



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

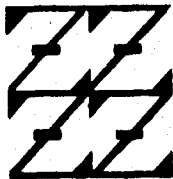
49
Lij

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Determinación Comparativa de Creatinina y de Acido Urico en Pacientes Diabéticos Nefropáticos Manejados con Hipoglucemiantes Orales y Pacientes Diabéticos Nefropáticos Manejados con Insulina

**LICENCIATURA QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
MARIA DE LOS ANGELES PINTADO ESCAMILLA**

**UNAM
FES
ZARAGOZA**



**LO HUMANO EJE
DE NUESTRA REFLEXION**

**Asesores: Q.B.P. Joel Saucedo Constantino
Dr. Juan Sergio Rivera Escamilla**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**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.

A MIS PADRES:

Justo y Manganita
Por la vida y cariño recibidos,
porque gracias a sus consejos y
gran ayuda tanto económica como
moral, he logrado cumplir satis-
factoriamente uno de mis objeti-
vos que me había trazado en la
vida, por esto estaré eternamen-
te agradecida.

A MIS HERMANOS:

Justo Enrique, Eduardo y Ricardo
Porque espero haber sido y seguir
siendo un ejemplo digno de uste-
des y por ser parte mi familia.

A LA MEMORIA DE MIS ABUELITOS:

Angela y Mario, Manganita y Salvador
Con todo mi cariño y respeto, que
espiritualmente siempre me acompañen.

**A MEXICO, LA UNAM Y EN PARTICULAR A
LA FES ZARAGOZA:**

Por haberme abierto las puertas y mi
reconocimiento por la labor que rea-
lizan en la formación de profesiona-
les que son el futuro del país, con
gratitud imperecedera.

**CON ADMIRACION Y RESPETO A MI MAESTRO
Y ASESOR:**

Q.B.P. Joel Saucedo Constantino
Por sus consejos y apoyo que me brindó
incondicionalmente para la elaboración
de esta tesis.

A MIS AMIGAS:

Guadalupe, Elizabeth y Ma. Elena
Con cariño y agradeciéndoles su amistad
desinteresada.

**AL PERSONAL DEL LABORATORIO CLINICO DE
LA UNF No. 75 :**

En especial a la sección de Química Cli-
nica y a las recepcionistas, ya que gra-
cias a su apoyo no hubiera avanzado en -
la realización de esta tesis.

SINCERAMENTE
María de los Angeles

I N D I C E

	PAGINA
CAPITULO I. RESUMEN	1
CAPITULO II. INTRODUCCION	2
CAPITULO III. MARCO TEORICO	3
3.1 DIABETES MELLITUS	3
3.1.1 Generalidades	3
3.1.2 Clasificación	4
3.1.3 Características diabetes tipo I y diabetes tipo II	7
3.1.4 Manifestaciones clínicas	10
3.1.5 Diagnóstico	10
3.1.6 Tratamiento	11
3.2 EL RIÑON	23
3.2.1 Fisiología renal	23
3.2.2 Anatomía del riñón	23
3.3 NEFROPATIA DIABETICA	29
3.3.1 Definición etimológica y clasificación nefropatías	29
3.3.2 Definición nefropatía diabética	29
3.3.3 Anatomía patológica	29
3.3.4 Patología	34
3.3.5 Curso clínico de la nefropatía diabética	35
3.3.6 Tratamiento	35
3.4 CREATININA	37
3.4.1 Metabolismo	37
3.4.2 Variabilidad fisiológica	37
3.5 ACIDO URICO	42
3.5.1 Metabolismo	42
3.5.2 Variabilidad fisiológica	42
3.6 EFECTO DE LA INSULINA E HIPOGLUCEMIANTES ORALES SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE CREATININA Y ACIDO URICO	47
CAPITULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
CAPITULO V. OBJETIVOS	49
CAPITULO VI. HIPOTESIS DE TRABAJO	50
CAPITULO VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACION	51
CAPITULO VIII. DISEÑO ESTADISTICO	52

	PAGINA
CAPITULO IX. METODOLOGIA	53
CAPITULO X. RESULTADOS	57
CUADRO 10.1	57
CUADRO 10.2	58
CUADRO 10.3	59
CUADRO 10.4	60
CUADRO 10.5	61
CUADRO 10.6	62
CAPITULO XI. DISCUSION DE RESULTADOS	63
CAPITULO XII. CONCLUSIONES	71
CAPITULO XIII. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES	72
ANEXO I. FORMULAS ESTADISTICAS	73
ANEXO II. ENCUESTA	74
ANEXO III. FUNDAMENTOS DEL METODO DE JAFFE PARA LA DETERMINACION DE CREATININA	75
ANEXO IV. FUNDAMENTOS DEL METODO DE URICASA PARA LA DETERMINACION DE ACIDO URICO	76
APENDICE I. PREPARACION REACTIVOS PARA CONTROL DE CALIDAD	77
APENDICE II. PREPARACION REACTIVOS CREATININA Y ACIDO URICO	78
B I B L I O G R A F I A	79

* C A P I T U L O I *

RESUMEN

Las enfermedades crónico degenerativas como la diabetes mellitus, usualmente surgen de interacciones entre varios factores. --- Cuando la suma de estos factores excede a la resistencia natural y poder de recuperación del tejido blanco, la enfermedad se manifiesta. La nefropatía diabética es una importante secuela de la diabetes cuando no es atendida debidamente. La insuficiencia renal es una carga muy pesada para los pacientes cuyo tratamiento es muy difícil y muy caro, por lo que el paciente tiene que ser atendido en un segundo o tercer nivel de atención.

Para la realización de esta investigación se capturaron pacientes diabéticos nefropáticos derechohabientes a la UMF No. 75 del IMSS tratados con insulina y con hipoglucemiantes orales, a los que se les determinó tanto la creatinina como el ácido úrico séricos.

Se capturaron 30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con insulina humana (edad 45-75 años), de ambos sexos y 30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con tolbutamida o glibenclamida (edad 50-78 años), también de ambos sexos.

En el caso de los pacientes insulino dependientes a los que se les determinó creatinina, mostraron una media aritmética menor que la obtenida de pacientes no insulino dependientes y al aplicarles la prueba de la t de Student se encontró que sí había una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.01$.

Al comparar la media aritmética obtenida de los valores séricos de ácido úrico de los pacientes insulino dependientes también se observó que era menor que la obtenida de los pacientes no insulino dependientes y que también había una diferencia estadísticamente significativa con un $p < 0.01$.

En base a estos resultados concluimos que a pesar de que existe una diferencia estadísticamente significativa, no se pudo establecer que exista una asociación del tratamiento tanto con insulina como con hipoglucemiantes orales con respecto a los niveles de creatinina y ácido úrico séricos, ya que no se demostró experimentalmente que exista dicha asociación, al no encontrar elevación sérica de dichos metabolitos.

• C A P I T U L O I I •

I N T R O D U C C I O N

El laboratorio clínico desempeña un papel importante en el diagnóstico y la evaluación de todas las enfermedades renales. Las pruebas clínicas de laboratorio permiten a veces detectar la presencia de anomalías de la función renal mucho tiempo antes del desarrollo de los síntomas de la enfermedad, lo que posibilita una investigación con el objeto de descubrir las causas de dichas anomalías. Esto se debe a que los síntomas y signos clínicos podrían ser mínimos o faltar completamente, y además no siempre reflejan la gravedad de la enfermedad o el pronóstico, que aunado a la presencia de la diabetes mellitus hace que siga un curso distinto.

Por lo tanto, el laboratorio debe disponer de una batería de pruebas que puedan dar información acerca de las funciones renales y, de ser posible, de la localización del daño; radicando la importancia de las pruebas funcionales renales en que al dar un diagnóstico lo más temprano y confiable, el médico dará un tratamiento que hará que el paciente salga adelante.

MARCO TEORICO

3.1 DIABETES MELLITUS

3.1.1 GENERALIDADES

La enfermedad metabólica que se presenta con mayor frecuencia y que simultáneamente se considera la más importante, sin duda es la diabetes mellitus. Las numerosas repercusiones sistémicas y su variada morbilidad hace de este padecimiento una enfermedad trascendente que se ha incrementado, ya que cada vez se detectan más casos, debido al aumento del promedio de vida de la población.

La diabetes es directa o indirectamente responsable de un porcentaje que casi llega al 20% de los ingresos al hospital y éstos se deben a:

- * COMPLICACIONES METABOLICAS AGUDAS por ejemplo hipoglucemia, cetoacidosis grave o el afortunadamente menos frecuente, síndrome hiperosmolar no cetótico.
- * COMPLICACIONES INFECCIOSAS AGUDAS predominantemente urinarias y respiratorias las cuales son una de las principales causas de muerte, que a la vez son favorecidas por la alteración inmunológica propia del diabético.
- * COMPLICACIONES CRONICAS las que por desgracia se detectan muchas veces cuando las complicaciones ya están presentes y tienen un largo tiempo de evolución. Estas complicaciones están integradas por la macro y microangiopatía, la neuropatía periférica y autonómica, sobresaliendo por su frecuencia y gravedad la nefropatía diabética.
- * También es responsable de importantes repercusiones oftálmicas como catarata, retinopatía y ceguera, pero sobre todo, esta enfermedad tiene un papel protagónico en la formación de ateromatosis coronaria y cerebral. (1)

La diabetes mellitus es un estado de hiperglucemia crónica, producida por numerosos factores ambientales y genéticos que generalmente actúan juntos. El principal regulador de la concentración de glucosa en la sangre es la insulina, hormona que sintetizan y secretan las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La hiperglucemia y otros trastornos bioquímicos pueden deberse a -

la falta de producción de insulina o a factores de contrarregulación que se oponen a su acción. Este desequilibrio origina anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. (2)

Según se señala en los reportes de la Dirección General de -- Epidemiología, el número de nuevos casos de diabetes mellitus ha variado de 18.4 por 100,000 habitantes en 1978 a 155.6 en 1990. (3)

Por otro lado, en la reciente Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas dada a conocer en 1993 se indica que el 6.7% de la población mexicana entre los 20 y los 69 años de edad padece de diabetes no dependiente de insulina. (4)

3.1.2 CLASIFICACION

La diabetes mellitus podría clasificarse con base a la etiología o a la patogenia. Para que una clasificación sea útil al clínico ha de tomar en cuenta aspectos de diagnóstico y de tratamiento, aspectos epidemiológicos y de investigación. En 1979, el National Diabetes Data Group (NDDG) de los Institutos Nacionales de Salud - en EU, publicó la clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de la intolerancia a la glucosa. (CUADRO 1-1).

En el CUADRO 1-2 se presenta la clasificación que propuso el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980 y que se revisó en 1985. (3)

CUADRO 1-1 Clasificación de diabetes mellitus y otras categorías - relacionadas (Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes, Institutos - Nacionales de Salud, EU, 1979)

CLASES CLINICAS

DIABETES MELLITUS (DM)

Diabetes mellitus dependiente de insulina o tipo I (DMID)

Diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo II (DMNID)

- No obeso
- Obeso

Diabetes asociada con otras situaciones o síndromes

- Enfermedad pancreática
- De etiología hormonal
- Inducido por sustancias químicas o fármacos
- Anormalidades del receptor de insulina
- Síndromes genéticos
- Misceláneas

Diabetes mellitus gestacional (DMG)

ANORMALIDADES DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (ATG)

- No obeso
- Obeso

Asociada con otras situaciones o síndromes (misma subdivisión de la DM asociada con otras situaciones o síndromes)

CLASES CON RIESGO ESTADÍSTICO *

Anormalidad previa de tolerancia a la glucosa

DM o ATG previas, sin alteración bioquímica presente

Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa. Pacientes con historia familiar de DM, macrosomía, problemas obstétricos, miembros de tribus con prevalencia alta de DM, gemelo idéntico a otro con diabetes, anticuerpos positivos a islotes, obesos.

- * Sujetos con tolerancia a la glucosa normal, pero con riesgo aumentado de desarrollar diabetes.

FUENTE: Islas A, Guinzberg L. 1993

CUADRO 1-2 Clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías relacionadas. Comité de Expertos de la OMS, 1985

A. CLASES CLINICAS

DIABETES MELLITUS (DM)

Diabetes mellitus dependiente de insulina (DMID)

Diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID)

- No obeso
- Obeso

Diabetes mellitus relacionada con malnutrición (DMRM)

Diabetes pancreática fibrocalculosa

Diabetes relacionada con desnutrición con deficiencia proteica

Diabetes asociada con otras situaciones o síndromes

- Enfermedad pancreática
- Enfermedad de etiología hormonal
- Inducida por sustancias químicas o fármacos
- Anormalidades de la molécula de insulina o sus receptores
- Misceláneas

Diabetes mellitus gestacional

ANORMALIDAD DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

- No obeso
- Obeso
- Asociada con otras situaciones o síndromes

B. CLASES CON RIESGO ESTADISTICO *

Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa

Mismo criterio que Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes

Anormalidad potencial de tolerancia a la glucosa

Mismo criterio que Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes

* Sujetos con tolerancia a la glucosa normal, con riesgo aumentado de desarrollar diabetes

FUENTE: Islas A, Guinzberg L. 1993

Estas clasificaciones tienen en común el abandono de terminología previa como diabetes química, limítrofe, subclínica, latente y diabetes asintomática.

En la clasificación NDDG se requieren datos de laboratorio -- que confirmen características genéticas e inmunológicas para poder emplear el término de diabetes tipo I y que, además incluyan la medición de anticuerpos contra islotes, que no pueden demostrarse en 10 a 15% de los casos con diabetes mellitus dependiente de insulina. Exige además la determinación de haplotipos y otros que solo se encuentran disponibles en centros de investigación y por tanto fuera del alcance de laboratorios de rutina convencionales. El Comité de Expertos de la OMS prefiere el término de diabetes mellitus dependiente de insulina y no el de diabetes tipo I.

En relación con la diabetes mellitus tipo II, ya que no existe una definición realmente adecuada, se prefiere la denominación de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

La diabetes mellitus se subdivide en cuatro grupos diferentes; la tipo I y la tipo II son las formas clínicas más frecuentes en el mundo occidental, mientras que la relacionada con desnutrición (tercer grupo) es la forma clínica predominante en parte de África, Asia y Caribe. El cuarto grupo comprende otras entidades que, en contraste con la diabetes primaria o esencial, es secundaria o asociada a ciertos síndromes genéticos raros. (3)

3.1.3 CARACTERÍSTICAS DIABETES TIPO I Y DIABETES TIPO II.

Siendo la diabetes mellitus tipo I o insulino dependiente y la diabetes tipo II o no insulino dependiente las dos formas más comunes y las más importantes, es imprescindible conocer las características principales de estos dos tipos de diabetes.

La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) se caracteriza porque casi no hay transporte de insulina del páncreas al hígado, pues hay muy pocas células beta, y si es que las hay, producen insulina, pero que es inadecuada al hígado por lo que se hacen esenciales las inyecciones de insulina exógena. La edad en la que se presenta generalmente es antes de los 40 años. Están más predispuestos a padecer cetoacidosis, hipoglucemia y coma hiperglucémico no cetótico hiperosmolar, por lo que la enfermedad es más grave e irregular que la de los pacientes afectados a la diabetes no insulino dependiente.

Los pacientes que padecen diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) el comienzo se da por lo general de 40 años de edad en adelante; en la DMNID las células beta de los islotes de Langerhans permanecen intactas, el problema no es una deficiencia de dicha hormona, sino que se da por la incapacidad de responder a la insulina por parte de las células que la necesitan. Esto se conoce como resistencia a la insulina (RI). En otros diabéticos no insulino-dependientes, las células beta producen cantidades suficientes de insulina y la almacenan, pero no pueden liberarla.

Esta demostrado que la herencia desempeña un papel importante en esta forma de diabetes mellitus y colaboran con ella factores como la obesidad y la dieta. (5)

En el CUADRO 1-3 se muestran las características más importantes tanto de la diabetes tipo I y de la diabetes tipo II. (6)

CUADRO 1-3

CARACTERISTICAS	TIPO I	TIPO II
Nombre anterior	-Diabetes juvenil -Diabetes lábil	-Diabetes adulto -Diabetes estable
Edad de inicio	-Menos de 40 años	-Más de 40 años
Forma de inicio	-Brusca	-Progresiva
% de pacientes diab.	-10 %	-90 %
Incidencia obesidad	-Generalmente ausente	-Presente en 80% de los pacientes
Cambios fisiológicos	-Destrucción células beta -Inadecuada secreción insulina -Células beta incapaces de secretar o liberar insulina -Molécula de insulina anormal -Destrucción de la insulina antes de alcanzar las células -Unión de la insulina en el suero	-Déficit de receptores de insulina -Receptores alterados -Anticuerpos anti-receptor -Defectos intracelulares que impiden la utilización celular de glucosa -Alteración de la liberación de glucosa -Alteración de la liberación de insulina
Incidencia cetoacidosis	-Bastante probable	-Poco probable
Producción endógena de insulina	-Ausente	-Presente

FUENTE: Pacheco M, Fuentes L. 1983

3.1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

En los pacientes diabéticos, las alteraciones causan depleción de los depósitos energéticos celulares y la subsiguiente inactivación celular. A consecuencia de la depleción de proteínas y grasas, se estimula el apetito del paciente (polifagia), así, el organismo intenta obtener los nutrientes necesarios para invertir el efecto catabólico.

