-16 M
1) 342	340	390	88	80
2) 365	365	370	91	86
3) 310	312	310	86	81
4) 281	280	290	83	81
5) 233	230	235	88	81
6) 170	170	189	91	92
7) 161	189	189	75	78
8) 188	181	188	84	84
9) 142	140	144	70	66
10) 135	135	150	68	65
11) 130	130	141	59	53
12) 110	110	121	51	55
13) 70	70	88	75	70
14) 62	63	70	97	95
15) 51	58	69	97	92









#### BIBLIOGRAFIA

- 1 KIMMELSTIEL P. WILSON C., Intercapillary lesion in glomeruli of kidney, American J, Patho, 1936; 12:83.
- 2 WILSON J.L, Root H.F, Narble A. Diabetic nephropathy. A clinical syndrome. N Engl J Med 1951; 245:513-517.
- 3 FABRE J. L.P.FAYER P.G. Fox H.M. Vernet A.T. The kidney in maturity-onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. Kidney Int 1982; 730-738.
- 4 MOGENSEN C.E, CHRISTENSEN C.K, VITTINGHUS E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the state of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32:64-78.
- 5 B.M BRENNER. The Kidney; Philadelphia Saunder; USA, 1986: 3d Edition.
- 6 PARVING H.H, GALL M.A, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients. Kidney Int 1990;37:243-250(a).
- 7 R. WADHERR, C. ILKENHANS, E RITZ. How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II? Clinical Nephrology 1992; 37: 271-273.
- 8 R. ROMERO, I. SALINAS, M BORRAS, et al. Hipertension Arterial y Nefropatia en la Diabetes Mellitus: Fisiopatología, prevención y Tratamiento. Hipertension 1994;XIV:35-46.
- 9 RICARDO CORREA ROTER. Nefropatia Diabética: prevención y tratamiento. Rev. Endocrin. y Nutrición 1994;2:136-142.
- 10 UNITED STATES DATA SYSTEM. Incidence and causes of treated ESRD. Am J Kid Dis 1991;18:30-37.
- 11 DAVIS CONFERENCE: R.H.NOTH, A.S.KROLEWSKI, G.A.KAYSEN, T.W.MEYER, M.SCHAMBELAN. Diabetic Nephropathy: Hemodynamic Basis and Implications for Disease Management. Ann Intern Med 1989;110:795-813.
- 12 Kroleswki A.S. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1988;318:140-145.
- 13 MANGILI R, et al. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. N Engl J Med 1988;328:146-150.

- 14 H.KEEN. Editorial: Insulin Resistance and the prevention of diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331:1226-1227.
- 15 HALES C.N, BARKER D.J, Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992;35:595-601.
- 16 GARCIA G.E. Fisiopatología de la Nefropatía Diabética. Rev. Endocrinol y Nutrición 1993; 1:69-77.
- 17 HOSTTETER T:H, TROOY J.L, BRENNER B. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. Kidney Int.1981;19:410-415.
- 18 T.H.HOSTETTER, H.G.RENNKE, B.M.BRENNER. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other Glomerulopathies. The American J of Med 1982;72:375-380
- 19 ZAST R, BRENNER B.M. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am J Med 1986;80:443-451.
- 20 N.K.HOLLENBERG, L. RAIJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection: An assessment of implications for therapy. Arch Intern Med 1993;153:2426-2435.
- 21 WOLF G, NIELSON E.G. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. Am J Physiol 1990;259:F768-F777.
- 22 Trevisan R. et al. Clustering of renal, cardiovascular and metabolic risk factor in hypertensive insulin dependent diabetic with high sodium-litium countertransport. Kidney Int 1992;41:855-861.
- 23 WALKER J.D. Glomerular structure in type I (Insulino dependent) diabetic patients with normo- and microalbuminuria. Kidney Int 1992; 41:741-748.
- 24 J.H.GURWITZ, R.L.BOHN, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. Ann Intern Med 1992;118:273-278.
- 25 B. L. KASISKE, R.S.N.KALIL, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with Diabetes: A Meta-Regression Analysis. Ann Intern Med 1993;118:129-138.
- 26 R.R.TOWNSEND, B. HOLLAND. Combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. Arch Intern Med 1990;271:275-279.
- 27 J.H.LARAGH. The modern evaluation and treatment of

