

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

74
2ej.

MANEJO DE LA MICROALBUMINURIA CON CAPTOPRIL Y PRAVASTATIN EN PACIEN- TES DIABETICOS TIPO II

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. LEONEL ARTURO QUINONES SALIDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes científicos.....	3
Justificación.....	16
Objetivo primario.....	17
Objetivo secundario.....	17
Hipotesis nula.....	18
Hipotesis alterna.....	18
Diseño del estudio.....	18
Diseño estadístico.....	18
Material y métodos.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	30

INTRODUCCION

Después de solventar a grandes rasgos los problemas para la insuficiencia renal en etapa terminal a fines del decenio de 1960, el número de pacientes diabéticos aceptados para este programa ha ido aumentando de manera constante, en especial durante el último decenio, no sólo en Estados Unidos sino también en Europa. En el primero uno de cada tres o cuatro pacientes que ingresan a un programa de apoyo renal es diabético. La nefropatía diabética es, probablemente, hoy en día el trastorno aislado más importante que conduce a la insuficiencia renal. El hecho no es sorprendente, ya que, aún ahora, cerca de 30% de los enfermos dependientes de la insulina tienden a desarrollar nefropatía diabética con incidencia máxima después de 15 años del diagnóstico.

La insuficiencia renal en etapa terminal es una carga muy pesada para los pacientes cuyo tratamiento es difícil y muy caro, sobre todo en presencia de diabetes. Solo una proporción pequeña de los enfermos que se habían salvado de la nefropatía después de padecer diabetes durante 20 a 25 años presentaron nefropatía más tarde. Así en los últimos años una de las metas de la investigación es tratar de encontrar los primeros cambios en la función y estructura renal que podrían predecir el desarrollo

subsiguiente de enfermedad renal más avanzada e identificar a aquellos pacientes adecuados para una intervención terapéutica temprana. A raíz de estos estudios surgió el concepto de nefropatía diabética incipiente, caracterizada por aumentos subclínicos en la excreción urinaria de albúmina, la llamada microalbuminuria.

El porqué de la diversidad observada en el desarrollo de la nefropatía en etapa terminal en la diabetes no ha sido aclarado, pero se considera que podrían ser importantes algunos factores genéticos en la hipertensión. También es probable que el control metabólico sea de importancia decisiva, sobre todo para la aparición de lesiones glomerulares tempranas. No se observa nefropatía temprana a menos de que el paciente tenga (o haya tenido) diabetes. Es posible que otros factores subyacentes moduladores y no relacionados con el metabolismo, o la ausencia de tales factores, pueda explicar la notable heterogeneidad del cuadro clínico observado en la diabetes de larga evolución.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los conceptos vertidos en los aspectos de la nefropatía asociada con la diabetes mellitus han cambiado ostensiblemente en las décadas más recientes. Actualmente el enfoque que recibe la nefropatía diabética reside en la microangiopatía y en particular el engrosamiento de la membrana basal. Estas observaciones han sido basadas en los hallazgos en investigaciones previas, en biopsias de musculo liso de cuadriceps de pacientes diabéticos. La proteinuria clínica es generalmente definida como la excreción urinaria de proteínas mayor a 5grs. en 24 hrs.

La aparición de proteinuria en el paciente diabético marca la fase final de la función renal, ya que de esta manera se puede inferir daño endarterial a diferentes niveles, siendo el más usual el daño coronario. Se puede mencionar que el daño incipiente en la función renal se establece a los 5 años, aproximadamente de establecido el diagnóstico, con franca proteinuria a partir de los 7 años; la proteinuria persistente es primariamente de origen glomerular (1).

La proteinuria manifestada como nefropatía diabética es inicialmente muy selectiva, con filtración preferencial de albúmina aniónica hasta que la cifra de filtración glomerular disminuye a menos de 20mls/min. (1,2).

La interrelación entre proteinuria y las cifras de presión arterial son estrechas. Estudios recientes en modelos de ratas han demostrado que tanto el manejo médico como el de la dieta en relación a la disminución de la presión glomerular capilar retarda la aparición de la glomeruloesclerosis, este modelo de daño renal es análogo al que ocurre en las nefronas del paciente con enfermedad renal crónica progresiva.