Al aumentar el nivel de glucosa, también aumenta la presión osmótica plasmática y en consecuencia, hay pérdida de agua del interior de las células. Cuando se sobrepasa el dintel renal para la glucosa aparece glucosuria; posteriormente, dado que la glucosa --arrastra agua, se presenta también poliuria. La sed también aumenta (polidipsia: es un mecanismo de compensación para restablecer la pérdida de líquido por los riñones y las células). Puede ser necesario reponer los fluidos para evitar la deshidratación del paciente.

Por supuesto, la hiperglicemia es la característica clínica más importante de la diabetes, sin embargo; mucho antes de que aparezca este signo que confirma el diagnóstico de la diabetes, pueden observarse otros signos.

Con frecuencia la piel se ve afectada por signos tempranos, como manchas en la espinilla, infecciones recurrentes o infecciones por hongos recalcitrantes. (7)

Antes de que la diabetes se manifieste, pueden desarrollarse varias complicaciones de la diabetes. Estos signos de alarma tempranos incluyen cambios oculares, disfunción renal, entumecimiento y hormigueo en los pies o en las piernas, enfermedad vascular, engrosamiento de las arterias y enfermedades recurrentes de vías urinarias; siendo en la mayoría de los casos, el origen de la consulta inicial con el médico. (8)

3.1.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de diabetes mellitus en un paciente con manifestaciones de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, con o sin repercusión en retina, nervios y/o riñón, en la mayoría de los casos no presenta mayor dificultad.

Pero hay que considerar en primer lugar una historia clínica adecuada, en donde se consideren los factores de riesgo más comu-

nes como lo son antecedentes familiares y obesidad.

En segundo lugar se encuentran los exámenes realizados por el laboratorio clínico para confirmar la intolerancia a los carbohidratos. Dentro de estos se cuenta con:

- A. Glucemia en ayuno
- B. Curva de tolerancia a la glucosa
- C. Glucemia posprandial
- D. Valoración de glucosa en orina

Que resultan de gran ayuda para el diagnóstico y así poder comenzar con el tratamiento de una forma eficaz y temprana. (6)

3.1.6 TRATAMIENTO

Ya que al paciente se le ha diagnosticado que padece diabetes mellitus ya sea de tipo I o de tipo II, hay que aplicar la terapia adecuada que muchas veces no solo con un régimen dietético se llega a la efectividad deseada.

La terapia en ambos tipos de diabetes se basa en la suposición de que los procesos degenerativos de la diabetes prolongada están causados, directa o indirectamente, por la hiperglucemia. Si bien se espera que la corrección de las anomalías metabólicas y hormonales de la diabetes eviten el desarrollo de complicaciones, esto no está claramente establecido. Sin embargo, los beneficios del control glucémico incluye un retorno a los niveles sanguíneos normales de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol, lactato y piruvato. La concentración de glucagón plasmático también se normaliza y la mayoría de los pacientes presentan una mayor sensación de bienestar. (9)

Para los pacientes que cursan con diabetes tipo I la insulina exógena es la más apropiada para llevar la corrección de las anomalías metabólicas debido a que no producen la cantidad de insulina suficiente; pero también los pacientes con diabetes tipo II pueden llegar a requerir de la dosificación de insulina exógena cuando con los hipoglucemiantes orales no logran el control metabólico adecuado que en periodo de estrés o enfermedad presentan una falla en su acción hipoglucemiante.

La insulina prescrita en forma exógena debe aplicarse por medio de inyecciones subcutáneas diariamente y de por vida en los diabéticos tipo I, y el régimen debe adecuarse a las necesidades

de cada paciente e individualizarse con base a la determinación de la glucemia, la actividad física y etapa de la vida. También han de tenerse en cuenta las interrecurrencias como las infecciones, que aumentan los requerimientos de insulina, o las diferentes etapas del embarazo en la paciente diabética, o la presencia de las complicaciones tardías de la enfermedad. Por otro lado, la insulina debe adecuarse en cuanto a las tomas y cantidades de alimentos, y de acuerdo con el tiempo de aplicación y formas de acción de los diferentes preparados. (10)

En abril de 1921 la insulina fue aislada por Frederick G. Banting y Charles H. Best, junto con sus colegas James Macleod y James Collip en la Universidad de Toronto, Canadá. En el año de 1922 se usó por primera vez el extracto activo en el paciente Leonard Thompson de 14 años de edad, diabético dependiente de insulina. Gracias al medicamento el enfermo logró sobrevivir, a pesar de la extrema gravedad de su estado.

La insulina se produjo de manera comercial en 1923 y, a partir de allí, se logró su cristalización en 1926, que incrementa la pureza de la insulina regular (soluble). En 1930 pudieron hacerse las insulinas modificadas para extender el tiempo de acción, y en los años 60 se perfeccionaron los procedimientos de purificación de proteínas, con lo cual se logra la primera insulina de acción prolongada, la PZI (siglas de Protamine Zinc Insulin), que tiene una combinación amorfa de un exceso de protamina (extraída de testículos de peces), zinc e insulina. En 1946 el Laboratorio Nordisk en Dinamarca, introdujo la insulina de acción intermedia NPH (Neutral Protamine Hagerdon). Por último, en la década de los años 80 se iniciaron los estudios para la formación y síntesis de una nueva insulina, obtenida por recombinación del DNA en células huésped.

A pesar de toda esta revolución tecnológica en el conocimiento de la insulina, también se comprende que la sola aplicación de la hormona no resulta suficiente para controlar la diabetes, y que hay muchos otros factores que estudiar y definir. (11)

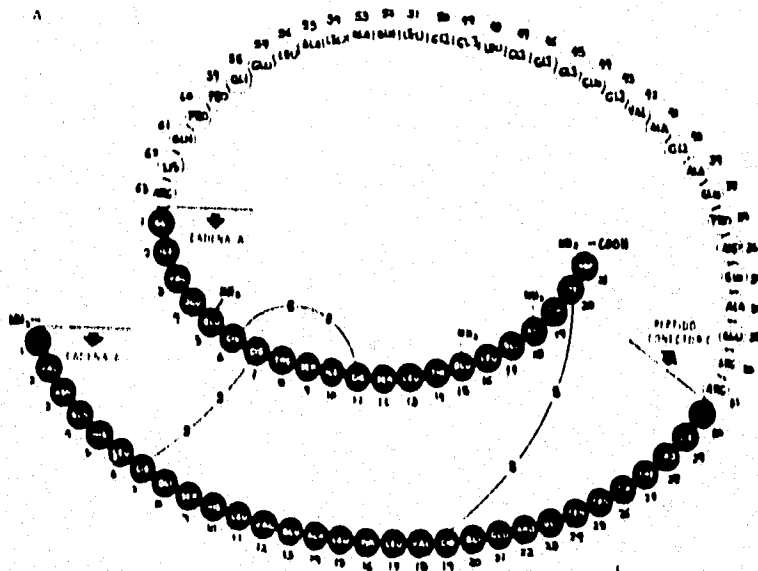
La insulina se forma en las células beta del páncreas. Químicamente es una proteína que se destruye por la pepsina y la quimotripsina, por lo que se inactiva por vía bucal y debe administrarse por vía parenteral. Está constituida por aminoácidos que forman

dos cadenas polipeptídicas, la cadena A o glicilica (posee el aminoácido glicina por un extremo) y la cadena B o fenilalanilica (posee el aminoácido fenilalanina en un extremo) con 21 y 30 aminoácidos respectivamente (FIGURA 1); dicha estructura posee tres puentes disulfuro, dos intermoleculares entre ambas cadenas y uno intramolecular en la cadena A. El peso molecular de la citada estructura es de 6000; las uniones o puentes disulfuro son esenciales, ya que la ruptura de dicho enlace por reducción suprime la actividad de la insulina.

La insulina se sintetiza en la superficie del retículo endoplásmico de las células beta o B de los ribosomas, a partir de los aminoácidos respectivos. Un paso previo importante es la formación de un precursor insulínico, la proinsulina, aislado de insulinomas humanos y células B de rata y que se desdobra por acción de una enzima proteolítica intracelular en insulina y un péptido conector. (FIGURA 1)

La proinsulina se acumula en gránulos del citoplasma de las células beta o B donde tiene lugar la transformación en insulina que se almacena en forma de insulina zinc cristalina que es un hexámero y es liberado a la circulación junto con pequeñas cantidades de proinsulina, que es casi inactiva, pero puede activarse a nivel de los tejidos por proteólisis. Con el microscopio electrónico se observa que durante la secreción de insulina, los gránulos se mueven hacia la membrana plasmática de la célula y luego el contenido granular se libera en el espacio pericapilar y en el líquido extracelular. (12)

FIGURA 1. SECUENCIA DE AMINOACIDOS DE LA PROINSULINA Y DE LA INSULINA HUMANA.



FUENTE: Litter M. 1992

En México se cuenta con varios tipos de insulinas, las cuales se clasifican de acuerdo con el tiempo de duración de su efecto, del inicio de la acción y también de su origen.

Así se tienen insulinas obtenidas del páncreas de la res (bovina), del páncreas del cerdo (porcina) o una combinación de los dos, principalmente. La insulina bovina presenta dos diferencias en relación con la insulina humana en la posición B, alanina, y la valina, de la cadena A. La porcina varía sólo en el aminoácido 30 de la porción terminal de la cadena B, que contiene alanina, en lugar de la treonina humana. Por lo tanto, y por ser la hormona una proteína, tendrá antigenicidad y por ende las formas animales son más antigénicas mientras más diferencias presenten en su estructura con respecto a la insulina humana; así la bovina es más antigénica que la porcina. Esto sucede a pesar de que con la nueva tecnología las insulinas se purifican cada vez más, con métodos de cristalización, filtración en gel y cromatografía, y eliminación de otras proteínas.

En México ya se dispone de la nueva insulina humana, producto de la nueva tecnología de recombinación del ADN dentro de células huésped bacterianas (*E. coli*), que sintetizan en vivo las cadenas A y B de la insulina humana. El plan de síntesis implica, ya sea la transcripción inversa del ARN mensajero que codifica la proinsulina, para así obtener el ADNc (ADN de "copia") de ésta, o síntesis química de los fragmentos de ADN que codifican las cadenas A y B de la insulina. Para poder introducir el ADN extraño y el de la misma bacteria se utilizan a manera de vectores bacteriofagos o plásmidos; éstos transcriben su propio gen y el que se introdujo. La insulina resulta idéntica a la humana y libre de contaminantes bacterianos y de otras hormonas.

Se encuentra en el mercado otra insulina humana semisintética que se obtiene por la transpeptidización enzimática de insulina de puerco. Se reemplaza en la posición 30 de la cadena B el aminoácido alanina por treonina de la humana, con lo cual queda una estructura igual a la humana (no disponible en México).

Sin embargo, todas las insulinas que se obtienen de páncreas animales dependen de la disponibilidad de éstos, y hoy por el incremento importante de los diabéticos en el mundo (se estima que alrededor de 20 millones de personas requieren insulina), las nue-

vas técnicas de síntesis de insulina por recombinación de ADN parecen una salida más efectiva para continuar con la producción de insulina, aunque requiere métodos muy costosos, y la inversión no se recuperará en años, según las demandas del producto. (13)

En el CUADRO 1-4 se encuentran las diferencias del tiempo de acción de los distintos tipos de insulina, a saber: a) insulinas de acción corta: insulina zinc cristalina (corriente), insulina zinc amorfa (semilenta); b) insulina de acción intermedia: insulina isófana (NPH), insulina zinc (lenta); c) insulinas de acción prolongada: insulina zinc protamina, insulina zinc cristalizada (ultralenta). (12)

CUADRO 1-4. VELOCIDAD Y DURACION DE ACCION DE LOS DISTINTOS TIPOS DE INSULINA.

CLASE DE INSULINA	TIPO DE INSULINA	TIEMPO DE ACCION INICIAL	TIEMPO DE ACCION MAXIMO	DURACION DE ACCION (HORAS)
Acción corta	Insulina zinc cristalina (corriente)	1/2 a 1	2 a 4	6 a 8
	Insulina zinc amorfa (semilenta)	1 a 3	4 a 6	12 a 16
Acción intermedia	Insulina isófana (NPH)	1 a 3	8 a 12	18 a 24
	Insulina zinc (lenta)	1 a 3	8 a 12	18 a 24
Acción prolongada	Insulina zinc protamina	4 a 7	12 a 24	24 a 36
	Insulina zinc cristalizada (ultralenta)	2 a 6	12 a 24	36 a 48

FUENTE: Litter M. 1992

Cuando la insulina se inyecta en una persona normal o diabética induce alteraciones severas en la química de la sangre: 1) reducción de la glucosa sanguínea; 2) aumento de piruvato y lactato; 3) disminución del fosfato inorgánico, y 4) disminución del potasio. En los diabéticos la insulina también disminuye las concentraciones de aminoácidos libres en la circulación promoviendo su captación e incorporación en proteínas. El efecto de la glucosa sanguínea puede ser explicado por la mayor captación de glucosa por los tejidos, por ejemplo, el músculo y la grasa. La insulina también inhibe la glucogenólisis en el hígado. Las alteraciones en las concentraciones de piruvato y lactato generalmente son atribuidas a una mayor utilización de la glucosa. A medida que se produce más glucosa-6-fosfato, se acumula mayor cantidad de productos meta

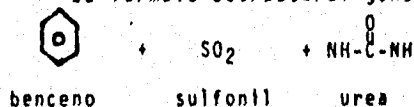
bólicos. La declinación de la concentración de fosfato se atribuye a una mayor fosforilación de la glucosa. Una disminución de la concentración de potasio plasmático acompaña el depósito de glucógeno en el hígado, pero los mecanismos no han sido explicados. (10)

Existen suficientes razones para aceptar que la hiperglucemia lleva a un círculo vicioso de disminución en la secreción y efectividad de la insulina; éste es un sólido argumento para tratar de normalizar la concentración de glucosa en forma temprana. La secuencia de estos hechos dan una estrategia para la terapéutica. El manejo inicial consistirá en restricción calórica y ejercicio regular; si con estas medidas no se logra un control adecuado en un promedio de 6 a 8 semanas, se indica el tratamiento farmacológico con hipoglucemiante oral (HGO). (14)

Los HGO se dividen en dos grandes grupos: las sulfonilureas y las biguanidas.

El uso clínico de las sulfonilureas se inició a mediados de los años cincuenta; 10 años después existían cuatro compuestos que se conocen como de primera generación (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida). En los últimos años aparecieron medicamentos de esta familia mucho más potentes que se conocen como de segunda generación (glibenclamida, glicazida y glipizida). (15)

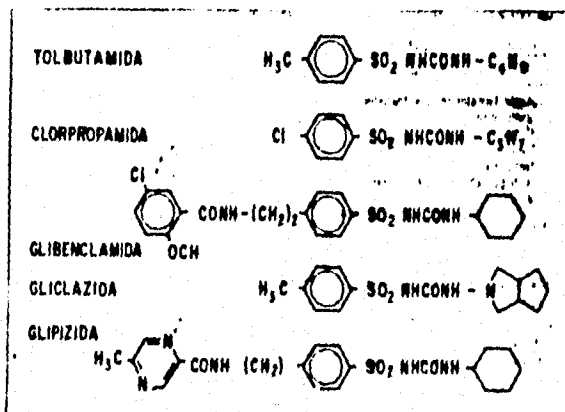
La fórmula estructural general de las sulfonilureas es:



Pero hay muchas variaciones sobre esta estructura básica. Con la introducción de un grupo acil-amino-alquilo en la posición 4 del anillo benzénico se sintetizaron preparados mucho más potentes (2a generación). (12)

El grupo $\text{R}_1-\text{SO}_2\text{NHCONH}-\text{R}_2$ es una estructura común en todas las sulfonilureas. En la FIGURA 2 se muestran las fórmulas de las principales sulfonilureas de primera y segunda generación. (3)

FIGURA 2. FORMULAS DE SULFONILUREAS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION.



FUENTE: Islas A, Guinzberg L. 1993

Como la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas depende de la existencia de células beta funcionantes, no son efectivos tras la pancreatoma ni en la DMID completamente establecida. Entre las acciones de las sulfonilureas se encuentran las siguientes:

La administración aguda de estos compuestos estimula la liberación de insulina que está correlacionada con la degranulación de las células beta. Como un efecto crónico aumentan la sensibilidad de los receptores de membrana a la insulina. Inhiben la producción hepática de glucosa al disminuir la gluconeogénesis y cetogénesis e incrementar la glucólisis y la fructosa 2,6 difosfato. En músculo estimulan el transporte de aminoácidos. Ejercen acción mimética sobre otras hormonas gastrointestinales de efectos similares a la insulina. (16)

Los HGO de segunda generación tienen un efecto hipoglucemiante 25 a 100 veces mayor que los de primera generación; sin embargo, se parecen mucho en cuanto a la efectividad para disminuir los niveles de glucosa.

Se absorben bien por el tracto gastrointestinal y alcanzan un nivel plasmático adecuado al cabo de 2 a 4 h. Se unen en forma extensa a las proteínas plasmáticas y un buen número de medicamentos

los pueden desplazar (CUADRO 1-5), algunos de los cuales trastor--
nan el metabolismo de la glucosa. (17)

CUADRO 1-5 Interacción de algunos fármacos con sulfonilureas.