- hypertension: The causal role of the Kidneys. J. Urology 1992;147:1469-1477.
- 28 BELL L, MADRI J.A. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth muscle cells migration. Am J Pathol 1990;137:7-12.
- 29 BERCK B.C. et al. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured smooth vascular cells. Hypertension 1989;13:305-314.
- 30 MORGENSEN C.E, CHRISTENSEN C.K, VITTINGHUS E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Eng J Med 1984;310:356-360.
- 31 BENNETT P.H, et al. Microalbuminuria and diabetes, a critique assesment of urinary excretion and its role in screening for diabetic nephropathy. Am J Kid Dis 1989;13;29-34.
- 32 E.RITZ, D.FLISER, H KELLER, et al. Are newer antihypertensive agents really more effective than traditional drugs in progressive renal disease? Am J Kid Dis 1991;XVII, Suppl:76-80.
- 33 FELDT-RASMUSSEN B, et al. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin dependent diabetes. Lancet 1986; 2: 1300-1304.
- 34 D.M.NATHAN. Long-term complications of diabetes mellitus N Eng J Med 1993;328:1676-1686.
- 35 THE KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and microalbuminuria: a preliminary multicenter trial. N Eng J Med 1984;311:365-372.
- 36 THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.
- 37 J.B.KOSTIS. ACE Inhibitor treatment of Hypertension. C V R & R July 1992
- 38 P.E.JONG, J.E HEEG, et al. Angiotensin-I converting enzyme inhibition: clinical effects in chronic renal disease. Am J Kid Dis 1991; XVII, Suppl 1: 85-88.
- 39 A.STELLA, G.BUCCIANTI. Converting Enzyme Inhibitors: Structural and Hemodynamic effects on failing kidney. Am J Kid Dis; Bis Reference: 81-84.

- 40 KEANE W.F, ANDERSON S, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Int Med* 1989; 111:503-516.
- 41 PARVING H.H, ANDERSEN A.R, SMIDT U.M. Effect of antihypertensive treatment of kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987;294:1443-1447.
- 42 HARRINGTON J.T. Chronic ambulatori peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1982;306:670.
- 43 M.P.STERN, CLICERIO GONZALES,B.D.MITCHELL, E.VILLALPANDO, et al. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992;41:484-492.
- 44 SEQUIST E, et al. Familiar clustering of diabetic kidney disease *N Eng J Med* 1988;127:135-42.
- 45 PUGH J.A, ZAPATA W, et al. Excess incidence of treatment of end stage renal disease in Mexican-American. *Ann Epidemiol* 1988;127:135-140.
- 46 C.G.VILLALPANDO,M.P.STERN,B.A.PEREZ,S.M.DIAZ. The level of Metabolic Control in Low Income Mexico City Diabetes. The Mexico City Diabetes Study. *Arch Medical Research* 1994;25:387-392.
- 47 E.G.VILLALPANDO, C.GONZALES VILLAPANDO,B.A.PEREZ,M.P.STERN. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and Clinical Characteristics. *Arch Med. Research* 1994;25:355-360.
- 48 S.M.HAFFNER, C.GONZALEZ V,R.A.VALDEZ,L.MYKKANEN,et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *En prensa*.
- 49 MOGENSEN C.E. Microalbuminuria as a predictor of of clinical diabetic nephropaty. *Kidney Int* 1987;31:673-689.
- 50 G.JERUMS, M.E.COOPER, et al. Spectrum of proteinuria in Type I and Type II Diabetes. *Diab Care* 1987;10:419-427.
- 51 J.GARY ABUELO. Proteinuria: Diagnostic Principles and Procedures. *Ann Inter Med* 1983;98:186-191.
- 52 VALVO E, et al. Captopril in patient with type II diabetes and renal insufficiency: sistemic and renal hemodynamic alterations. *Am J Med* 1988;85:344-348.
- 53 JONG P.E, HEEG J.E. Angiotensin-1 converting enzyme inhibition clinical effect in cronic renal disease. *Am J Kid Dis* 1991;17:81-88.

- 54 MARRE M, CHATELLIER G, et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. Br Med J 1988; 297: 1092-95.
- 55 MARRE M, LEBLANC M, SUAREZ L, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic subjects with persistent microalbuminuria. BR MED J 1987;294:1484-1488.
- 56 T.B.WIEGMANN, K.G.HERRON, A.M.CHONKO, et al. Effect of angiotensin-Converting enzyme inhibition on renal function and albuminuria in normotensive Tipe I Patients. Diabetes 1992;41:62-67.
- 57 S.H.ABU-ROMEH, M.K.NAWAZ, et al. Short-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in incipient diabetic nephropathy. Clinic Nephrol 1988;31:18-21.
- 58 LEWIS E.J, HUNSICKER L.G. et al. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-1462.
- 59 G.VIBERTI, C.E.MOGENSEN, L.G.GROOP, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulindependent diabetes mellitus an microalbuminuria. JAMA 1994;271:275-279.
- 60 H.HENRIK PARVING, E.HOMMEL,U.M.SMIDT. Protection of Kidney Function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diebetics with nephropathy. Br Med J 1988:297:467-470.
- 61 PIETER M, MURRAY E, Angiotensin-converting enzyme inhibitor and progression of non-diabetic chronic renal disease. Arch Intern Med 1993;153:1749-62.
- 62 H.HENRIK PARVING, E.HOMMEL, et al. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by Captopril in insulin dependent diabetes with nephropathy. Br Med J 1986; 293:467-470.
- 63 TAGUMA Y, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetic. N Eng J Med 1985;31:18-21.