Estudios experimentales han demostrado que las anomalías en el metabolismo de los lípidos pueden contribuir al daño renal progresivo. Kesiske et al, de la Universidad de Minnesota, emplearon clofibrato y mevinoloin, ambos con efectos sobre la disminución de niveles de lípidos séricos, en modelos de ratas con reducción en la masa renal. En ambos tratamientos se observó una disminución de la albuminuria así como en la glomeruloesclerosis, con función renal significativamente conservada (3). Estos resultados y los de otros estudios, son concordantes con la hipótesis de que las alteraciones en el metabolismo de los lípidos tiene un papel importante en el desarrollo y progresión del daño renal.

Por otro lado se han sugerido algunos otros factores importantes como la elevación en la presión hidrostática en el capilar glomerular, la cual daña la barrera de filtración resultando en colapso capilar y formación de esclerosis segmentaria. La pérdida del glomérulo lleva a mayor respuesta funcional e hipertrófia, perpetuando un mecanismo de autodestrucción glomerular.

-El papel de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ha demostrado en algunos estudios, en los cuales se observa una disminución en la proteinuria a través de una reducción en la presión hidrostática capilar glomerular y se ha sugerido que disminuye la progresión en la disminución de la velocidad de filtración glomerular, sin embargo los estudios actuales no han evaluado los efectos de este tratamiento a largo plazo y se ha reportado el efecto sostenido por un año.

Estos efectos bien pudieran ser secundarios a una disminución en la presión arterial sistémica y los cambios hemodinámicos resultantes de ésta sobre el riñón, sin embargo la hipertensión glomerular puede presentarse cuando la hipertensión arterial se encuentra ausente y los efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son prácticamente los mismos en lo que respecta a la función glomerular (5,6,7,8,9).

Estos estudios se han enfocado al tratamiento de uno de los factores que condicionan el daño renal progresivo, sin embargo éstos no son mutuamente excluyentes y el incidir sobre ellos en forma combinada podría tener mejores efectos en cuanto a los mecanismos que llevan a la proteinuria y disminución de la función renal hasta la insuficiencia crónica irreversible.

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre las alteraciones microvasculares y la diabetes mellitus, pudiendose citar las siguientes:

-las lesiones renales en el diabético pueden observarse en cualquiera de las variedades de pacientes diabéticos, como en animales de experimentación. En la diabetes secundaria como la producida por pancreatitis crónica, acromegalia, hemocromatosis también se observan alteraciones vasculares. Estas alteraciones vasculares se han detectado tanto en pacientes diabéticos tipo I como tipo II.

Maurer y colaboradores han afirmado que las lesiones mesangiales establecidas en ratas diabéticas pueden ser revertidas con trasplante del riñón diabético a un huésped sin alteraciones en las células beta, y viceversa. El mismo grupo de investigadores demostró que riñones humanos de donadores no diabéticos desarrollaron lesiones típicas de pacientes diabéticos trasplantados.

La observación clínica de la nefropatía tiene estrecha relación con el tiempo de duración de la enfermedad. (6).

La proteinuria se presenta en aproximadamente el 35% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I, siendo la prevalencia menor en los pacientes no insulino dependientes, esto está influenciado por variaciones étnicas.

Se ha detectado una alta incidencia en los pacientes japoneses, asiáticos, mexicanos, en quienes se ha detectado en edades tempranas. Existen variaciones étnicas, como sucede en Europa debido a la alta frecuencia de la diabetes tipo II lo cual conduce a similares cifras tanto de pacientes tipo I como de tipo II. La diabetes es la patología más comúnmente detectada como causa de insuficiencia renal crónica terminal, en algunos países y ciudades. La nefropatía diabética representa la tercera parte de los trasplantes renales realizados. Las características de la albuminuria si bien han sido más ampliamente estudiadas en los pacientes tipo I, en los pacientes tipo II acontecen cambios similares; la proteinuria persistente alcanza un pico en la incidencia en los pacientes que tienen diabetes con promedio de 16 años de evolución. La cifra de filtración glomerular puede ser normal o aún elevada al inicio de la proteinuria clínica persistente, pero tiende a disminuir

inexorablemente en cifras variables, pero una aproximación es de 1 ml.min.mes. Como siempre acontece pueden existir múltiples variables de individuo a individuo.