LA INCREMENTAN:	LA DISMINUYEN:
Antiinflamatorios no esteroideos	Diuréticos
Sulfonamidas	Esteroides
Cloranfenicol	Barbitúricos
Dicumarol	Rifampicina
Bloqueadores beta	Difenilhidantoina
Antagonistas H ₂ de histamina	Antagonistas del calcio
Antidepresivos	
Inhibidores de monoaminoxidasa	

FUENTE: Melander A, Thalassinis NC. 1988

En su paso por el hígado generalmente se convierten en com---
puestos inactivos, a excepción de la acetohexamida que se activa.
Los metabolitos se eliminan por orina y heces.

Las sulfonilureas difieren en su vida media, metabolismo, ---
unión a proteínas, metabolitos activos, excreción y efectos secundarios.

La elección de uno u otro fármaco dependerá del caso indivi--
dual y del conocimiento de estas diferencias, ya que todas pueden
ser convincentes, efectivas y seguras si se eligen con criterio; -
en general, se recomienda utilizar el medicamento con el que más -
experiencia se tenga. (18)

La tolbutamida es el HGO de acción más corta, menos potente y
tiene pocos efectos secundarios importantes; se une a proteínas --
plasmáticas en un 98% y se metaboliza en el hígado a hidroxitolbu-
tamida para eliminarse 50% por vía renal. Su acción efectiva es de
6 a 10 h, por lo que debe darse dos o más veces al día. La dosis -
máxima que se recomienda es de 2 g, ya que se considera poco prác-
tica la ingesta de más de cuatro tabletas disponiéndose de otros -
HGO más potentes. En México es el HGO que tiene mayor uso por sus
pocos efectos secundarios y por ser de bajo costo. (3)

La glibenclamida o gliburida contrae unión pequeña con las --
proteínas, la mitad se excreta por las heces, su absorción es len-
ta y en algunos casos inefectiva para controlar la glucemia pospan-
drial. La duración de su acción es de 24 h y puede administrarse -

No intervienen en la secreción de insulina. Disminuyen la absorción intestinal de glucosa y la hiperglucemia posprandial. Disminuyen la gluconeogénesis en todos los tejidos, siempre que exista insulina disponible, al mejorar la captación de glucosa en los órganos dependientes de insulina; parecen promover la lipólisis -- con efectos favorables sobre el metabolismo de triglicéridos, ácidos grasos y glicerol. Aumentan de una a tres veces la sensibilidad y afinidad de los receptores a la insulina y potencializa su acción posreceptor. (16)

Tienen efectos secundarios, en especial gastrointestinales, - que habitualmente son transitorios y pueden minimizarse si se dan junto con los alimentos. Produce una disminución en la absorción - de la vitamina B₁₂; sin embargo, en pocos casos es necesario suspender el tratamiento. La complicación más seria de la terapia con biguanida es la acidosis láctica, mortal en 30% de los casos; ello motivo su retiro en EU. Las biguanidas no causan hipoglucemia, a - menos que se asocien con otros medicamentos. (15)

Entre las contraindicaciones y factores de riesgo de acidosis láctica que se deben considerar cuando se deseen administrar biguanidas están: ayuno, sepsis, enfermedad grave e insuficiencia cardíaca. (16)

En el CUADRO 1-6 se comparan las acciones farmacológicas tanto de insulina como de las sulfonilureas. (14)

CUADRO 1-6. ACCIONES DE LA INSULINA Y LAS SULFONILUREAS

	INSULINA	SULFONILUREAS
ACCION PRINCIPAL	-Aumenta la entrada de glucosa en la célula	-Aumenta la secreción de insulina
EFFECTOS SUBSIDIARIOS: -SECRECIÓN DE INSULINA	-Disminuida	-Aumentada
-CAPTACION DE GLUCOSA POR LOS TEJIDOS PERIFERICOS	-Aumentada	-Aumentada
-DISMINUCION DE LA GLUCOSA EN PERSONAS NDRMALES	-Notable	-Moderada
-EN PERSONAS PANCREATOMIZADAS	-Notable	-Nula
-HIPOGLUCEMIA MARCADA	-frecuente	-Rara
-UTILIZACION DEL LACTATO	-Aumentada	-Aumentada
-EFECTOS IRREVERSIBLES	-Presentes	-Raros

FUENTE: White JR. 1992

3.2 EL RIÑÓN

3.2.1 FISILOGIA RENAL

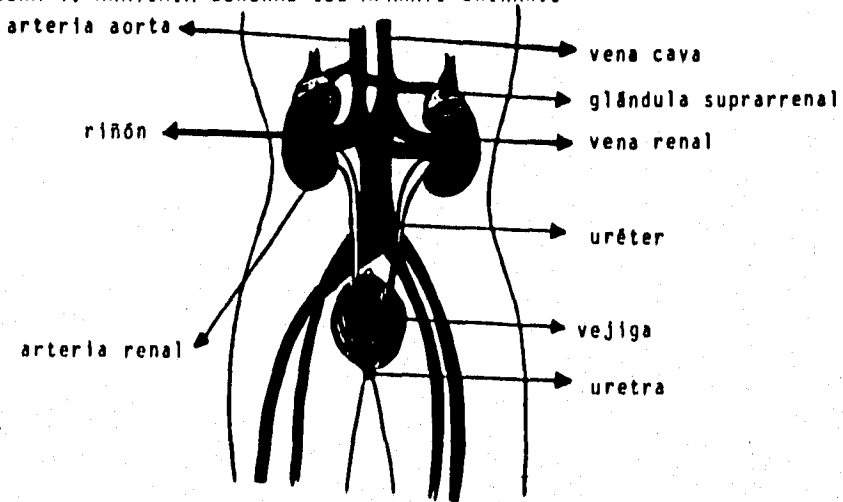
Los riñones normales desempeñan diversas funciones para mantener el medio interno normal. Estas funciones son:

- 1.- Excreción de productos nitrogenados de desecho del metabolismo (urea, creatinina, ácido úrico).
- 2.- Mantener constante el volumen de líquido corporal.
- 3.- Mantener constante la concentración osmolar del organismo.
- 4.- Mantener constante la concentración extracelular de sodio.
- 5.- Participar en el equilibrio de muchas sustancias localizadas principalmente en células y órganos, como potasio, calcio, magnesio y fósforo.
- 6.- Participar junto con los pulmones en el mantenimiento de la homeostasis ácido-básica.
- 7.- Producir sustancias como renina y prostaglandinas que regulan el flujo sanguíneo renal y la presión sistémica.
- 8.- Modificar sustancias como la 25-OH vitamina D para transformarla en la más activa 1,25-(OH)₂ vitamina D, que actúa sobre la homeostasis del hueso y calcio.
- 9.- Elaboración de eritropoyetina, que permite una adecuada producción de hematies por la médula ósea.
- 10.- Sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, y liberarla a la sangre. Es entonces al igual que el hígado, un órgano gluconeogénico. (21)

3.2.2 ANATOMIA DEL RIÑÓN.

Los riñones se hallan situados a ambos lados de la columna vertebral, en el exterior del peritoneo (membrana que tapiza la cavidad abdominal), entre el arco de las dos últimas costillas. Cada riñón tiene la forma de una gran alubia, con la concavidad en el lado interno. Los riñones miden unos 11 centímetros de largo, 5.5 de ancho y 3 de espesor; pesan aproximadamente 150 gramos cada uno (FIGURA 4). (21)

FIGURA 4. ANATOMIA GENERAL DEL APARATO URINARIO

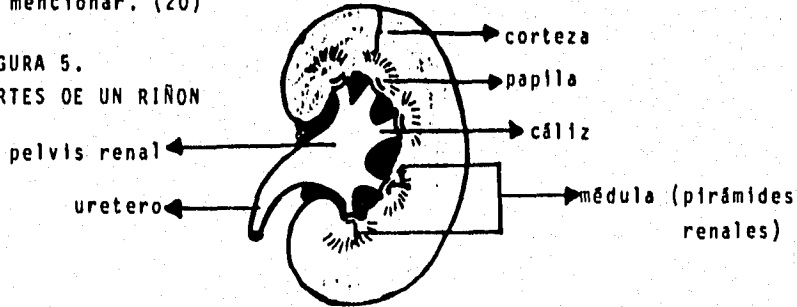


FUENTE: Vander A. 1983

En sección, cabe distinguir en los riñones una zona cortical (del latín *cortex*, que significa "corteza") y una zona medular --- (del latín *medulla*, que significa "médula"). La zona medular comprende una decena de pirámides de Malpighi, constituidos por los -túbulos renales conductores de orina. Estos conectan con la papila, que se abre a un cáliz. Los cálices se reúnen para formar una especie de embudo la pelvis renal, de la que parten los ureteres. La zona cortical se halla ocupada por las nefronas. (22)

En la FIGURA 5 se ilustran las partes del riñón que se acaban de mencionar. (20)

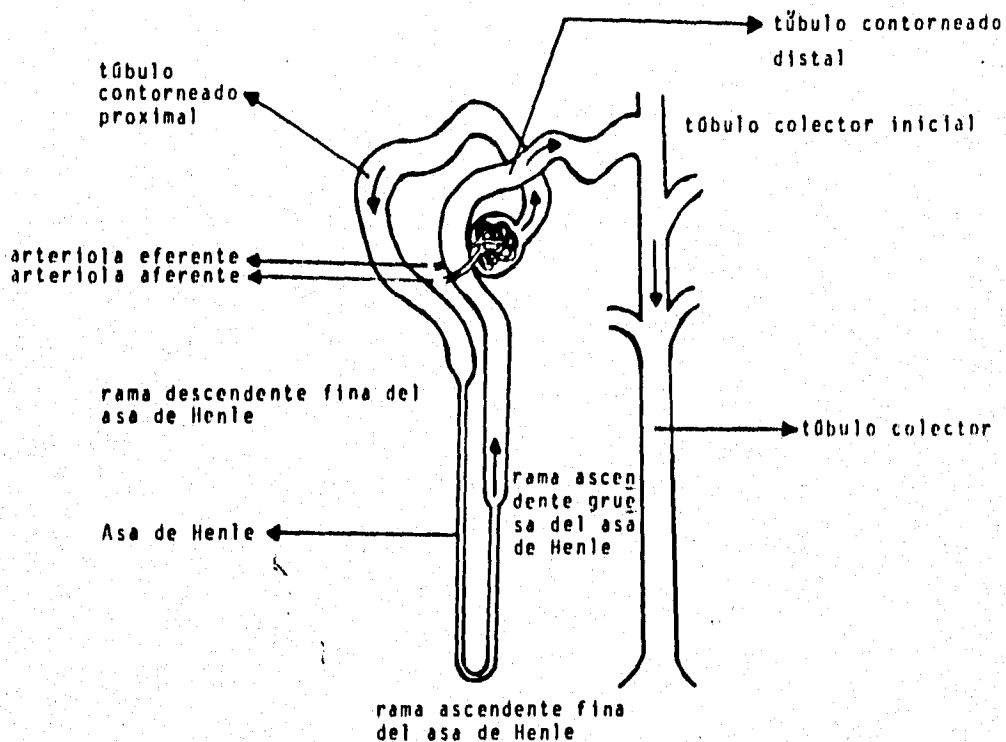
FIGURA 5.
PARTES DE UN RIÑÓN



FUENTE: Vander A. 1983

La nefrona (del griego *νεφρός*, "riñón") es la unidad básica del riñón y de las que cada riñón contiene alrededor de un millón una de las cuales se muestra esquemáticamente en la FIGURA 6. Cada una de las nefronas consta de un "componente de filtración", llamado glomérulo y un túbulo que se extiende a partir del glomérulo. (20)

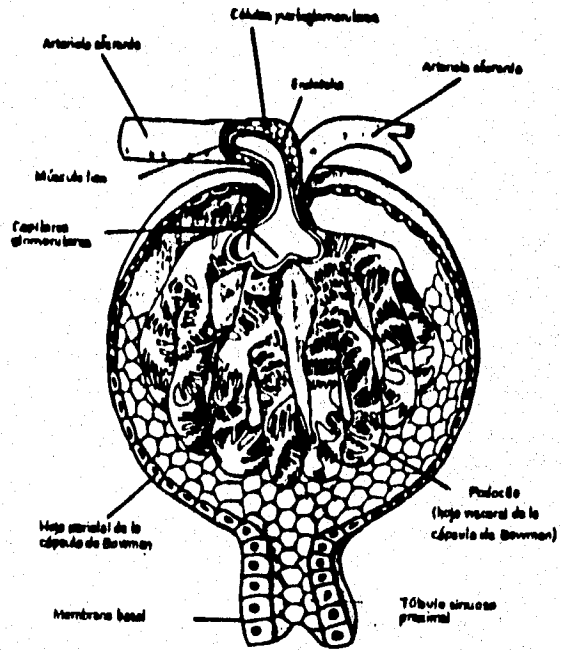
FIGURA 6. DETALLE DE UNA NEFRONA



FUENTE: Vander A. 1983.

El glomérulo consta a su vez, de un ovillo capilar (formado por capilares sanguíneos apilotonados y enrollados como un ovillo) y de la cápsula de Bowman. Dicha cápsula consta de una pared doble a la capa interna de la pared de la cápsula se le conoce como capa visceral, y consiste en células epiteliales denominadas podocitos. La capa visceral rodea a la red de capilares que es el glomérulo, y existe un espacio entre la pared interna y la externa o capa parietal, que está formada de epitelio escamoso simple. En forma colectiva se denomina corpúsculo renal al conjunto formado por una cápsula y su glomérulo, FIGURA 7. (23)

FIGURA 7. DIBUJO DE LA ESTRUCTURA DE UN CORPUSCULO RENAL.



FUENTE: Copenhagen WM. 1985

La membrana endotelio capsular filtra el agua y los solutos de la sangre; las moléculas grandes como las proteínas y los elementos formes de la sangre, por lo general no la atraviesan. El promedio del área capilar en cada glomérulo es de 0.4 mm^2 aproximadamente y el área total de endotelio capilar glomerular, a través de la cual ocurre la filtración, es aproximadamente 0.8 mm^2 en los humanos.

La cápsula del glomérulo se abre en la porción proximal del túbulo del nefrón o túbulo contorneado proximal; la porción sinuosa de este túbulo desemboca en el segmento delgado de la rama descendente del asa de Henle, el cual tiene un epitelio de células planas. La rama ascendente gruesa del asa de Henle alcanza el glomérulo de la nefrona de la cual se origina el túbulo y pasa próximo a las arteriolas aferente y eferente, cuyas paredes contienen las células yuxtglomerulares secretoras de renina. En este punto, el epitelio tubular se modifica histológicamente para formar la mácula densa. Las células yuxtglomerulares, las máculas densas y las células "en encaje" granuladas, se conocen colectivamente como el aparato yuxtglomerular. El túbulo contorneado distal tiene cerca de 5 mm de longitud. Su epitelio es más bajo que el correspondiente al túbulo proximal y, aunque hay algunas microvellosidades, no existe un borde en cepillo bien definido, FIGURA 6.

Los túbulos distales coalescen formando tubos colectores que tienen cerca de 20 mm de longitud y pasan a través de la corteza y médula renal para desembocar en la pelvis renal en los vértices de las pirámides medulares. La longitud total de las nefronas, incluyendo los tubos colectores, oscila entre 45 y 65 mm , FIGURA 5.

Las nefronas al ser las encargadas principales de la extracción de los desechos presentes en la sangre y la regulación del contenido de los líquidos y electrolitos de la propia sangre; presentan riego sanguíneo abundante. Las arteriolas aferentes son ramas cortas, recta de las arterias interlobulares. Cada arteriola se divide en múltiples ramas capilares para formar la madeja de vasos en el glomérulo. Los capilares coalescen para formar las arteriolas eferentes, las cuales a su vez se ramifican en capilares que abastecen a numerosas nefronas. El volumen de sangre dentro de los capilares renales en un momento dado es de 30 a 40 ml . FIGURA 7 (20)

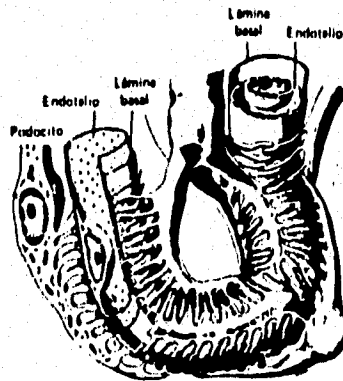
La capa visceral de la cápsula del glomérulo y el endotelio de este último forman la membrana endotelio capsular. Esta última consiste en las siguientes partes, enumeradas en el orden en que pasan por ellas las sustancias filtradas por el riñón.

1.- Endotelio del glomérulo. Es una capa sencilla de células endoteliales con poros totalmente abiertos que promedian 500 a 1000 Å de diámetro. Son llamados endotelios fenestrados.

2.- Membrana basal del glomérulo. Es una membrana extracelular subyacente al endotelio y no posee poros. Consiste en fibrillas incluidas en una matriz de glucoproteína, cumple con funciones de una membrana de diálisis.

3.- Epitelio de la capa interna (visceral) de la cápsula del glomérulo. A estas células epiteliales, por virtud de su forma peculiar se les denomina podocitos, ya que presentan prolongaciones en forma de pie o citopodios. Estos últimos están dispuestos en forma paralela a la circunferencia del glomérulo, y cubren a la membrana basal con excepción de los espacios existentes entre ellos, denominados hendiduras de filtración, FIGURA 8. (23)

FIGURA 8. DIBUJO DE UNA PARTE DE UN ASA CAPILAR DEL GLOMERULO



FUENTE: Copenhauer W. 1985

3.3 NEFRROPATIA DIABETICA

3.3.1 DEFINICION ETIMOLOGICA Y CLASIFICACION DE NEFRROPATIAS

Las nefropatias (del griego *nephros* "riñón", y *pathos* "enfermedad") o afecciones renales pueden ser consecuencia de una infección, de una intoxicación o de un deterioro de los conductos sanguíneos.

Se pueden clasificar a las nefropatias en cinco categorías fisiológicas diferentes:

- 1) Insuficiencia renal aguda, en la que los riñones dejan de funcionar por completo.
- 2) Insuficiencia renal crónica, cuando se destruyen progresivamente más y más nefronas hasta que los riñones no pueden llevar a cabo todas las funciones requeridas.
- 3) Enfermedad renal hipertensiva, en la cual las lesiones glomerulares provocan hipertensión, sin insuficiencia renal.
- 4) Síndrome nefrótico, en el cual los glomérulos se han hecho más permeables que lo normal, de manera que pasan a la orina grandes cantidades de proteínas.
- 5) Anomalías tubulares específicas, que producen resorción anormal o nula de algunas sustancias por los túbulos. (24)

Para los fines de la presente investigación nos enfocaremos a describir a la insuficiencia renal crónica ocasionada por la diabetes mellitus o nefropatía diabética.

3.3.2 DEFINICION NEFRROPATIA DIABETICA

El término nefropatía diabética incluye todas las lesiones -- que se producen en los riñones de los pacientes con diabetes mellitus. Estas lesiones son una complicación en el riñón a nivel microvascular, que trae como consecuencia histopatológica la acumulación progresiva de material de origen proteico en los glomérulos y como consecuencia clínica el desarrollo de proteinuria, hipertensión y disfunción renal progresiva. (25)

3.3.3 ANATOMIA PATOLOGICA

El riñón de un diabético recientemente diagnosticado como tal presenta un tamaño mayor en comparación con un riñón de un sujeto normal.

Este fenómeno se ha confirmado en ratas a las cuales la diabetes se indujo por la administración de estreptozotocina o con alo-

xana. En estas ratas, el peso del riñón se incrementó en menos de 60 h de la aparición de la hiperglucemia. Este incremento siguió por 7 semanas, hasta una disminución gradual del incremento del tamaño. El peso del riñón se incrementó en un 15-20% tres días después de la administración de estreptozotocina y en un 70-90% después de seis semanas con la diabetes. El incremento en el peso del riñón es debido a la hipertrofia celular e hiperplasia, pero no es debido a la acumulación de agua. El mecanismo de la hipertrofia e hiperplasia renal no está claramente entendida en la actualidad. (26)

La principal característica patológica de la glomeruloesclerosis diabética es el engrosamiento de la membrana basal (MB) de los capilares glomerulares. También se ha demostrado un engrosamiento de la membrana basal tubular. Cuatro tipos de lesiones distintivas pueden reconocerse en el glomérulo de pacientes diabéticos. Estas son las formas nodular y difusa de glomeruloesclerosis intercapiilar, la aparición de "gotas" en la cápsula de Bowman y la aparición de capuchones de fibrina.

La lesión nodular fue descrita inicialmente por Kimmelstiel y Wilson en 1936 y es el hallazgo patológico clásico en la enfermedad renal diabética. Las lesiones se producen focalmente en la porción periférica del glomérulo y son PAS positivo. Las asas capilares presentan una membrana basal engrosada. Si bien esta lesión es característica de la nefropatía diabética, también ha sido hallada en diabetes de larga data que no presentan ningún indicio de enfermedad renal y en transplantes renales funcionantes en diabetes. -- Además se han observado lesiones similares en la glomerulonefritis membranoproliferativa nodular tipo II, en la nefropatía por cadenas livianas y en la amiloidosis; aunque estas enfermedades por lo general, pueden ser descartadas clínicamente.

La lesión difusa es más frecuente que la forma nodular e invariablemente se observa cuando se encuentra la forma nodular. En este patrón, el mesangio muestra una expansión difusa extensa con material PAS positivo y las asas capilares muestran un engrosamiento de la membrana basal glomerular, teniendo un efecto potencial sobre la pared vascular al reducir la lumina de los capilares y por lo tanto impedir el flujo sanguíneo.

La aparición de "gotas" en la cápsula de Bowman es homogénea

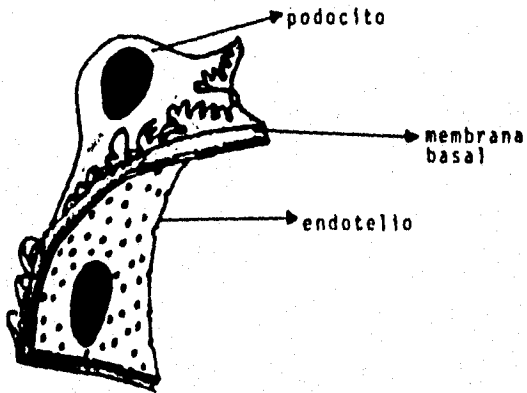
y es una lesión que se localiza entre las posiciones intramembranas de la cápsula de Bowman. Es una masa eosinófila cerosa, PAS positivo y es sumamente específica para la diabetes en su fase temprana, pero con el transcurso del tiempo esta lesión experimenta alteraciones fibróticas y deja de ser específica.

El capuchón de fibrina, también llamada lesión exudativa, es comúnmente observada en el riñón de pacientes diabéticos. Es eosinófila, cerosa; la lesión contiene lípidos que comúnmente se encuentran dentro del lumen de uno o más capilares del racimo glomerular. La lesión exudativa no es específica y no diagnóstica de la diabetes, ya que lesiones similares se han observado en lupus eritematoso sistémico, arterioesclerosis y glomerulonefritis.

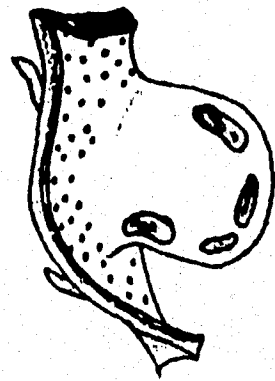
Tanto las lesiones nodulares como las difusas son eosinófilas y se tiñen de rojo con el reactivo ácido de Schiff indicando la presencia de glucoproteínas. Frecuentemente esto dificulta la distinción entre las lesiones difusas debidas a la diabetes y las lesiones similares ocasionadas por amiloidosis, glomerulonefritis membranosa; pero este problema puede ser superado usando otras técnicas de tinción como la del rojo Congo y con la microscopía electrónica. (27)

En la FIGURA 9 se ejemplifican las diferentes lesiones que se mencionaron anteriormente.

FIGURA 9. Principales lesiones glomerulares que se observan en pacientes diabéticos nefropáticos.



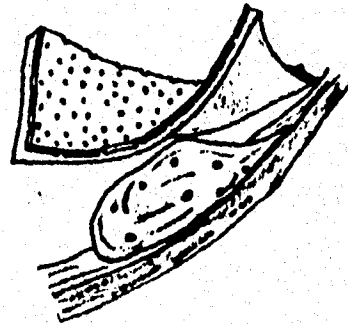
Superficie de filtración normal



Lesión nodular



Lesión difusa



Lesión "gotas" o exudativa

FUENTE: Kelley M. 1990

Algunos investigadores reportaron que el engrosamiento de la MB es un fenómeno tardío, mientras que otros creen que ocurre tempranamente en la diabetes. Osterby reportó que en la diabetes tipo I el engrosamiento de la MB glomerular sigue el curso clínico de la diabetes. Con el aumento de la duración de la enfermedad, la MB se engrosa, llevando eventualmente a la oclusión total de varios de los glomérulos; algunos de los capilares que rodean una lesión nodular experimentan una dilatación.

En estudios realizados en biopsias de riñones de pacientes recientemente diagnosticados con DMID mostraron un incremento remarcado en el volumen medio glomerular y el área de superficie de las paredes de los capilares periféricos comparados con sujetos controles. Cambios similares se encontraron en ratas con diabetes inducida con estreptozotocina cuatro días después de la aparición de la diabetes. Estos estudios sugieren que estas anomalías en la MB glomerular se encuentran en pacientes diabéticos: una ocurre muy tempranamente en pacientes diabéticos y está probablemente relacionada con la hipertrofia glomerular aguda, y la otra anomalía se ha visto en diabetes de larga duración. Si hay alguna relación entre estas dos anomalías, es desconocida hasta el momento.

Desde las observaciones de Kimmelstiel y Wilson en 1936, el riñón diabético ha sido un área importante de investigación para entender la patofisiología de complicaciones microvasculares diabéticas. Innumerables animales de experimentación han sido usados en la esperanza de reproducir en ellos las típicas lesiones diabéticas de los humanos. De todos los modelos animales que son útiles el modelo de la rata ha sido el más estudiado, con la observación no solo de cambios morfológicos sino de aspectos fisiológicos y bioquímicos. La diabetes se indujo en las ratas debido a la toxicidad selectiva sobre las células beta del páncreas, con el uso principalmente de aloxana o de estreptozotocina, por pancreotomía del 95% o una alimentación alta en sucrosa. Los animales con DM espontánea asociada con lesiones degenerativas han sido también estudiados. Las lesiones glomerulares son remarcadamente similares en estas ratas diabéticas, a pesar de la diferencia en el modo de inducción de la diabetes. Esto debe tenerse en cuenta de manera particu

lar en experimentos como el modelo animal de DM para interpolarlo a las condiciones humanas en algunos aspectos y diferir en otros. (26)

3.3.4 PATOLOGIA

En cuanto a la patología, ésta no está bien establecida, pero se supone que la hiperglucemia podría tener un efecto adverso sobre el riñón a través de la glucosilación no enzimática de proteínas o de la acumulación de polioles por la vía de la aldosa-reductasa. La glucosilación no enzimática, es decir, la reacción química de la glucosa con un grupo amino de cualquier proteína, trae como resultado alteraciones funcionales en una diversidad de proteínas estructurales, enzimas y receptores en otros tejidos. La glucosilación puede reducir el recambio de las proteínas glomerulares y de ese modo promover su acumulación. Además, las proteínas circulantes y glomerulares glucosiladas pueden crear uniones químicas (uniones cruzadas) y aumentar la acreción del material en el interior del glomérulo. La aldosa-reductasa actúa sobre la glucosa para formar sorbitol, un azúcar alcohólico que ha sido asociado con la neuropatía y la retinopatía diabética. Los mecanismos de acción del sorbitol no han sido claramente determinados, pero podrían estar relacionados con alteraciones concomitantes de los niveles de miositol o de la actividad de la Na-K-ATPasa. Además la diabetes se asocia con alteraciones de una diversidad de funciones metabólicas y celulares cuya importancia en la nefropatía no ha sido precisado. (28)

3.3.5 CURSO CLINICO DE LA NEFROPATIA DIABETICA

En la diabetes insulino dependiente, la enfermedad renal sigue un curso predecible, siendo en un principio la principal manifestación clínica de la enfermedad glomerular diabética es la proteinuria. Las personas sanas excretan cantidades muy bajas de albúmina, alrededor de 5 µg/min. En la nefropatía diabética incipiente a un inicio sólo excretan cantidades pequeñas de albúmina (20-40 µg/min) particularmente después de hacer ejercicio (microalbuminuria). Esta cantidad de excreción de albúmina es indetectable por los métodos rutinarios de detección (tiras reactivas) que generalmente se positivizan únicamente si la proteinuria supera los 550 mg/día, cifra considerada como macroproteinuria. En circunstancias ordinarias aparece microalbuminuria en el plazo de 15-20 años a partir -

del inicio de la hiperglucemia y suele progresar en el plazo de -- 3-7 años a proteinuria manifiesta y nefropatía diabética clínica.

Como la microproteinuria es inicialmente transitoria y puede inducirse por otros mecanismos diferentes a la diabetes, para su diagnóstico es necesario que la tasa de eliminación de albúmina supere $15 \mu\text{g/h}$ (aprox. 30 mg/día) en dos o tres muestras recogidas a lo largo de un período de 6 meses. La eliminación persistente de más de 50 mg/día de proteinuria predice el desarrollo de macroproteinuria. Una vez iniciada la fase de macroproteinuria, se observa un descenso constante de la función renal y de la tasa de filtración glomerular y por lo tanto un progreso a un síndrome nefrótico manifiesto con aumento de niveles séricos de urea, creatinina, nitrógeno ureico y descenso en los niveles séricos de ácido úrico; que de no llevarse a cabo un tratamiento temprano, hay la acumulación de estos productos de desecho metabólico y ocasionar la muerte del paciente. (29)

3.3.6 TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la nefropatía diabética. El control estricto de la diabetes permite corregir la microalbuminuria de algunos pacientes, pero no existen datos de que la nefropatía se prevenga con un tratamiento insulínico intensivo. La hipertensión si es que existe, debe tratarse en forma agresiva. La dieta de bajo contenido proteico es útil, de acuerdo con los estudios experimentales animales. Después de que se inicia la fase de hiperazoemia, ya no se diferencia de otras formas de insuficiencia renal. La diálisis crónica y el trasplante renal son medidas habituales en los pacientes con insuficiencia renal de origen diabético. La enfermedad renal es una importante causa de mortalidad en pacientes diabéticos, principalmente en los pacientes insulinodependientes, en donde alrededor del 30-40% de los pacientes llegan a desarrollar la Etapa Terminal de la Enfermedad Renal (ETER). (30)

La diabetes no insulinodependiente presenta una prevalencia menor en comparación con la nefropatía diabética del paciente insulinodependiente, esto tal vez es debido probablemente a que la duración de la enfermedad renal en el paciente con DMNID suele ser menor; y las alteraciones ocasionadas por la enfermedad renal como el aumento en el tamaño del riñón y el aumento de la excreción de

albúmina es menos evidente en los pacientes diabéticos no insulino dependientes aunque todavía no está bien establecido el mecanismo de la nefropatía diabética en este tipo de pacientes.

La frecuencia de desarrollar ETER en pacientes con diabetes - mellitus no insulino dependiente tiene un rango de 3 a 8%. La razón para esta disminución relativa del % del ETER (comparado con el -- 30-40% en la DMID), se relaciona con la mortalidad debido a otras enfermedades y la edad avanzada. (31)

En el CUADRO 1-7 se hace una comparación entre la nefropatía en pacientes con DMID y DMNID. (32)

CUADRO 1-7	DMID	DMNID
DURACION DE LA DIABETES PREVIA A LA NEFROPATIA	15-20 años	10-15 años
PREVALENCIA: MICROALBUMINURIA	40%	20-60%
PROTEINURIA POSITIVA	40-50%	20-30%
ETAPA TERMINAL DE LA ENFERMEDAD RENAL	30-40%	3-8%

FUENTE: Derr WH, Grogel GG. 1990

3.4 CREATININA

La creatinina se forma como subproducto de la degradación de la creatinfosfato del músculo que es un compuesto de gran importancia como fuente de energía en relación a la contracción muscular. (33)

3.4.1 METABOLISMO

La primera etapa en la síntesis de la creatina es la transferencia reversible del grupo guanidino de la arginina a la glicina, catalizada por una transamidasa, para dar ácido guanidoacético --- (también llamado glucociamina). Este compuesto intermedio es luego metilado, al parecer principalmente en el hígado por la SAM (S-adenilmetionina), en una transmetilación irreversible que produce --- creatina. Se requiere de la presencia de una metiltransferasa; así formada es transportada por la sangre a los músculos donde es fosforilada hasta formar fosfato de creatina; es en el mismo músculo, mediante un proceso no enzimático que el fosfato de creatina se -- convierte en creatinina, FIGURA 10.(34)

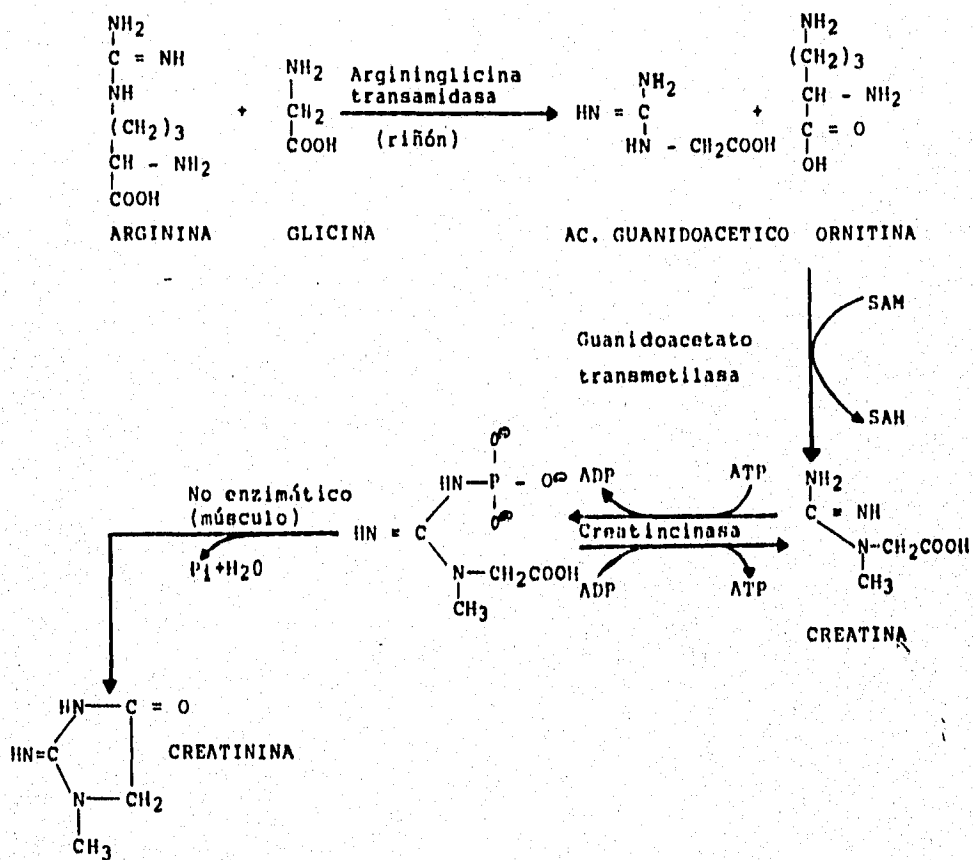
La creatinina no tiene función conocida en el organismo y -- tanto la creatinina libre que aparece en la sangre como en la orina no vuelve a ser utilizada y es excretada en la orina como producto de desecho en forma constante. (33)

3.4.2 VARIABILIDAD FISIOLÓGICA.

Los niveles séricos de creatinina y su excreción dependen de la masa corporal del individuo normal y exhiben una respuesta escasa o nula a las modificaciones dietéticas o a las alteraciones del equilibrio electrolítico.