Habitualmente en la mayoría de los pacientes la depuración tiende a disminuir linealmente con el tiempo, pero los factores que lo determinan son aún desconocidos, pero se ha visto como factor primordial, la presión hidráulica glomerular.

La excreción urinaria de proteínas se incrementa en relación con la declinación del filtrado glomerular, estableciéndose una estrecha y significativa correlación negativa entre el filtrado glomerular, la tasa de filtración glomerular y la depuración de albumina e IgG. La excreción de albumina correlaciona con la proteinuria persistente, en aproximadamente el 50%.

La proteinuria persistente es primariamente glomerular, la capacidad de reabsorción tubular se encuentra totalmente saturada, los cambios en la excreción urinaria de proteínas se realiza através de cambios transglomerulares.

La excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular, como es la beta 2 globulina ó lisozyma no incrementa importantemente la excreción glomerular, la saturación de reabsorción tubular en las nefronas funcionantes con sobrecarga proteica puede ocasionar una disminución y/o disfunción primaria tubular.

La depuración urinaria de Beta-2 globulina alcanza cifras exponenciales cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de 40mls/min.

La proteinuria en la nefropatía diabética es inicialmente altamente selectiva, con filtración preferencial de albúmina aniónica hasta que el filtrado glomerular desciende a menos de 20mls/min. En este estado, la cifra de depuración neutral, IgG se incrementa proporcionalmente mas que la albúmina, con la aparición de proteínas de baja densidad cuando el filtrado alcanza cifras de 10mls/min. Esta pérdida de proteínas de baja densidad del filtrado glomerular en la nefropatía diabética avanzada ha sido atribuida, en un estado fisiopatológico, a la aparición de defectos glomerulares (corto-circuitos) en aproximadamente 1-2% del total del area de filtrado.(7).

La microalbuminuria es un signo pronóstico casi seguro de nefropatía diabética dependiente de la insulina. Puede definirse como el aumento del índice de excreción urinaria de albúmina pero sin proteinuria clínica concomitante. Cabe señalar que cuando aparecen las anomalías, la velocidad de progresión y el tiempo varían considerablemente.

Según una publicación colectiva varios centros han aceptado los siguientes criterios para alteraciones renales tempranas en diabéticos dependientes de insulina. Se considera que hay microalbuminuria cuando la excreción urinaria de albumina es superior a 20ugr por minuto y menor o igual a 200mcg por minuto. Este nivel de la excreción urinaria de albúmina corresponde aproximadamente a 30 a 300mgs por 24 horas. Se sospecha nefropatía diabética incipiente cuando se encuentra microalbuminuria en dos de tres muestras de orina tomadas consecutivamente, de preferencia dentro de un plazo de seis meses. NO debe haber bacteriuria significativa en la orina y ésta debe obtenerse con buen control metabólico.

Deben descartarse otras causas de excreción urinaria de albúmina aumentada, especialmente si la diabetes ha estado presente durante menos de seis años. Se considera que existe nefropatía diabética manifiesta cuando de manera persistente la excreción urinaria de albúmina es superior a 200ug por minuto. Hay que excluir otras causas de excreción urinaria de albúmina aumentada especialmente si los pacientes no muestran signos de retinopatía diabética. Más de 300mgs de albúmina por 24 horas corresponde aproximadamente a más de 0.5gr de proteínas totales por 24 horas. Cabe señalar que un tratamiento antihipertensor puede reducir

considerablemente la excreción urinaria de albúmina, desde un nivel que corresponde a una nefropatía manifiesta hasta índices de excreción mucho más bajos.(9).

Los pacientes con diabetes tanto del tipo I como del tipo II en quienes los niveles de glucosa están razonablemente controlados se encuentran en un estado de expansión del volumen extracelular. Esta expansión resulta del contratransporte de grandes cantidades de sodio del líquido extracelular que acompaña un incremento de reabsorción de glucosa por el túbulo renal.

En el riñón, la respuesta vasodilatadora causa un incremento de la presión sanguínea para ser transferida a la microcirculación glomerular, propiciando un estado de hiperfiltración e hiperperusión y finalmente lesión capilar.

La lesión a los capilares glomerulares inicia una retroalimentación positiva en el asa, resultando una destrucción de más y más glomerulos.

Un ciclo similar de eventos ocurre en la circulación retiniana. La nefropatía en el paciente diabético sigue una inexorable progresión que es lenta en algunos pacientes y rápida en otros. La pérdida de nefronas asociada a otras formas de disfunción renal, resección renal, lesiones inmunológicas también causan incremento en la presión y flujo en los glomerulos residuales.

En ambos tipos de paciente, tanto los diabéticos como los pacientes con hipertensión, un aumento en la presión glomerular así como en el flujo es aparente antes de la pérdida funcional. A través de una reducción en la ingesta proteica puede disminuir la hipertensión capilar.

El impacto de la terapia antihipertensiva en la presión arterial capilar fue examinada en un estudio con dos grupos de ratas diabéticas con control metabólico mediante insulina. Un grupo recibió inhibidores de la ECA y el otro grupo fue control.

La hipertensión atribuida al flujo glomerular elevado fue resuelto en el grupo tratado con inhibidores de la ECA.

Los animales que recibieron el inhibidor de la ECA tuvieron una insignificante reducción en el filtrado glomerular resultante en la disminución del flujo sanguíneo (10).

Mogensen en 1976 demostró una significativa correlación entre la disminución en el filtrado glomerular y la cifra diastólica en la nefropatía diabética.

Recientemente, Laffel y colaboradores encontraron que los cambios anuales en los niveles séricos de creatinina se incrementaron significativamente con el incremento de la presión diastólica en los pacientes con nefropatía diabética.

En ratas diabéticas tratadas con streptozocina, comparadas con ratas hipertensas espontáneas, la hipertensión inducida incrementó la presión hidráulica capilar glomerular.

Algunos investigadores han visto que el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel crucial en la regulación del filtrado glomerular renal así como en el flujo plasmático renal son reducidos por estenosis de la arteria, o estrechamiento intrarrenal arteriolar, o lesiones arteriulares por glomeruloesclerosis diabética, caracterizándose hialinosis arteriolar que induce la disminución del flujo plasmático renal. Estos resultados sugieren la importante participación de la angiotensina II en la regulación del flujo plasmático renal en la nefropatía diabética. Bjorck y cols. usaron un tratamiento en pacientes con diabetes mellitus I con nefropatía avanzada (promedio de 37mls) a base de captopril confirmando las observaciones previas. Taguma y cols. quienes investigaron los efectos en la proteinuria en pacientes diabéticos tipo I hipertensos con nefropatía avanzada (4.7mls) encontraron que la excreción de proteínas por orina disminuía en dos semanas de manejo de 10.6grs a 6.1grs día. Como hallazgo relevante, la presión arterial no se modificó, por lo que se sugirió la posibilidad de que solo involucre la hipertensión intrarrenal, desafortunadamente no se midió el flujo plasmático renal. Elving y cols. recientemente investigaron el efecto "agudo" de 25mgs de captopril tanto a nivel sistémico como hemodinámico renal y albuminuria en paciente diabéticos normotensos y

pacientes nefropatas. El estudio reveló un 21% de reducción de la albuminuria, un 5% en el filtrado glomerular renal, 19% alteración del flujo plasmático renal y una reducción significativa en la fracción de filtración. La presión sanguínea disminuyó poco de 130/79 a 124/74mmHg.

La disminución de la albuminuria correlacionó significativamente con la reducción de la fracción de filtración.

Otras de las alteraciones que comúnmente participan en la génesis de la proteinuria indican que las anomalías en el metabolismo de los lípidos, que invariablemente acompaña a enfermedades de diversa etiología, pueden contribuir a la lesión progresiva glomerular.