La cantidad de creatinina es constante por unidad de masa muscular, y por lo tanto la degradación espontánea es constante. Como resultado de este fenómeno, la concentración plasmática de creatinina es sumamente estable y varía en menos de un 10% (en el mismo individuo y el 20% entre distintos) diario de acuerdo con observaciones seriadas en individuos normales. Dado que la creatinina sérica es, un reflejo directo de la masa muscular, su nivel es más -- elevado en hombres que en mujeres, y es menor en niños que en adultos. La producción de creatinina disminuye con la edad, probablemente debido a una disminución de la masa corporal. También en personas que hacen ejercicios en donde la masa corporal disminuye y - que es intenso se ha observado que los niveles de creatinina están

FIGURA 10. METABOLISMO DE LA CREATININA



FUENTE: Neuhaus OW, Orten JM. 1990

disminuidos. (35)

La creatinina es libremente filtrada a nivel glomerular y no es reabsorbida por los túbulos. Una pequeña cantidad de creatinina en la orina final se deriva de la secreción tubular. Debido a estas propiedades de la creatinina, la depuración de esta sustancia puede ser empleada para estimar el Índice de Filtración Glomerular (IFG), por lo que sus elevaciones son índices de insuficiencia renal y suele ir parejas con las de urea, aun cuando son más tardías.

Los niveles sanguíneos de creatinina en los sujetos normales parecen ser incluso más constantes que los de la orina. También es preferible al BUN (nitrógeno ureico sanguíneo), puesto que es prácticamente independiente del metabolismo proteico y de la formación urinaria en condiciones normales, para el rastreo de la evaluación de la función renal. Sus aumentos son más lentos que los del BUN - en presencia de lesión renal. En cambio es menos útil que el BUN - para comprobar la efectividad de la hemodiálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, puesto que no disminuye tan rápidamente como éste. (33)

La creatinina tiene particular interés diagnóstico y pronóstico en los siguientes casos:

I. Nefropatías

- Insuficiencia renal crónica y aguda
- Nefrosis por tóxicos: Hg

II. Insuficiencia circulatoria con déficit prerrenal de sangre al riñón.

- Insuficiencia cardíaca respiratoria
- Hipovolemia por deshidratación y depleción salina

III. Obstrucciones urinarias

IV. Enfermedad muscular (35)

Hay medicamentos que hacen que la creatinina sérica aumente o disminuya:

MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN AUMENTO:

ANTIBIOTICOS.- Colistina, Gentamicina, Tobramicina, Anfotericina B

ANALGESICOS ANTIPIRETICOS.- Salicilatos, Paracetamol

ANTIINFLAMATORIOS.- Fenoprofén, Ibuprofén

DIURETICOS.- Diuréticos uricosúricos

HIPOTENSORES.- Captopril, Metildopa

OTROS.- Glucosa, Acido ascórbico

MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN DISMINUCION:

Anabolizantes, antiepilépticos, Fenobarbital (36)

La excreción de creatinina en pacientes con insuficiencia renal crónica decae progresivamente de 0.3 a 0.04 l/kg/día después de que la concentración de creatinina sérica se excede de 6 mg/dl.

Posibles explicaciones para la reducción de la excreción de creatinina incluyen rutas de eliminación extrarrenal o reducción de creatinina. En realidad, cuando la cantidad de creatinina de pacientes con fallo renal se midió usando creatinina marcada con C^{14} , se encontraron valores completamente cercanos a valores predcidos para sujetos normales de la misma edad, sexo y peso; esto indica que el descenso en la excreción de creatinina es causado por la degradación de la creatinina. De este modo, la caída progresiva en la excreción ocurre cuando la creatinina sérica asciende, explicándose por la presencia de un aclaramiento extrarrenal relativamente constante.

El bajo valor del aclaramiento extrarrenal también se explica por la degradación de creatinina que no ha sido detectado previamente en humanos o animales con aclaramiento renal normal.

Se cree que las bacterias intestinales degradan la creatinina. La flora intestinal de animales de experimentación o de los intestinos de sujetos normales o de pacientes con insuficiencia renal crónica degradan la creatinina fácilmente. Los productos principales del metabolismo de la creatinina obtenidos en estos experimentos incluyen a la creatina, sugiriendo que la creatinina puede ser "reciclada" a creatina, confirmándose por encontrarse marcada con C^{14} después de inyectar creatinina marcada con C^{14} en sujetos urémicos crónicos. (30)

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) progresa en un orden que puede definirse matemáticamente. La relación lineal entre la duración (meses o años) de daño renal y el logaritmo de la creatinina sérica ($\log Cr$) o la inversa de la creatinina sérica ($1/Cr$) ha sido demostrado en pacientes con IRC ocasionada por varios agentes; entre ellos tenemos a la IRC que se presenta en pacientes diabéticos. Uno de cada cuatro pacientes tiene una aceleración del ETER de origen diabético después de que la creatinina queda en concentraciones mayores a $500 \mu\text{mol/l}$.

Los factores que influyen la razón de la progresión de la enfermedad renal diabética no se conocen. Se ha observado que la razón de declinación de la función renal no se relaciona con el tiempo de diagnóstico de la diabetes, la duración de la diabetes o la presión sanguínea.

Entre los planes para el tratamiento esta el trasplante que se considera el más apropiado en pacientes con una creatinina sérica aproximada a $500 \mu\text{mol/l}$, y también se recomienda cuando se encuentra entre $700-800 \mu\text{mol/l}$, o cuando el pronóstico de supervivencia en pacientes sin tratamiento es de pocos meses. (37)

El incremento de los niveles en suero suele denotar nefropatía en la cual ha habido daño grave del 50% o más de la nefrona. (38)

3.5 ACIDO URICO

En el hombre, el producto final más importante del catabolismo de las bases púricas es el ácido úrico. El ácido úrico (urato) como producto de desecho nitrogenado, debe ser considerado un producto del metabolismo de los aminoácidos por la vía de las purinas. La concentración plasmática de ácido úrico depende del equilibrio existente entre síntesis y su eliminación renal. El riñón es el principal factor en el control de la uricemia, pues tan sólo un tercio del ácido úrico sintetizado se degrada por uricolisis intestinal. (39)

3.5.1 METABOLISMO

En primer término los ácidos nucleicos son convertidos en sus respectivos nucleótidos. La adenosina se convierte por hidrólisis en inosina (adenina) por medio de la adenosina desaminasa hallada en muchos tejidos. La inosina y guanosina son fosforiladas por la purina nucleósido fosforilasa, dando sus purina constituyentes y pentosa-1-fosfatos (guanina e hipoxantina). La guanina es luego desaminada por una guanasa (guanina desaminasa) produciendo xantina, en tanto que la hipoxantina es oxidada a xantina por la xantina-oxidasa, un proceso en el que participa el oxígeno molecular. La xantina oxidasa hallada en el hígado y la mucosa intestinal, es una flavoproteína que contiene hierro no porfirínico y molibdeno. De nuevo la xantina oxidasa es responsable de la oxidación final de la xantina en el hombre a ácido úrico. El ácido úrico es un tautómero que existe en dos formas: enólica y cetónica, FIGURA 11.

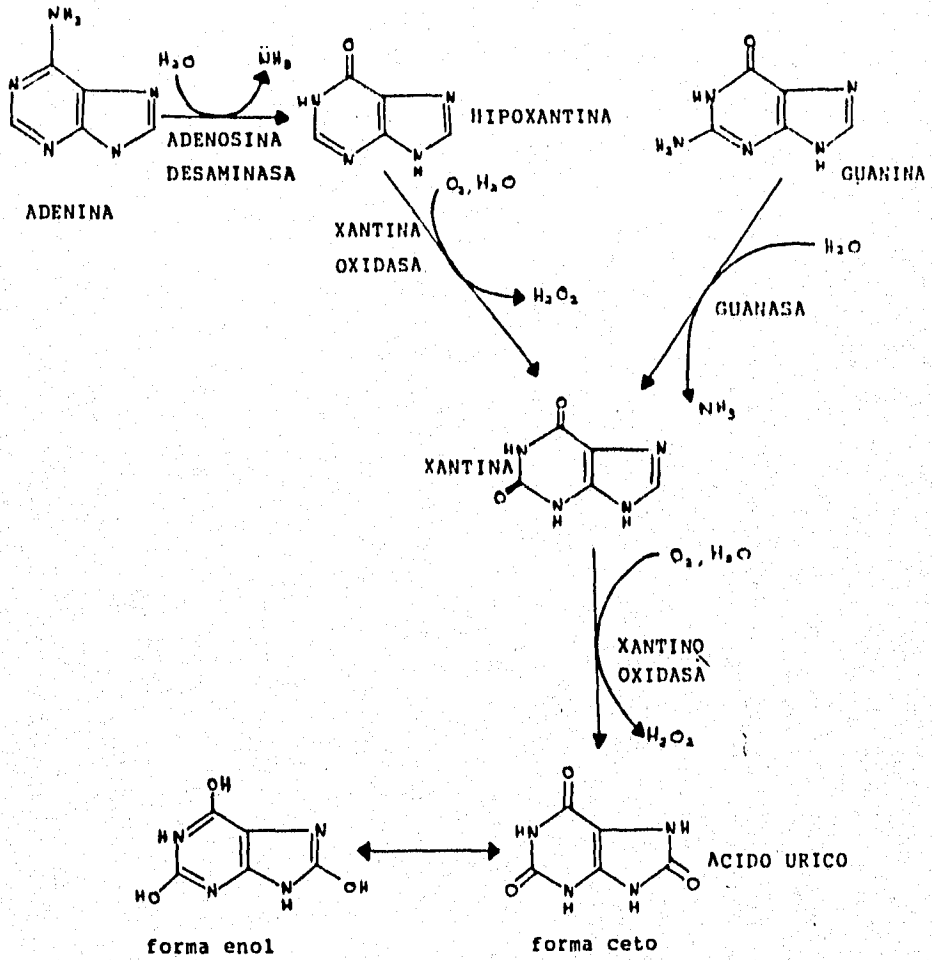
El grupo hidroxilo del carbono 8 tiene un pK de aproximadamente 5.7 y por lo tanto existe en estado aniónico (urato de sodio) a pH fisiológico. (39)

3.5.2 VARIABILIDAD FISIOLÓGICA

Dos terceras partes del ácido úrico que diariamente se producen son excretados por los riñones, y el resto por las heces. La excreción urinaria diaria de ácido úrico (0.4 a 0.8 g) refleja el catabolismo de las purinas. Este es influido por la ingesta dietética de alimentos ricos en purinas (carne, especialmente hígado); y también por el ritmo del catabolismo endógeno de las purinas.

Los valores de la concentración de ácido úrico están sujetos en los individuos a variaciones genéticas hereditarias y a los determinados por el medio, existen también variaciones en colectivi-

FIGURA 11. METABOLISMO DEL ACIDO URICO



FUENTE: Newisholme FA, Leech AR. 1990

dades étnicas y sociales. Junto a los factores genéticos, juegan un papel importante la edad y sexo de los individuos. Los recién nacidos muestran valores algo superiores a los del adulto, que se igualan con los del adulto conforme va ocurriendo el crecimiento infantil).

El hombre posee concentraciones superiores a los de la mujer, pero esta diferencia entre sexos depende también de la edad, al aumentar la edad del hombre la uricemia decrece, mientras que sucede exactamente lo contrario en la mujer. Pasada la menopausia en la mujer, los valores de ácido úrico se igualan con los del hombre. La diferente constitución hormonal de hombres y mujeres puede influir directamente sobre los niveles de ácido úrico.

En un mismo individuo existen diferencias de un día para otro en los valores de ácido úrico de 0.5 mg/dl. Las cifras de la uricemia están influenciadas por el tipo de alimentación, por ejemplo, una dieta libre de purinas conduce al descenso del ácido úrico y una dieta rica en purinas eleva la excreción de ácido úrico.

La medición del ácido úrico sérico se utiliza más comúnmente en la evaluación de la insuficiencia renal, gota, leucemia, hepatopatías. (33)

Al igual que con la creatinina hay medicamentos que hacen que el ácido úrico sérico aumente o disminuya:

MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN AUMENTO:

DIURETICOS.- Furosemida, Clorotiacida, Ac. etacrínico, Acetazolamida

ANTITUBERCULOSOS.- Piracinaamida, Etambutol

SISTEMA CARDIOVASCULAR.- Propranolol, acebutolol

OTROS.- Glucosa, Metildopa, Teofilina, Tiacidas

MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN DISMINUCION:

URICOSURICOS.- Probenecid, Fenilbutazona, Sulfipirazona

INHIBIDORES XANTINO-OXIOASA.- Alopurinol

OTROS.- Acido ascórbico, Acido acetilsalicílico (36)

La manipulación renal del urato es compleja y se describe mejor a través de cuatro etapas bien diferenciadas. El ácido úrico se filtra por el glomérulo dependiendo de la concentración sérica del mismo. Se reabsorbe en los primeros segmentos del túbulo proximal (reabsorción presecretora), y posteriormente es secretado. Una

segunda reabsorción del ácido úrico ocurre en los últimos segmentos del túbulo proximal (reabsorción postsecretora), excretándose en la orina la fracción no reabsorbida. (40)

La hipouricemia debida a hiperuricosuria es infrecuente. Defectos en la reabsorción presecretora de ácido úrico condicionan un aumento en la eliminación urinaria de uratos con subsecuente hipouricemia. Con más frecuencia el trastorno en el manejo tubular de los uratos afecta a la reabsorción postsecretora. Este defecto tubular puede ser primario o secundario a otros procesos, como la nefrolitiasis cálcica recurrente, el hiperparatiroidismo, el linfoma de Hodgkin. En otras ocasiones la alteración en la reabsorción esta relacionada con enfermedades determinadas genéticamente, como la enfermedad de Wilson y el síndrome de Fanconi. (41)

El aclaramiento fraccionado de ácido úrico se incrementa marcadamente en pacientes con falla renal crónica; a un índice de filtración Glomerular (IFG) debajo de 15 ml/min, el rango de uratos excretados en el IFG se incrementa alrededor de 5 veces, debido a un incremento de la secreción y reducción de la reabsorción.

cuando el aclaramiento disminuye alrededor de 1.4 ml/min en pacientes con falla renal crónica avanzada, el ácido úrico sérico subirá tan alto como 25 mg/dl. (31)

En un estudio realizado por Muñoz y colaboradores, encontraron que pacientes diabéticos varones presentaron una cifra de ácido úrico plasmático inferior a la de la población no diabética.

Los diabéticos insulino-dependientes jóvenes presentaron uricemias claramente inferiores a la de jóvenes sanos. Esto es debido a que en los diabéticos insulino-dependientes existe un manejo anormal renal del ácido úrico por un defecto tubular que probablemente se localice en el segmento del túbulo proximal en donde se lleva a cabo la secreción de ácido úrico. (41)

Magoula y colaboradores, trataron de clarificar los mecanismos del manejo del urato por los diabéticos; para asegurar que si se estaba estudiando el transporte tubular del urato, se usaron las pruebas de supresión del probenecid (PB) y de la piracinamida (PCA). Estas pruebas se emplearon porque son las mejores que hay en este momento para la evaluación del mecanismo renal con respecto a los uratos en el hombre.

El estudio de los mecanismos uricosúricos fueron conducidos - por la combinación de la prueba de inhibición de la reabsorción de uratos o prueba de PB, y de la inhibición de la secreción tubular o prueba de PCA. Los resultados de estos estudios indican que el incremento en el aclaramiento del uratos, se debió por el incremento del uratos no suprimido por PCA, sugiriendo un descenso de la reabsorción del urato filtrado. De acuerdo a lo observado en este estudio, el incremento de la excreción del urato en pacientes diabéticos puede ser atribuido a la inhibición de tanto la reabsorción de lo filtrado, como de lo secretado. Esta anomalía tubular --- reabsortiva es característica en los diabéticos nefrópatas; pero a pesar de las investigaciones realizadas los mecanismos de la disminución de los niveles plasmáticos de ácido úrico en los pacientes diabéticos no están muy bien esclarecidos. (42)

La eliminación extrarrenal de ácido úrico en pacientes con falla renal crónica se sugirió por Benedict en 1949, después de notar las discrepancias entre rangos de producción y excreción de -- ácido úrico. Al igual que con la creatinina, las bacterias intestinales pueden metabolizar el ácido úrico. Algunos de los productos de dicho metabolismo, incluyen al amoniaco, la urea y a la alantofina que también son excretadas por el riñón. (43)

3.6 EFECTO DE LA INSULINA E HIPOGLUCEMIANTES ORALES SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO

Facchi en 1991 (44) al estudiar los cambios que ocurren a nivel renal cuando un paciente diabético que presenta resistencia a la insulina y que por lo tanto tiene que seguir un tratamiento con hipoglucemiantes orales como la tolbutamida o gluburida (glibenciamida); hace mención que aunque dichos medicamentos no se recomiendan para pacientes diabéticos que presentan falla renal crónica se administran, ya que con la administración de insulina no logran -- disminuir los niveles de glucosa sérica, pero él considera que con estos fármacos se lograra un control de la glucosa, pero no logran una remisión aceptable de la insuficiencia renal.