En el estudio de Bertman y cols. realizado en ratas nefrectomizadas concluye, que el ácido clofibrato inhibe la liberación de lipoproteínas, interfiere con la unión de ácidos grasos libres con la albúmina, inhibe la biosíntesis de colesterol, mejora el metabolismo de los ácidos grasos y mejora la actividad de la lipo-protein-lipasa.

El ácido clofibrato reduce sustancialmente la lesión glomerular, tubulointersticial y vascular de este modelo de ratas.

El mecanismo por el cual el ácido clofibrato ofrece estos beneficios aún no es determinado por esta investigación.

La investigación sugiere que múltiples factores pueden intervenir en la patogénesis de la lesión glomerular en la falla renal crónica, estos mecanismos no son necesariamente mutuamente excluyentes. Es posible que el incremento en la presión glomerular capilar, factores de coagulación y anomalías en los lípidos interactúen sinérgicamente en la patogénesis de la glomeruloesclerosis. Una importante relación se ha establecido en la formación de la aterosclerosis.

Las células mesangiales, por ejemplo, son estructuralmente similares a la musculatura lisa vascular, factor importante en la aterogénesis. Tanto el ácido clofibrico como mevinolin pueden reducir la lesión renal disminuyendo el depósito de lípidos en las nefronas residuales funcionales. Las alteraciones en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos se ha visto que influyen en la presentación y progresión de la glomeruloesclerosis focal en animales (12).

JUSTIFICACION

En la población del Hospital Central Norte de Concentración Nacional la incidencia de ingresos al servicio de Medicina Interna por diabéticos es de 14.3% en el año de 1991, totalizando 180 pacientes, de los cuales el 40% (72 pacientes) desarrollaran nefropatía diabética, evolucionando a determinado plazo a insuficiencia renal crónica, lo cual lleva a limitación tanto física como mental y genera gastos por programas de rehabilitación, justificando el implementar un tratamiento que mejore la calidad de vida de los pacientes disminuyendo la aparición de las fases finales de la nefropatía diabética.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la utilidad de captopril y captopril-pravastatin en el tratamiento de la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética en etapa I-II.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar la efectividad de cada uno de los tratamientos planteados en la dosis ideal.

Determinar cual de los esquemas es el más útil en el control de la hipertensión arterial.

HIPOTESIS NULA

El tratamiento con captopril y pravastatin, no tienen un efecto superior al tratamiento con captopril solo, en la presencia de proteinuria y disminución de la función renal en el paciente diabético.

HIPOTESIS ALTERNA

A través de una disminución en los niveles séricos de lípidos y mejoría en la hemodinámica renal, lograda con el tratamiento combinado de captopril y pravastatin, se obtiene un efecto superior al de captopril solo en el tratamiento de la proteinuria del paciente diabético con nefropatía en estadios tempranos.

DISEÑO ESTADISTICO

Se realizó análisis de varianza y media de cada grupo de estudio así como entre ambos. Promedio de glucemia al inicio y final de ambos tratamientos.

MATERIAL Y METODOS

-Criterios de inclusión.

Pacientes diabéticos, con determinación de proteinuria en orina de 24 hrs mayor a 30mgs.

Pacientes con Depuración de creatinina mayor de 50mls.

Pacientes con cifras de glucemia en ayunas menores de 200mgs/dl.

Pacientes captados en la clínica de diabetes.

Mayores de 45 años, cualquier sexo.

Que se hayan excluido otras causas de proteinuria.

-Criterios de NO inclusión.

Pacientes con Depuración menor de 50mls/min.

Hipersensibilidad y contraindicación al uso de captopril o de pravastatin.

Rechazo del paciente.

-Criterios de exclusión.

Abandono del tratamiento.

Que durante el estudio reciba medicamentos nefrotóxicos o que teóricamente afecten la función renal.

DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

Se incluyeron en el estudio a 20 pacientes, captados tanto en la Clínica de Diabetes, Obesidad y Dislipidemias, como a los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna, con seguimiento por la consulta externa.

Al ingreso al estudio se realizó historia clínica completa con determinación de los parámetros de laboratorio siguientes:

- Química sanguínea.
- Electrolitos séricos.
- Perfil de lípidos.
- Hemoglobina glucosilada.
- Depuración de creatinina en orina de 24 hrs.
- Determinación de microalbuminuria en orina de 24 hrs.

Se asignaron aleatoriamente a cada uno de los siguientes grupos, con diferentes esquemas de tratamiento:

- Grupo uno.-captopril 12.5mgs cada 12 hrs
- Grupo dos.-captopril 12.5mgs cada 12 hrs más pravastatin 10mg cada 24 hrs.

Los pacientes acudieron mensualmente para seguimiento a la consulta externa de la Clínica de diabétes, con determinaciones mensuales de parametros bioquímicos, a excepción de hemoglobina glucosilada que fué trimestral.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 20 pacientes, asignados en dos grupos, semejantes tanto en edad y sexo. El grupo uno constituido por 10 pacientes, 7 masculinos y 3 femeninos con edad promedio de 52.1 años. El grupo dos constituido por 10 pacientes, 7 masculinos y 3 femeninos con edad promedio de 59.6 años. La media de albuminuria en el grupo uno al inicio fué de 101.4mgs y al final del estudio de 49mgs. Con lo cual se obtiene según el método estadístico empleado $p = 0.01$.

La media de albuminuria en el grupo dos al inicio fue de 127.3mgs y al final del estudio de 61.6mgs. Con lo cual se obtiene según el método estadístico empleado $p = 0.009$.

La media de glucemia en el grupo uno al inicio del estudio fue de 154.6mgs/dl y al final de 159.1mgs/dls.

La media de glucemia en el grupo dos al inicio del estudio fue de 125.4mgs/dl y al final de 111.1mgs/dl.

La media de Colesterol total en el grupo uno al inicio del estudio fue de 187.7mgs/ y al final del estudio de 202.3mgs.

La media de Colesterol total en el grupo dos al inicio del estudio fue de 180.7mgs y al final del estudio de 154.4mgs.

En el análisis entre los grupos, en ambos previo al manejo según el método estadístico empleado fue de $p=0.33$. Posterior al manejo fue de $p=0.40$.

Ninguno de los pacientes mostró datos de intolerancia a los medicamentos empleados, así como todos los pacientes que iniciaron el estudio lo concluyeron.

Las cifras de presión arterial no sufrieron cambio durante el estudio tanto en el grupo uno como en el grupo dos.

DISCUSION

Durante la década pasada, en múltiples estudios se ha buscado los factores más importantes en la iniciación y progresión de las alteraciones renales. Tanto las medidas farmacológicas como las dietéticas han sido empleadas para determinar las alteraciones renales y elucidar los factores patogénicos. En los conceptos vertidos recientemente se argumenta la participación del incremento de la presión capilar glomerular o hipertensión glomerular, comunmente desarrollada en las alteraciones renales experimentales.

En el presente estudio se toma como base el principio de que los inhibidores de la ECA, en este caso captopril, mejoran las cifras de microalbuminuria, al igual que la medicación hipolipemiante lo hace, por otra vía metabólica.

El deterioro progresivo de la función renal frecuentemente ocurre aún en ausencia de la causa original de la lesión. Morfológicamente, el resultado final en la progresión de la lesión glomerular si es focal (algunos glomerulos) o bien global (cuando estan afectados la totalidad de los glomérulos) en la esclerosis.

Datos obtenidos de estudios experimentales sugieren la participación de múltiples factores en el desarrollo y progresión de la glomeruloesclerosis focal. En algunos estudios recientes en los cuales la morfología glomerular fué evaluada y correlacionada con funciones hemodinámicas glomerulares, la función predominante se atribuye a la elevación de la presión hidráulica glomerular capilar en la patogénesis de la glomeruloesclerosis focal progresiva. Se ha propuesto que la hipertensión glomerular lesiona la barrera de filtración, resultando un colapso capilar y formación de esclerosis segmentaria. La disminución de los glomerulos funcionantes condiciona una respuesta hipertrófica funcional, perpetuando el efecto de lesión glomerular.