Gerich en 1985 (45) al hacer una investigación acerca del papel que juegan las sulfonilureas en el tratamiento de los diabéticos tipo II, menciona que varios de los pacientes que estudió mostraron un aumento de los niveles séricos de creatinina y ácido úrico, llamándole la atención porque era una condición inusual esta elevación y de que estos pacientes no mostraban en el momento de la toma de la muestra condiciones tanto farmacológicas, como dietéticas que pudieran pensarse como explicativas de dicha elevación.

Cabe hacer mención que ni Gerich, ni Facchi posteriormente, profundizan en las posibles causas de las alteraciones ya mencionadas y por lo tanto queda el tema sin una explicación posible.

Galloway en 1990 (46), considera que en el caso de pacientes diabéticos tipo II con falla renal crónica, el tratamiento con insulina logra un mejor control de los niveles de glucosa sanguínea y por lo tanto una remisión de las anomalías ocasionadas por la elevación de la glucosa, habiendo una recuperación mejor de la falla renal. Él se apoya en esto basándose en que pacientes diabéticos que iniciaron su tratamiento con hipoglucemiantes orales -- principalmente la tolbutamida y luego al no responder al tratamiento con dicho medicamento después de un tiempo 5 a 10 años, se procedió a inyectarsele insulina diariamente; al iniciar el tratamiento insulínico mostraron que los niveles de glucosa se controlaban mejor y si presentaban insuficiencia renal ocasionada por la diabetes mejoraban, incluso normalizando sus niveles séricos de creatinina, ácido úrico y urea.

* C A P I T U L O I V *
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La función principal del riñón consiste en regular el medio interno del organismo para mantener un estado constante de equilibrio. El riñón participa en la formación de la orina, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, la regulación del equilibrio ácido-base, la excreción de los productos de desecho del metabolismo proteico y tiene función hormonal.

La diabetes mellitus trae como consecuencia una amplia variedad de anomalías renales de acuerdo con el estadio de la enfermedad, ocasionando la pérdida progresiva de la función renal, entre las que se encuentra la excreción de los productos de desecho metabólicos entre los que encontramos a la creatinina y al ácido úrico.

Algunos investigadores como Gerich en 1985 (45) y Galloway en 1990 (46) han hecho hincapié de que el tratamiento con sulfonilureas como la tolbutamida y la glibenclamida en los pacientes diabéticos nefropatas puede tener un efecto sobre la función excretora renal de la creatinina y del ácido úrico, en la ya de por sí deteriorada función renal; haciendo que los niveles séricos de dichos metabolitos se incrementen, aunque no se involucran más en el tema y hacen que la información al respecto sea poca.

En México la alta incidencia de nefropatía diabética en la población adulta nos llevó a plantearnos, aun con la poca información al respecto, si había alguna evidencia en la población derechohabiente a la UMF No. 75 del IMSS y que son diabéticos con insuficiencia renal crónica de que el tratamiento con sulfonilureas como la tolbutamida y la glibenclamida ocasionen que los valores de creatinina y ácido úrico séricos se eleven más que en los valores séricos de pacientes diabéticos nefropatas tratados con insulina.

O B J E T I V O S

- 1) Cuantificar la creatinina y ácido úrico séricos en pacientes -- diabéticos nefropáticos manejados con insulina y cuantificar la creatinina y ácido úrico séricos en pacientes diabéticos nefropáticos manejados con hipoglucemiantes orales.
- 2) Observar si existe variación significativa entre las medias de ácido úrico y creatinina séricos tanto de los diabéticos nefropáticos manejados con hipoglucemiantes orales como de los diabéticos nefropáticos manejados con insulina.
- 3) Determinar si hay asociación del tratamiento con respecto a los niveles de creatinina y ácido úrico séricos.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El promedio y la desviación estándar de los valores de creatinina y ácido úrico séricos es mayor en pacientes diabéticos nefropáticos manejados con hipoglucemiantes orales en comparación con el promedio y la desviación estándar de los valores de creatinina y ácido úrico séricos de pacientes diabéticos nefropáticos manejados con insulina.

* C A P I T U L O V I I *

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, prospectivo, transversal, comparativo

PDBLACION DE ESTUDIO: Pacientes diabéticos nefropáticos derechohabientes a la Unidad de Medicina Familiar No. 75 del Instituto Mexicano del Seguro Social

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes diabéticos adultos con más de 40 años de edad, ambos sexos
- Presentar exclusivamente nefropatía diabética (expediente clínico)
- Tratamiento con insulina humana
- Tratamiento con glibenclámda o tolbutámda
- Presentar proteinuria (dos cruces en adelante en tira reactiva)

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Presentar alguna otra patología relacionada con la diabetes como la retinopatía, cardiopatía, pie diabético, neuropatía (expediente clínico)

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Estar tomando los siguientes medicamentos al momento de la toma de la muestra: captopril, metildopa, furosemida, salicilatos, allopurinol.
- Tener una dieta rica en carnes rojas
- Presentar menos de 10 años con la diabetes y menos de 5 años con la falla renal.
- Hacer ejercicio intenso

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Pacientes diabéticos nefropáticos manejados con insulina
- Pacientes diabéticos nefropáticos manejados con hipoglucemiantes orales

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Concentración de ácido úrico sérico
- Concentración de creatinina sérica

• C A P I T U L O V I I I •

DISEÑO ESTADÍSTICO

TIPO DE ESTADÍSTICA QUE SE APLICARÁ: Estadística inferencial paramétrica

PRUEBA APROPIADA: Prueba de la t de Student para comparación de -- medias (ANEXO I)

NIVEL DE SIGNIFICANCIA: 0.01

NIVEL DE CONFIANZA: 99%

TAMAÑO DE MUESTRA: (ANEXO I)

30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con insulina

30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con hipoglucemiantes orales

M E T O D O L O G I A

MATERIAL

MATERIAL BIOLÓGICO:

30 sueros no hemolizados de pacientes diabéticos nefróticos mane
jados con insulina humana

30 sueros no hemolizados de pacientes diabéticos nefróticos mane
jados con hipoglucemiantes orales

MATERIAL:

Tubos vacutainer sin anticoagulante (tapón rojo) con gel separador

Agujas calibre 21

Tubos de ensayo 13 X 100

Pipetas volumétricas de 5 y 10 ml

Copas de plástico de 1 ml de capacidad para autoanalizador EXPRESS
550

Magazines con cubetas de reacción

REACTIVOS:

Multicalibrador 1 (Ciba-Corning)

Multicalibrador 2 (Ciba-Corning)

Suero control normal (Accutrol normal de Sigma Diagnostics)

Suero control anormal (Precipath de Lakeside)

Reactivo de ácido úrico método uricasa (Pointe Scientific)

Reactivo de creatinina método de Jaffé (Horizon)

EQUIPO:

Analizador automático de Química Clínica EXPRESS 550 de Ciba-Cor--
ning

Centrifuga clínica

M E T O D O

OBTENCION Y PREPARACION DE LA MUESTRA:

- 1) Revisar las solicitudes de los pacientes citados al laboratorio, para escoger a los diabéticos nefropáticos.
- 2) Aplicar la encuesta (ANEXO II) a los pacientes seleccionados -- cuando acudan a su cita, antes de que se les tome la muestra y así poder descartar a los que de acuerdo a sus respuestas no puedan incluirse en la investigación.
- 3) Extraer al paciente diabético nefropático seleccionado una muestra de sangre venosa, mediante sistema vacutainer, empleando tubos sin anticoagulante (tapón rojo) con gel separador, que previamente se rotuló con el número de folio de la solicitud e iniciales del paciente.
- 4) Trasladar la muestra a la sección de Química Clínica del laboratorio, esperar el tiempo mínimo de retracción del coágulo a temperatura ambiente y centrifugar inmediatamente a 3000 rpm por 10 minutos.
- 5) Separar el suero del paquete celular y colocarlo en un tubo de ensaye previamente rotulado con el número progresivo que corresponde al número de folio e iniciales del paciente que ya se encuentra anotado en la hoja de registro de resultados de la sección.
- 6) Mantener en refrigeración el suero a una temperatura entre 2-8°C mientras no se vaya a utilizar para la determinación de creatinina y de ácido úrico. Antes de hacer la determinación, el suero debe estar a temperatura ambiente.
- 7) Revisar la hoja de resultados de la sección de orinas para verificar que el paciente seleccionado muestre en la orina la presencia de proteínas (dos cruces en adelante en la tira reactiva). Si tenía una cruz o era negativo ese paciente se descarta de la investigación.

OBTENCION DE CURVAS DE CALIBRACION Y CONTROL DE CALIDAD

- 1) Antes de iniciar, checar que el autoanalizador se encuentre --- acondicionado con sus accesorios para iniciar las etapas de calibración y de control de calidad.
- 2) Colocar en el dispositivo de carga de las muestras a temperatura ambiente (carrusel con las copas de muestra) en el siguiente orden: un blanco de agua destilada (B), multicalibrador 1 (MC1), multicalibrador 2 (MC2), control normal (CN) y control anormal (CA) - que previamente se vaciaron en las copas de plástico.
- 3) Colocar los reactivos de creatinina y de ácido úrico ya preparados y a temperatura ambiente (APENDICE II) en el dispositivo de -- reactivos (carrusel de reactivos).
- 4) Borrar la lista de trabajo del día anterior y programar el autoanalizador para que realice las curvas de calibración tanto para la creatinina como para el ácido úrico con el blanco y los multicalibradores; y el control de calidad con los sueros control.
- 5) Poner en funcionamiento el autoanalizador y esperar a que se -- lleve a cabo la reacción y que aparezcan los resultados en la pantalla. De ser aceptada la curva de calibración, se marcará como -- VIGENTE y si la rechaza será INVALIDA, de ser así se tiene que volver a repetir la determinación de la curva hasta ser aceptada.
- 6) Al ser aceptada la curva de calibración, el autoanalizador procede a determinar las concentraciones de creatinina y de ácido úrico en los sueros control normal y anormal para llevar a cabo el -- control de calidad.

PROCESAMIENTO AUTOMATIZADO DE LA MUESTRA Y OBTENCION DE RESULTADOS:

- 1) Borrar la lista de trabajo anterior y programar el autoanalizador, seleccionando las pruebas que se le realizaran a cada suero.
- 2) Vaciar los sueros en las copas de plástico especiales para el autoanalizador y colocarlas en el carrusel para muestras.
- 3) Colocar tanto el carrusel con las muestras como el de reactivos en su lugar.
- 4) Poner en funcionamiento el autoanalizador.
- 5) Esperar a que se lleve a cabo la toma del reactivo correspondiente, de la muestra, el tiempo de incubación que le corresponda a cada prueba para la aparición de los resultados de la concentración de creatinina y de ácido úrico en la pantalla. La creatinina se determinara por el método de Jaffé (ANEXO III) y el ácido úrico por el método de uricasa (ANEXO IV).
- 6) Anotar en la hoja de resultados la concentración de ácido úrico y de creatinina expresada en mg/dl que le corresponda a cada paciente seleccionado.
- 7) Reportar los resultados en la libreta de control del investigador.
- 8) Con el número de consultorio y el turno a que el paciente acude a sus citas; así como con su nombre y número de filiación, revisar en el archivo, el expediente clínico correspondiente, para asegurarnos de que el paciente cumple con los criterios de inclusión y no fiarnos solo de sus respuestas a la encuesta (ANEXO II), si no los cumple habrá que descartarlo.
- 9) Completar 30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con insulina humana y 30 pacientes diabéticos nefropáticos manejados con tolbutamida o glibenclamida.
- 10) Realizar el análisis estadístico de los resultados, obteniendo medias y la desviación estándar tanto para creatinina como para ácido úrico de cada grupo de pacientes, y así podamos aplicar la prueba de la t de Student.
- 11) Analizar los resultados obtenidos del análisis estadístico y obtener conclusiones.

• CAPITULO X •
RESULTADOS

CUADRO 10.1 Principales características de los pacientes diabéticos nefropáticos seleccionados

TRATAMIENTO	RANGD EDAD	TIEMPO CON DIABETES	TIEMPO CON NEFROPATIA	RANGO GLUCOSA SERICA(mg/dl)	% ACTIVIDAD DEPORTIVA
Insulina humana	45-75 años	13-25 años	1-10 años	128-230	16
Hipoglucemiantes orales	50-78 años	11-30 años	1-10 años	140-318	20

NOTA: Todos estos datos se obtuvieron a partir de la encuesta que aparece en el ANEXO II

FIGURA 10.2 Frecuencia de sexos de acuerdo al tipo de tratamiento

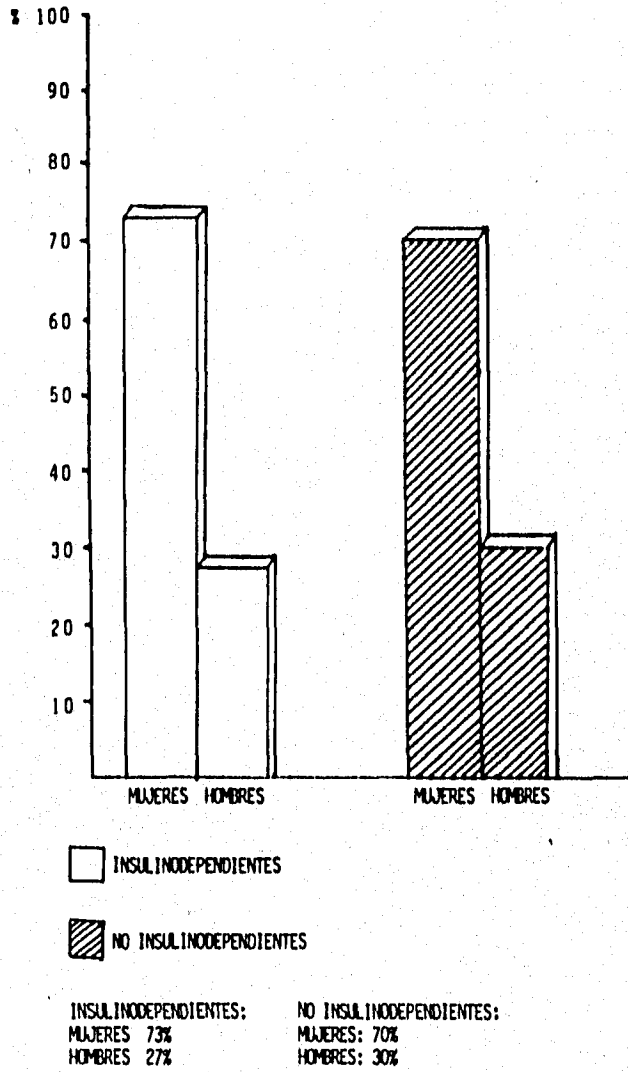


FIGURA 10.3 Frecuencia laboral de los pacientes diabéticos nefropáticos seleccionados

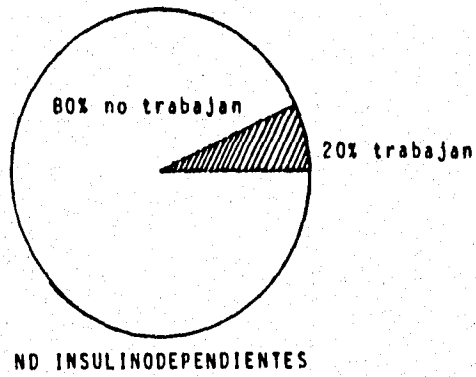
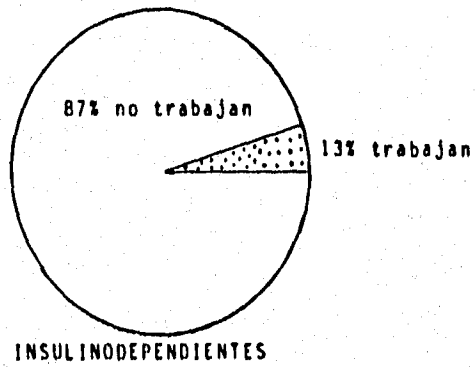
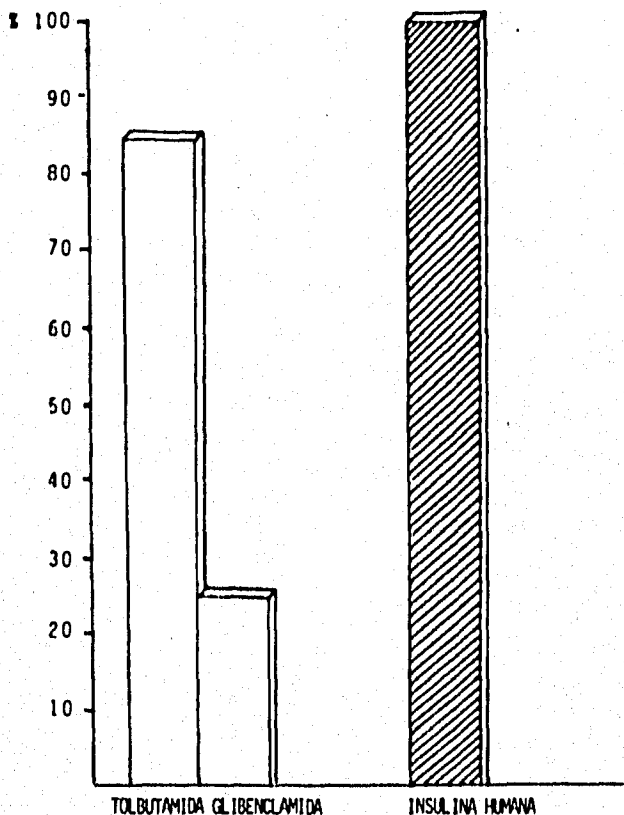


FIGURA 10.4 Porcentajes obtenidos a partir del tipo de tratamiento farmacológico administrado tanto a los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales como con insulina.