Algunos mecanismos no hemodinámicos se han incluido en la iniciación y progresión de la glomeruloesclerosis, incluye factores genéticos, metabólicos y de coagulación.

Recientemente se ha implicado a la hiperlipidemia, un trastorno frecuentemente acompañante de algunos tipos de lesión renal progresiva.

Un factor de riesgo importante que contribuye en la lesión renal es la hipertensión arterial sistémica, considerada como causa y consecuencia de la enfermedad renal crónica.

La resistencia de la arteriola eferente determina la fracción de presión sistémica que es transmitida al capilar glomerular.

La falla de la resistencia arteriolar aferente a incrementarse en la fase de hipertensión sistémica es seguida de una alteración en la transmisión de la presión glomerular capilar, resultando hipertensión glomerular. Ambas alteraciones, hipertensión arterial sistémica como glomerular, no es necesario que co-existan, en recientes estudios sugieren que la hipertensión glomerular es un mecanismo crucial de los efectos adversos de la hipertensión sistémica sobre la "supervivencia" renal.

La hipertensión arterial sistémica empeora el pronóstico de la diabetes por incremento de los factores de riesgo cardiovascular y por acelerar la progresión de la nefropatía diabética y la retinopatía diabética.

Los pacientes diabéticos con nefropatía tiene un elevado factor de riesgo para muerte cardiovascular, que puede ser relacionado con complicaciones de hiperlipidemia, expansión de volumen e hipertensión. Adicionalmente, la función ventricular izquierda, que es anormal en le paciente diabético con nefropatía, mejora con el trasplante renal, más aún, con el control de la presión arterial, la función ventricular izquierda y el grosor de la pared retorna a lo normal. En los pacientes ancianos con diabetes

tipo II, la hipertensión arterial sistémica es menos homogénea, ya que existen múltiples factores desencadenantes como la obesidad entre otros.

Poco tiempo después del inicio de la diabetes mellitus insulino dependiente se dan cambios en la función renal. El filtrado glomerular renal al igual que el flujo plasmático se incrementan. Estos cambios son reversibles con el uso de la insulina, por el efecto sobre la hiperglucemia. El incremento en la función puede estar relacionado con un incremento en el tamaño renal ó del área de filtrado glomerular, o ambos, visto en la diabetes, pero regresa a lo normal al instituir el manejo con la insulina.

Esta bien establecido que la terapia anti-hipertensiva en humanos reduce la cifra de deterioro de la función renal en la nefropatía diabética.

La terapia con inhibidores de la ECA ha demostrado un beneficio clínico administrado por un lapso de 12 semanas a pacientes con nefropatía diabética incipiente, con filtrado glomerular normal pero albuminuria persistente.

Estos beneficios incluyen una reducción significativa de la presión arterial y un 30% de disminución de la albuminuria.

En 1985 Taguma y colaboradores describieron una reducción importante en proteinuria después de 8 semanas de terapia con inhibidores de la ECA en 10 pacientes con nefropatía diabética.

La disminución de la microalbuminuria no coincidió con la disminución de la presión arterial o en las concentraciones de glucosa.

En el presente estudio la disminución de la albuminuria fue significativa, con determinación inicial en el grupo uno de 101.4mgs a 49mgs, con diferencia estadística significativa de $p=0.01$, analizado por varianza. Sin haber detectado cambios tensionales, ni cambios en las cifras de glucemia tanto al inicio como al término del estudio con 145.6 y 159.1mgs respectivamente.

En el grupo dos al inicio fue de 127.3mgs y al final de 61.6mgs con una $p=0.009$. Las cifras de glucemia fueron 125.4mgs y 111mgs respectivamente.