□ HIPOGLUCEMIANTES ORALES

▨ INSULINA

TOLBUTAMIDA 85%
GLIBENCLAMIDA 15%
INSULINA HUMANA 100%

CUADRO 10.5 Resultados obtenidos para los valores de creatinina sérica de pacientes diabéticos nefropáticos

TRATAMIENTO	n	\bar{x}	S2	g.l.	t tablas	t calc	Decisión
Insulina humana	30	0.8666	0.0712				
Hipogluc. orales	30	1.2266	1.0999	33	-2.4380	-1.8227	Si hay diferencia estadísticamente significativa
				p<0.01			

DONDE:

n= tamaño de muestra

\bar{x} = media aritmética

S2= varianza

p= nivel de significancia

g.l.= grados de libertad

t tablas= valor de la prueba t de Student obtenido con tablas estadísticas

t calc= valor de la prueba t de Student obtenido usando el estadígrafo de prueba

VALORES DE REFERENCIA: 0.7-1.5 mg/dl
Laboratorio de Análisis Clínicos UMF No. 75 del IMSS

CUADRO 10.6 Resultados obtenidos para los valores de ácido úrico sérico de pacientes diabéticos nefropáticos

TRATAMIENTO	n	\bar{X}	S ²	g.l.	t tablas	t calc	Decisión
Insulina humana	30	3.7166	2.0910	p<0.01	59	-2.3900	Si hay diferencia estadísticamente significativa
Hipogluc. orales	30	4.2500	1.7163				

DONDE:
n = tamaño de muestra
 \bar{X} = media aritmética
S² = varianza
p = nivel de significancia
g.l. = grados de libertad
t tablas = valor de la prueba t de Student obtenido con tablas
t calc = valor de la prueba t de Student obtenido usando el estadígrafo de prueba

VALORES DE REFERENCIA: 2.6-7.2 mg/dl
Laboratorio de Análisis Clínicos UMF No. 75 IMSS

DISCUSION DE RESULTADOS

Antes de comenzar a analizar los resultados obtenidos, considero importante el recalcar ciertos aspectos de la investigación - que se involucraron en la obtención de los resultados.

Para la realización de la investigación, se procedió a seleccionar un tamaño de muestra que se considera como pequeño, ya que solo se manejaron 30 pacientes diabéticos nefropáticos insulín-dependientes y 30 pacientes diabéticos nefropáticos que tomaban hipoglucemiantes orales. Desde el momento de proceder a seleccionar el tamaño de la muestra empleando herramientas estadísticas, como es la fórmula (ANEXO I) y el uso de tablas para estudios comparativos, obtuvimos un tamaño de muestra que se encontraba entre 13 y 17 pacientes para cada grupo. Este tamaño de muestra pequeño corre el riesgo de no seguir una distribución normal, por lo que se consideró como una variable que influyó en los resultados obtenidos. Aunque para esta investigación se hubiera deseado contar con una muestra más amplia, hubo cierta problemática que influyó en que también manejaríamos 30 pacientes para cada grupo. Entre esta problemática teníamos el hecho de que aunque la población diabética es grande en la UMF No. 75, no todos desde un principio podían ser incluidos ya que al momento de realizarles la encuesta (ANEXO II) manifestaban criterios que no correspondían a los de inclusión, descartando a muchos pacientes; además de que la mayoría, mes con mes acuden a su cita con su médico familiar y por lo tanto al laboratorio, muchas veces sucedió que la mayoría de ellos ya habían sido encuestados y por lo tanto había que tener cuidado en no repetirlos e incluirlos de nuevo en la determinación de creatinina y de ácido úrico, teniendo que esperar a veces un tiempo considerable para que nuevos pacientes fueran incluidos.

El hecho de que muchos pacientes no acudan también a su cita con el laboratorio también influyó en que el tamaño de muestra sea pequeño. También hay que considerar que cuando el paciente presenta complicaciones es canalizado al segundo nivel de atención en donde le dan toda la atención necesaria. En el caso de los expedientes clínicos, fue otra situación que dificultó el manejo de un tamaño de muestra más grande, ya que no era tan fácil tener acceso

a la información que contienen, ya que solo el médico familiar puede tener acceso a este tipo de información, y si es por otra instancia había que tener una aprobación por las autoridades respectivas.

Con respecto a el porque no se emplearon otras pruebas que -- nos determinarían más certeramente la función renal y complementarían el análisis, como lo es la prueba de deupración de creatinina, hay que tomar en cuenta que a los pacientes diabéticos el médico familiar les manda que de rutina les hagan la determinación de glucosa sanguínea y un exámen general de orina (EGO), si el médico -- manda a hacer otro tipo de estudio tiene que justificar el porque lo manda hacer y todavía el Departamento Clínico considera si es o no necesario. Además los pacientes ven con retiscencia el hecho de recolectar orina de 24 hr nada más por que uno se lo pida, siendo a veces que hay problemas para la recolección de una muestra pequeña de orina para el EGO o para un urocultivo.

El hecho de emplear un nivel de significancia del 1% o $p < 0.01$ se relaciona con el tamaño de muestra pequeño; a un tamaño de muestra pequeño y con el tipo de prueba de hipótesis que se empleó, si usamos una $p < 0.05$ la probabilidad de rechazarla es mayor que si empleamos una $p < 0.01$ y que amplía más la zona de aceptación.

En el cuadro 10.1 se resumen las principales características de los pacientes diabéticos nefropáticos que se incluyeron en la investigación y que se les estaba administrando insulina humana e hipogluemiantes orales, y que se capataron a partir de la encuesta que se les realizó (ANEXO II), mostrando características muy similares.

En primer lugar los pacientes mostraron un rango de edad muy similar tanto para insulino dependientes como para no insulino dependientes, ya que para la investigación se consideraron pacientes -- con 40 años de edad en adelante, por ser a esta edad en que generalmente se presenta la diabetes tipo II.

Los pacientes tanto insulino dependientes como no insulino dependientes también mostraron un rango de tiempo con la diabetes muy similar, observando que son enfermedades de larga evolución lo que es un factor de predisposición para presentar a la larga una evolución a alguna alteración a nivel renal, ocular o del sistema ner--

vioso central, aunado a un mal tratamiento.

El rango de tiempo con nefropatía de estos pacientes, fue el mismo para los dos grupos, habiendo pacientes de un año con la nefropatía hasta con 10. Los casos en los que la severidad de la IRC rebasaba a lo que el médico familiar podía tratar, eran mandados a un segundo nivel de atención ya que el paciente podría requerir de diálisis y que solo en un hospital de estas características es posible realizar, siendo una causa de que en la UMF No. 75 no haya pacientes con gravedad y complicaciones extremas, por lo que manejamos pacientes más o menos estables.

Al observar el rango de glucosa sérica que presentaban los pacientes diabéticos en los dos grupos se ve una tendencia alta en la concentración de glucosa de diabéticos tratados con HGO, mientras que los tratados con insulina humana mostrarán niveles arriba de los valores de referencia establecidos por el laboratorio pero están un poco más controlados que del otro grupo de pacientes. -- Los valores de referencia empleados por el laboratorio de la UMF No. 75 van de 75-120 mg/dl. Las glucosas se checaban con la presencia de glucosa en orina empleando las tiras reactivas. En el caso de los pacientes tratados con HGO el hecho de que se mantengan elevados los niveles de glucosa sérica predispone al paciente a presentar posibles alteraciones a nivel renal, siendo más fácil el control con insulina. Cabe mencionar que no se encontraron valores muy elevados de glucosa sérica (arriba de 400 mg/dl).

Un aspecto que pareció interesante e importante es el relativo con la realización de alguna actividad deportiva por parte de los pacientes y que en cierta forma alteraría los valores de creatinina sérica que obtendríamos de los pacientes, y por eso se incluyó en la encuesta (ANEXO II). Además se consideró que había que tomarlo en cuenta ya que varios de los pacientes asisten o están afiliados a un grupo de la tercera edad en los que hacen ejercicio y hacen actividades como es el basquetbol, volibol, aerobics y correr, practicándolo cada tercer día. Sólo un pequeño porcentaje -- que va del 16 al 20% en ambos grupos hacían ejercicio intenso, los demás caminaban o no hacían ninguna actividad física.

En la gráfica de barras que se muestra en la FIGURA 10.2, po-

demos observar un aspecto que es interesante que relaciona la frecuencia con respecto al sexo de los pacientes insulino-dependientes y no insulino-dependientes. Para esta investigación para ambos grupos no hubo distinción de sexos ya que se incluyeron tanto hombres como mujeres. En la bibliografía mencionan especialmente para el ácido úrico que los varones presentan niveles sanguíneos más altos con respecto a las mujeres de la misma edad; pero previamente se revisaron resultados anteriores obtenidos de ácido úrico en pacientes sanos y no hubo variaciones significativas que indicaran que tuvieramos que considerar la separación por sexos, incluso los valores de referencia que se emplean para el ácido úrico, así como para creatinina en la sección de Química Clínica son los mismos -- para varones y mujeres. Los valores de referencia empleados para ácido úrico sérico son 2.6 a 7.2 mg/dl, y los de creatinina son -- 0.7-1.5 mg/dl.

Para los 30 pacientes diabéticos tipo II que requieren insulina un 73% fueron mujeres y un 27% hombres, y de los 30 pacientes no insulino-dependientes un 70% fueron mujeres y un 30% hombres; como se ve no hay una gran diferencia en la frecuencia de mujeres y hombres en ambos grupos, llamando la atención el hecho de que las mujeres son las que en mayor cantidad asisten a sus citas al laboratorio y con su médico familiar, en comparación con los hombres. Este aspecto lo podemos relacionar con el hecho de que la mayoría de ellas no trabajan sino que se dedican al hogar, mientras que -- los varones trabajan principalmente como obreros o comerciantes.

En las gráficas de pastel que se observan en la FIGURA 10.3, en donde un 80-87% no trabaja (incluyendo mujeres y hombres pensionados o jubilados) es similar tanto para pacientes insulino-dependientes como para no insulino-dependientes. Siendo también similar el porcentaje para ambos grupos (13-20%) de los que sí trabajan; -- esto es interesante ya que es precisamente este hecho de que las mujeres se dediquen al hogar tengan tiempo para asistir a las citas, mientras que los varones que trabajan la mayoría de las veces no pueden acudir, debido a que no cuentan con permiso para faltar en la mañana cada mes.

Para los pacientes diabéticos que requieren tratamiento con HGO, están disponibles dos tipos de fármacos: tolbutamida y glibenclamida. La tolbutamida fue el medicamento que en mayor cantidad es administrado a pacientes diabéticos tipo II en la UMF No. 75, siendo la glibenclamida administrada en menor proporción. En el caso de la FIGURA 10.4, podemos observar que un 85% de los pacientes no insulino-dependientes se les administraba tolbutamida y un 15% tomaba glibenclamida. Hay una diferencia notable en la cantidad de pacientes tratados con tolbutamida con respecto a los de glibenclamida, ya que aunque la tolbutamida es un HGO de primer generación tiene a su favor el hecho de que ha demostrado tener pocas reacciones adversas, la eliminación de sus metabolitos es fácil por vía urinaria y lo principal es que es de bajo costo, aunque tenga que administrarse 3 veces al día. Mientras que la glibenclamida aunque se administre en una sola dosis, su absorción es más lenta y más difícil la eliminación de los metabolitos, haciendo que la tolbutamida tenga preferencia por los médicos familiares.

En el caso de los pacientes tratados con insulina, todos se inyectaban insulina humana, este fue un aspecto que también contribuyó a que se hayan elegido pocos pacientes, ya que en sí la gran mayoría de los diabéticos tipo II son tratados con HGO, mientras que había pocos pacientes tratados con insulina. Otro aspecto que contribuyó a esto es que a un principio se les administraba insulina de origen bovino, pero luego hubo un cambio a la insulina humana de acción intermedia, haciendo que la mayoría de los pacientes se descompensaran en sus niveles de glucosa sanguínea con una elevación severa, por lo que se tuvo que esperar un tiempo relativamente largo hasta que se observara que los niveles de glucosa se estabilizaran. En el caso de la diabetes tipo II la administración de insulina se da cuando el paciente presenta una falla desde el principio del tratamiento con HGO o después de un tiempo prolongado de la administración de los mismos; también se emplea en pacientes en período de estrés o enfermedades crónicas.

En el CUADRO 10.5 se muestran los resultados obtenidos después de haber realizado el análisis estadístico de los valores de creatinina sérica de pacientes diabéticos nefropáticos, empleando la prueba de la t de Student.

Como lo que queremos es comparar medias, lo primero que observamos es que la media aritmética obtenida con los valores de creatinina sérica de pacientes tratados con hipoglucemiantes orales es mayor que la media obtenida para los pacientes tratados con insulina. Se observa que hay una diferencia estadísticamente significativa -- cuando aplicamos la prueba de la t de Student; sin embargo, no podemos establecer plenamente y definitivamente que exista una asociación del tratamiento con hipoglucemiantes orales y con insulina humana con los niveles séricos de creatinina ya que no se encontraron dichos valores elevados en forma experimental, sino que se mantuvieron dentro de los valores de referencia establecidos por el laboratorio (0.7-1.5 mg/dl). El hecho de que al realizar el cálculo del estadígrafo nos diera como decisión de que sí había diferencia estadísticamente significativa lo podemos explicar en base a la dispersión que presentaron los datos que se involucraron en el cálculo de la varianza. La varianza es una medida de la dispersión de dichos datos, si observamos el valor que se obtuvo para la varianza en ambos grupos de pacientes vemos que entre ellas hay una gran diferencia por lo que la dispersión no es muy grande tal vez ocasionado -- por el tamaño de muestra pequeño que manejamos y por lo tanto ocasiona que no muestren grandes variaciones al determinarlos a partir de los sueros de los pacientes seleccionados.

Experimentalmente se esperaba la elevación de dichos valores -- obtenidos a partir de pacientes diabéticos nefropáticos tratados -- con HGO, aunado a que la creatinina sérica es un indicador que se eleva claramente cuando hay una falla renal y por eso se emplea la prueba de la depuración de creatinina endógena en la que se necesita la concentración de creatinina urinaria. Pero hay que considerar que aunque los valores estén normales en el suero, no se excluye -- que la nefropatía no esté presente ya que el riñón cuenta con una gran reserva funcional que hace que a veces los valores obtenidos -- por pruebas de laboratorio no concuerden con el diagnóstico. Además de que como ya se mencionó los pacientes con Insuficiencia Renal -- Crónica y que requieren diálisis son atendidos en un segundo nivel de atención.

En el caso de la determinación de ácido úrico sérico en pa-
cientes diabéticos nefropáticos, el análisis estadístico de los re-
sultados también se llevó a cabo por la t de Student para compara-
ción de medias y los resultados obtenidos de dicho análisis esta-
dístico se resumen en el CUADRO 10.6.

Los pacientes tratados con insulina humana presentaron una me-
dia aritmética menor que la de la media aritmética obtenida de los
valores séricos de ácido úrico de pacientes tratados con HGO; tam-
bién en esta determinación las varianzas de ambos grupos de pacien-
tes muestran una diferencia considerable al igual que ocurrió con
la creatinina haciendo que al calcular el estadígrafo también se -
haya obtenido una diferencia estadísticamente significativa que al
igual con la creatinina no se pueda establecer plenamente que exis-
ta una diferencia entre los tratamientos con insulina humana e hi-
poglucemiantes orales en relación con la concentración de ácido -
úrico sérico.

Aunque se obtuvieron valores bajos de ácido úrico (hipourice-
mia) en los pacientes tratados con insulina humana, también se ob-
tuvieron valores que caen mayormente dentro de los valores de refe-
rencia establecidos por el laboratorio (2.6-7.2 mg/dl), ocasionan-
do la dispersión de los datos que afectaran el cálculo de las va-
rianzas y por lo tanto el cálculo de la t de Student.

Esta bien establecido que los pacientes diabéticos no insuli-
nodependientes a los que se les administra insulina en vez de hip-
glucemiantes orales, presentan hipouricemia pero no a un nivel tan
bajo como ocurre con los pacientes insulino-dependientes jóvenes y
aunque también está establecido que esta condición se debe a un de-
fecto tubular en donde la excreción urinaria de uratos está aumen-
tada, los mecanismos del porque se da esta anomalía no está bien -
clara.

Los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales debieron -
experimentalmente mostrar una elevación del ácido úrico, pero mos-
traron valores dentro de lo normal.

Por lo que al igual que con la creatinina, aunque sus eleva-
ciones no son tan marcadas para detectar una falla renal, su excre-
ción también descansa en el riñón, y si también encontramos valo-
res normales en pacientes diabéticos con nefropatía manifiesta, --

esto puede ser ocasionado por que el riñón compensa esa disminu---
ción sérica, disminuyendo la excreció urinaria para que se eleven -
los niveles de uratos séricos, y así equilibrar la fisiología de -
los uratos, en el ya de por sí deteriorado riñón diabético.

C O N C L U S I O N E S

A partir de los resultados obtenidos del análisis estadístico realizado a muestras en las que se cuantificó la creatinina y ácido úrico séricos de pacientes diabéticos nefropáticos tratados con insulina humana y con hipoglucemiantes orales como la tolbutamida y la glibenclamida se concluye que:

- Estadísticamente en este estudio se demostró que sí hay diferencia significativa entre el tratamiento con insulina y con hipoglucemiantes orales, con respecto a los niveles de creatinina y de ácido úrico sérico obtenido de pacientes diabéticos nefropáticos.

- A pesar de esta diferencia estadísticamente significativa, no se pudo establecer una asociación del tratamiento tanto con insulina como con hipoglucemiantes orales con respecto a los niveles séricos de creatinina y de ácido úrico, ya que experimentalmente no se demostró que exista dicha asociación, al no encontrar la elevación de los niveles séricos de dichos metabolitos.

• C A P I T U L O X I I I •

PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

Para la realización de esta investigación nos vimos con varios obstáculos que se tuvieron que superar. El principal fué la falta de información que nos sirviera de apoyo para poder plantear bien nuestro problema, y otro fué aquel que involucraba el tamaño de una muestra adecuado. Si tal vez se hubiera realizado esta investigación en un segundo nivel de atención, hubieramos podido contar con la facilidad de manejar un tamaño de muestra mucho mayor y haber traído como consecuencia una mayor confiabilidad en los resultados obtenidos.

Consideramos que este tipo de investigaciones tienen relevancia, ya que en nuestro país la incidencia de diabetes mellitus cada vez es mayor. El hecho de que se realicen estas investigaciones es un gran avance para la comprensión y estudio de los pacientes diabéticos en México, ya que caso toda la información recabada se realizan en poblaciones que se ha demostrado claramente presentan grandes variaciones fisiológicas, como es el caso de la población anglosajona y la población de origen asiático.

A N E X O I

FORMULAS ESTADISTICAS

MEDIA ARITMETICA:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad n = \text{tamaño de muestra}$$

VARIANZA

$$s^2 = \frac{\sum (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

TAMAÑO DE MUESTRA PARA COMPARAR PROMEDIOS:

$$d = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\delta}$$

ESTADIGRAFO DE PRUEBA (t DE STUDENT):

$$t \text{ calc} = \frac{\bar{y}_1 - \bar{y}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

GRADOS DE LIBERTAD:

$$g.l. = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 + 1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 + 1}} - 2$$

A N E X O II

Nombre: _____ Consultoría: _____
 Na. de afiliación _____

Edad _____ Sexo (M) (F)

1.- ¿Cuál es su ocupación actual? _____ Tiempo _____

2.- ¿Qué tipo de diabetes presenta? Tipo I () Tipo II ()

3.- ¿Cuál es el medicamento que usa? _____

4.- ¿Hace cuánto que le diagnosticaron la diabetes? _____

5.- ¿Cuál fue la última vez que se realizó su chequea médica? _____

6.- ¿Cada cuándo se realizan sus estudios de laboratorio? _____

7.- ¿Qué cifras globales maneja de glucosa en su padecimiento? _____

8.- ¿Padece exclusivamente problemas renales ocasionados por la diabetes?
 (Si)
 (No) ¿Cuál es? _____

9.- ¿Al cuánto tiempo de presentar la diabetes apareció el problema renal?

10.- ¿Padece alguna otra enfermedad en este momento?
 (Si)
 (No) ¿Cuál? _____

11.- ¿Esta tomando medicamentos en este momento?
 (Si)
 (No) ¿Cuál? _____ ¿Con que frecuencia? _____

12.- ¿Desde cuándo no toma medicamentos? _____

13.- ¿Realiza alguna actividad deportiva?
 (Si)
 (No) ¿Cuál? _____ ¿Con que frecuencia? _____

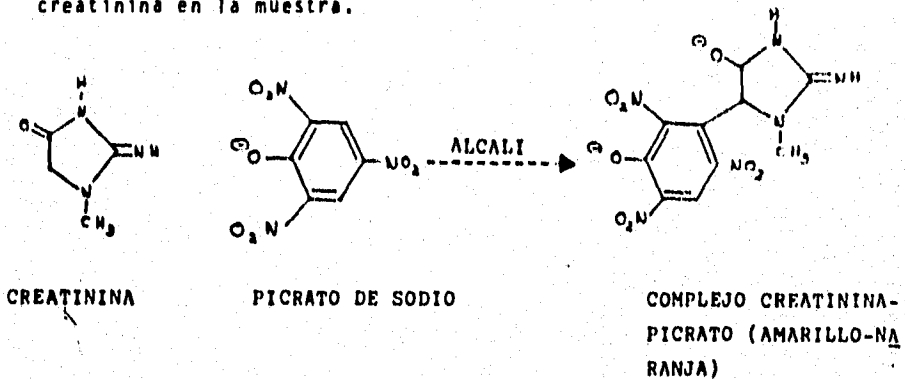
14.- ¿Generalmente cuál es su alimentación?

	DIARIO	A VECES	NUNCA		DIARIO	A VECES	NUNCA
Carnes rojas				Papas fritas			
Pescado				Tortitas			
Pollo				Leche			
Pan				Agua fresca			
Huevo				Agua simple			
Cereales				Refrescos			
Café				Enchiladas			
Carnes finas				Frituras			
Granos				Golosinas			

FUNDAMENTOS DEL MÉTODO DE JAFFÉ PARA LA DETERMINACIÓN DE CREATININA

En 1886, Jaffé describió un método para la determinación de creatinina, que involucraba un filtrado libre de proteínas, y una reacción con ácido pícrico en una solución alcalina. Aunque se han descrito diferentes métodos desde entonces, todavía la reacción clásica de Jaffé es la más ampliamente utilizada. La reacción de Jaffé esta sujeta a interferencias por un número de sustancias incluyendo proteínas y glucosa. Se han desarrollado modificaciones del procedimiento para combatir las desventajas.

La creatinina reacciona con ácido pícrico en condiciones alcalinas, para formar un complejo de color que absorbe a 505 nm. El índice de formación de color es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.



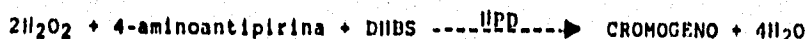
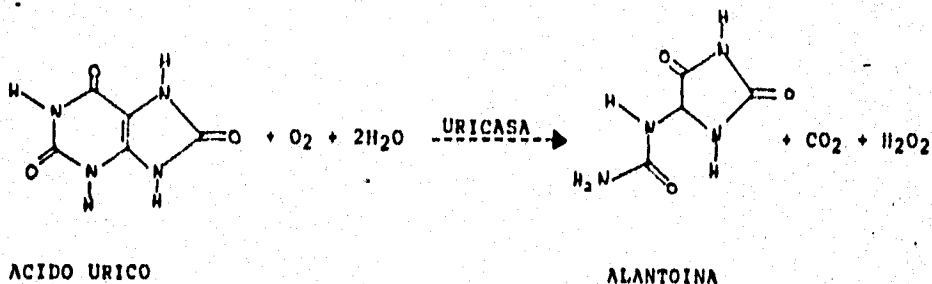
FUENTE: Kaplan AL, Pesce AJ. 1987

La reacción se realiza a temperatura constante de menos de 30°C, a mayores temperaturas, la glucosa, el ácido úrico y el ácido ascórbico pueden tener una acción reductiva inaceptablemente elevada con el picrato, formandose picramato, con absorbancia máxima a 482 nm, produciéndose una sobreestimación de creatinina. Es importante también mantener constante la temperatura porque la absorbancia del ion picrato y el producto de la reacción creatinina-picrato aumentan al aumentar la temperatura. (47)

A N E X O IV

FUNDAMENTOS DEL METODO DE URICASA PARA LA DETERMINACION DE ACIDO URICO

El ácido úrico ha sido determinado por métodos que emplean -- ácido fosfotúngstico y varias variantes de este método han sido de sarrolladas, pero estos son influenciados por muchas sustancias en el proceso. La enzima uricasa ha sido ampliamente usada para la de terminación de ácido úrico por su especificidad, siendo el peróxido de hidrógeno un producto de la reacción uricasa-ácido úrico, -- que unido a otras reacciones enzimáticas dará un producto de color que se puede medir a 520 nm.



DHBS = 2,4-diclorofenolsulfonato

HPD = peroxidasa

FUENTE: Kaplan AL, Pesce AJ. 1987

El ácido úrico es oxidado por la uricasa a alantofna y peróxido de hidrógeno. DHBS= 4-aminoantipirina + peróxido de hidrógeno en presencia de peroxidasa produce un cromógeno coloreado que es medido a 520 nm. La intensidad y color a 520 nm es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra. (47)

A P E N D I C E 1

PREPARACION DE REACTIVOS

*MULTICALIBRADOR 1 Y 2. (CIBA-CORNING)

Están basados en suero bovino al cual se le añadió constituyentes no proteicos. Agentes bacteriostáticos han sido añadidos.

Preparación:

Reconstituir los multicalibradores 1 y 2 con 5 ml exactos de agua destilada, tapar el frasco y dejar reposar de 5 a 10 minutos. Mezclar suavemente, sin agitar el contenido hasta disolver.

Almacenar en refrigeración entre 2-8°C.

*SUERO CONTROL NORMAL (ACCUTROL NORMAL DE SIGMA DIAGNOSTICS)

Suero de control liofilizado de suero humano, con valores de referencia normales.

Preparación:

Reconstituir con 5 ml de agua destilada. Dejar reposar 30 minutos y disolver el contenido sin agitar.

Almacenar en refrigeración entre 2-8°C.

*SUERO CONTROL ANORMAL (PRECIPATH DE LAKESIDE)

Suero de control liofilizado de suero humano, con las concentraciones la mayoría de las veces en el intervalo patológico.

Preparación:

Reconstituir con 5 ml de agua destilada. Dejar reposar 30 minutos y disolver el contenido sin agitar.

Almacenar en refrigeración entre 2-8°C.

A P E N D I C E II

PREPARACION DE REACTIVOS

*REACTIVO DE ACIDO URICO (POINTE SCIENTIFIC)

Las concentraciones se refieren al reactivo reconstituido:

- 4-aminopirina 0.3 M
- 3,5-dicloro-2-hidroxibenzensulfonato 2mM
- Uricasa 150 U/l
- Peroxidasa 5000 U/l
- Estabilizadores no reactivos y preservativos

Preparación:

Reconstituir el reactivo de ácido úrico con 15 ml de agua destilada, tapar y girar suavemente para disolver. No agitar.

Almacenar en refrigeración entre 2-8°C.

*REACTIVO DE CREATININA (HORIZON)

- Acido pícrico 36mM
- Hidróxido de sodio 240 mM

Preparación:

Preparar el reactivo de creatinina combinando volúmenes iguales de ácido pícrico e hidróxido de sodio y mezclar.

- 1.- Figuerola D. Diabetes. 2a. ed. España: Editorial Salvat, 1990
- 2.- Herrera M, Lafragua G. Diabetes mellitus. México: Editorial -- Interamericana, 1993
- 3.- Islas A, Guinzberg L. Diabetes mellitus. México: Editorial --- Interamericana, 1993
- 4.- Resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. - México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Sa- lud, 1993
- 5.- Kilo Ch. Diabetes mellitus. México: Editorial Limusa, 1991
- 6.- Pacheco M, Fuentes L. Diabetes mellitus. Rev. Fac Med Mex 1983; 45(3): 278-285
- 7.- Engle VF. Diabetes, cuidado y control. España: Editorial Doyma, 1987
- 8.- Drury MF. Diabetes mellitus. 2a. ed. España: Editorial Médica Panamericana, 1991
- 9.- Lessons from the diabetes control and complications Trial Ame- rican Diabetes Association. Diabetes 1993; 42(11): 1555-1558
- 10.- Goth L. Farmacología clínica. México: Editorial Médica Paname- ricana, 1990
- 11.- Skyler RE, Adler S. Insulin pharmacology. Med Clin North Am 1988; 6:1433-1449
- 12.- Litter M. Compendio de farmacología. 4a. ed. Argentina: Edito- rial El Ateneo, 1992
- 13.- Salazar J. Insulina humana. Med Intern Mèx 1987; 3:25-27
- 14.- White JR. Insulin and sulfonylureas in the treatment of diabe- tes mellitus. Am Pharm 1992 Aug; NS32(8): 39-43
- 15.- Lebovitz HE. Oral hypoglycemic agents. Primary care 1988; 15: 353-358
- 16.- Ferner R. Hypoglycemic agents. Med Clin North Am 1988; 6: --- 1417-1430
- 17.- Melander A, Thalassinis NC. Sulfonylureas why, which an how? Diabetes care 1988; 15: 353-361
- 18.- Galloway JA. Therapy for NIDDM. Diabetes care 1990; 13: ---- 1210-1234

- 19.- Jönson A. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. --
Diabetes care 1994 ; 17: 142-145
- 20.- Vander GJ. Fisiología renal. 2a. ed. México: Editorial Mc Graw
Hill, 1983
- 21.- Tortora GJ. Principios de anatomía y fisiología. 3a. ed. México:
Editorial Harla, 1984
- 22.- Thibodeau GA. Textbook of anatomy and physiology. USA: Mosby
Company, 1979
- 23.- Bargmann W. Histología y anatomía microscópica humanas. 2a. ed.
España: Editorial Labor, 1984
- 24.- Pinter GG, Avram MN. What causes renal failure? Lancet 1990 -
Mar 10; 335(8689): 590-591
- 25.- Ritz E, Mac Nally PG. Diabetic nephropathy. Diabetic Med 1991
Apr; 8(4): 289-291
- 26.- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. En: Brenner BM, Rector FC.
The kidney, Filadelfia: WB Saunder Co, 1986: Vol. 11: 1377-1397
- 27.- Kelley M. Principios de medicina interna. Argentina: Editorial
Médica Panamericana, 1990
- 28.- Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. Diabetes ---
1976; 25(Suppl 1): 872-879
- 29.- Jones RH, Hayakawa H. The progression of diabetic nephropathy.
Lancet 1979; 1: 1105-1106
- 30.- Reddi AS, Camerini-Davalos RA. Diabetic nephropathy. Arch Intern
Med 1990; 150(1): 31-43
- 31.- Tung P, Levin SR. Nephropathy in non-insulin-dependent diabe-
tes mellitus. Am J Med 1988; 85(Suppl 5A): 131-135
- 32.- Dere WH, Groggel GG. Update on diabetic nephropathy in NIDDM.
Geriatrics 1990; 45(7): 48-56
- 33.- Searcy RL. Diagnostics biochemistry. USA: Editorial Mc Graw -
Hill, 1989
- 34.- Neuhaus OW, Orten JM. Bioquímica humana. 10a. ed. Argentina:
Editorial Médica Panamericana
- 35.- Balcells GA. La clínica y el laboratorio. 15a. ed. México: --
Editorial Salvat, 1992
- 36.- Siest G, Galteau MM. Análisis clínicos y medicamentos. España:
Editorial Ooyma, 1987

- 37.- Mitch WE, Walser M. Management of the patient with renal failure. En: Brenner BM, Rector FC. The kidney. Filadelfia: WB Saunders Co; 1986; Vol II: 1759-1768
- 38.- Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serun creatinine and renal function. Ann Rev Med 1988; 39: 465-490
- 39.- Newsholme FA, Leech AR. Bioquímica médica. México: Editorial Interamericana, 1990
- 40.- Schiri M, Iwamoto H, Shiigai T. Diabetic renal hypourycemia. Arch Intern Med 1987 Feb; 147: 225-228
- 41.- Muñoz JA, Martínez A, Pardo F, Lafuente M. Evidencia del manejo renal anormal de ácido úrico en pacientes diabéticos insulínodpendientes. Rev Clin Esp 1990; 186(4): 159-162
- 42.- Magoula I, Tsapas G, Palestas K. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia. Nephron 1991; 58: 21-26
- 43.- Tisher CC, McCoy RC. Diabetes mellitus y riñón. En: Suki WN, Eknayan G. Patología renal en las enfermedades sistémicas. - España: Editorial Doyma, 1984: 439-461
- 44.- Facchi F. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991 Dec 4; 266(21): 3008-3011
- 45.- Gerich JE. Sulfonylureas in the treatment of DM. Mayo Clin -- Proc 1985; 60: 439-443
- 46.- Galloway JA. Insulin therapy for NIDDM. Diabetes care 1990; 13: 1210-1234
- 47.- Kaplan AL, Pesce AJ. Química clínica. Argentina: Editorial -- Médica Panamericana, 1987