Como se ha discutido en estudios previos, la terapia con captopril ha reducido la proteinuria en algunos estudios, en otros no, pudiendo deberse entre otros factores a aspectos raciales, dosis del medicamento, patologías concomitantes etc.() Estudios recientes indican que las anomalías en el metabolismo de los lípidos que acompaña invariablemente a las alteraciones renales de diversa etiología pueden contribuir a la progresión de la lesión renal. Diversos hipolipemiantes pueden contribuir a la disminución de la lesión renal, por disminución del depósito de lípidos en las nefronas funcionantes.

La alteración en el metabolismo de los lípidos, colesterol y triglicéridos, ha demostrado la influencia en el inicio y progresión de la glomeruloesclerosis focal. Se ha visto que una dieta rica en colesterol con suplemento de colesterol exacerva la extensión y severidad de la glomeruloesclerosis focal en ratas y conejos. Aún son desconocidos los mecanismos de lesión.

En el presente estudio las cifras de colesterol total en el grupo uno, previo al manejo fueron de 187.7mgs y al final de 202.3mgs. En el grupo dos al inicio del manejo fueron de 180.7mgs y al final de 154.4mgs. Sin que se haya detectado diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

En el presente estudio llevado a cabo en 8 meses de seguimiento podemos concluir lo siguiente:

*El uso de inhibidores de la ECA, en este caso captopril, mejoró la proteinuria en pacientes diabéticos, con cifras de 101.4mgs a 49mgs. Dato ya reportado en anterioridad en la literatura mundial. No se detecto cambio en las cifras de presión arterial sistémica. no se detecto cambios en los niveles séricos de Potasio y ningún paciente mostró datos de intolerancia.

*El uso de hipolipemiantes, en esta caso pravastatin, asociado a captopril no mostró cambios estadísticamente significativos hasta este momento, con cifras de 127.3mgs a 61.6mgs.

En el analisis de los respectivos grupos concluimos:
Existe significancia estadística en el grupo que recibió captopril con $p=0.01$. En el grupo dos existe también significancia estadística $p=0.009$. Entre ambos grupos previo al manejo fué $p=0.33$ lo cual nos indica que no hay diferencia entre ellos, en relación a las cifras de microalbuminuria. En el análisis de ambos grupos posterior al manejo $p=0.40$.

Hasta este momento no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos posterior al manejo, consideramos que puede ser debido al tiempo empleado, esperamos que a mayor tiempo de manejo se modifiquen los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brenner Barry MD, Hypertension and Nephropaty in the diabetic patient Diabetes Care, 11:820 1988.
- 2.- Viberti Giancarlo, MD, Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes Diabetes Care, 11:840-845 1988.
- 3.- Stehouwer Coen D, MD, Helmut R.A. PhD, Hackeng PhD, Identifying patients with incipient diabetic nephropathy Arch Intern Med, 150:373-375 1990.
- 4.- Kasiske Bertram L., O Donnell P., Garvis W., Pharmacologic Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephectomy model of chronic renal failure, Circ resear, 62, 367'374 1988.
- 5.- Anderson Sharon, Brenner MD. Diabetes care, 11: 846'849 1988
- 6.- Kaene William F. MD, Anderson Sharon MD, Ann Inter Med 111:503-516 1989.
- 7.- D'angelo Angela MD, Giannini Sandro MD., Efficacy of caotopril in hypertensive diabetic patients AM J. Med 84 155-158 1988.
- 8.- Romanelli G: Giustina A: Caldonazzo A Diabetes 39(11) 1333-1338 1990.
- 9.- D'Angelo A, Sartori L, Gambaro G, Giannini S, Malvasi L, Captopril in the treatment of hypertension in type I and type II diabetic patients Post Med J (supl 1) 62:69-72 1986.

- 10.- Parving H, Jørgensen E, Smith M, Angiotensin Converting Enzyme inhibition in diabetic nephropathy.
- 11.- Domínguez J, De la calle H, Hurtado A, Effect of converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with non insulin dependents diabetes mellitus. Post Med J (supl 1) 62:66-68 1986.
- 12.- Hommel E, Parving H, Mathiesen E, Edsberg B, Effect of captopril on Kidney function in insulin dependent diabetic patients with nephropathy. Br Med J. 293:467-469 1986.