

24
11227



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México - La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA**

**EFFECTO NEFROPROTECTOR DEL CAPTOPRIL EN DIFERENTES
ESTADIOS DE NEFROPATIA DIABETICA**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR:

DR. EDUARDO DIAZ ORTIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. LETICIA RODRIGUEZ LÓPEZ

DR. LEOPOLDO DOVALINA Y ESQUERRO

2003

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

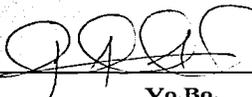
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**EFFECTO NEFROPROTECTOR DEL CAPTOPRIL EN
DIFERENTES ESTADIOS DE NEFROPATIA DIABÉTICA**

AUTOR: DR. EDUARDO DIAZ ORTIZ

Vo.Bo.

**DR ROBERTO SÁNCHEZ RAMÍREZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**



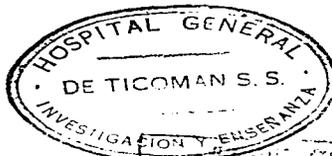
Vo.Bo.

**DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA.**

7



**SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE ESPECIALIDAD DE ENFERMERÍA
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**



**RECIBIDO CON
FECHA DE ORIGEN**

**HOJA DE VISTOS BUENOS
DIRECTORES DE TESIS**

**EFECTO NEFROPROTECTOR DEL CAPTOPRIL EN DIFERENTES
ESTADIOS DE NEFROPATIA DIABETICA.**

AUTOR: DR EDUARDO DIAZ ORTIZ

**DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LOPEZ
DIRECTORA DE LA TESIS**

**DR. LEOPOLDO DOVALINA Y ESQUERRO
DIRECTOR DE LA TESIS**

**TESIS CON
FALLA DE INGEN**

INDICE

TEMA	PAGINA
Resumen	1
Abstract.....	2
Marco Teórico.....	3
Planteamiento del Problema.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Objetivo General.	
Objetivos Específicos.	
Material y método.	20
Diseño de estudio.	
Criterios de inclusión y no inclusión	
Tamaño de muestra	
Definición de variables	
Procedimientos	
Plan de análisis estadístico	
Resultados.....	29
Tablas y Gráficas.....	30
Discusión.....	35
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	40

TESIS CON
FALLA

RESUMEN

Efecto nefroprotector del captopril en diferentes estadios de la nefropatía diabética.

Introducción: Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) retrasan el deterioro de la función renal; el captopril es de los más estudiados y aún no tiene indicaciones completamente definidas.

Objetivo: Conocer la utilidad del captopril como nefroprotector en pacientes con Diabetes Mellitus 2 en diferentes estadios de nefropatía diabética.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo. 60 pacientes diabéticos tipo 2, divididos en dos grupos estudiándose exposición a captopril 12.5 mg/día; valorándose mediante parámetros de función renal.

Resultados: El 36.6 % de los expuestos a captopril presentó mejoría en la depuración de creatinina, vs. 6% en los no expuestos. Los cambios más notorios se observaron en pacientes con depuración de creatinina menor a 40 ml/min. Se obtuvo Ji de M-H: 2.79; RR de 5.5, con IC_{95%} (4.18-6.82).

Conclusiones: Se sugiere al captopril como nefroprotector aún en estadios avanzados de la nefropatía diabética.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus, nefropatía diabética, captopril, IECA.

TESIS CON
FALLA DE NINGUN

Renal protective effects of captopril on different stages of diabetic nephropathy.

Introduction: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) attenuate the decline in renal function; captopril is one the most studied drugs of this type and not yet has completely clear indications.

Objective: To know captopril utility on different stages of diabetic nephropathy.

Methods: Retrospective study. Including 60 diabetic patients type 2, divided in two groups studying exhibition to captopril 12,5 mg/d; being valued by means of renal function parameters.

Results: 36,6 % of the exposed ones to captopril presented improvement in the creatinine clearance, versus. 6% in not exposed group. The most well-known changes were observed in patients with creatinine clearance minor to 40 ml/min. It was obtained Ji de M-H: 2.79; RR of 5.5, with 95 % CI (4.18-6.82).

Conclusions: Captopril protects against deterioration in renal function even in advanced stages of diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, Captopril, ACEI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO

La nefropatía diabética es una causa importante de muerte e invalidez de los pacientes diabéticos, aproximadamente la mitad de los casos de insuficiencia renal en fase terminal se deben a nefropatía diabética. Alrededor de 35% de los pacientes con Diabetes Mellitus insulino dependiente (DMID) presentan esta complicación. En la Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID), la prevalencia de la misma varía entre 15 y 60% dependiendo del origen étnico.

La nefropatía diabética puede permanecer silenciosa funcionalmente durante mucho tiempo, calculándose de 10 a 15 años. Al principio suele haber unos riñones grandes e hiperfuncionantes, hasta con un filtrado mayor al 40% de lo normal. El estadio siguiente se caracteriza por la aparición de microproteinuria (microalbuminuria), con excreción de albúmina del orden de 30 a 300mg/día. Las personas normales excretan menos de 30mg/día. La microalbuminuria se debe principalmente a la menor concentración de sulfato de heparán/proteoglucanos aniónicos en la membrana basal glomerular. Como la microalbuminuria suele ser transitoria y puede ser inducida por mecanismos distintos a la diabetes, para el diagnóstico se necesita una excreción de albúmina mayor a 30 mg/día en dos de las tres muestras recogidas en un período de 6 meses. Una pérdida continua de proteínas mayor a 50 mg/día indica la aparición futura de macroproteinuria. Una vez que comienza la fase de macroproteinuria, la función renal disminuye de un modo constante, produciéndose en promedio un descenso mensual de la filtración glomerular de 1 ml/min. La hiperazoemia comienza unos 12 años después del diagnóstico de diabetes, antes puede aparecer un síndrome nefrótico y el empeoramiento de la función renal se acentúa si hay hipertensión arterial.

La nefropatía diabética no tiene tratamiento específico. Con un control riguroso de la diabetes se puede revertir la microalbuminuria en algunos pacientes, y lentificar el empeoramiento

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

de la afectación renal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina parecen retrasar el empeoramiento de la función renal. Estudios experimentales indican que las dietas pobres en proteínas pueden beneficiar. En cuanto se llega a la fase de hiperazoemia, el tratamiento no se distingue del de otras formas de insuficiencia renal.

La clasificación de los pacientes en diferentes estadios es útil desde el punto de vista clínico, puesto que puede precisarse la evolución de la función renal y seleccionar una estrategia terapéutica. Clásicamente se distinguen cinco estadios.

Estadio I: hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. Ya desde el comienzo de la enfermedad los pacientes pueden presentar hipertrofia renal, aumento del filtrado glomerular y microalbuminuria, alteraciones que pueden ser controladas total o parcialmente con la optimización del control de la glucemia. La biopsia renal no muestra alteraciones y en los modelos experimentales se ha demostrado una elevación del flujo y de la presión intraglomerular.

Estadio II: lesiones glomerulares sin enfermedad clínica. En la evolución de la diabetes se producen alteraciones fundamentales en el riñón, como aumento del mesangio y de la membrana basal glomerular. En esta fase de la nefropatía diabética puede aparecer microalbuminuria con el ejercicio y en relación con el mal control metabólico. Una dieta rica en proteínas incrementa el filtrado glomerular y sugiere que puede ser un importante factor en el desarrollo de la hiperfiltración glomerular con posterior lesión renal; posiblemente, la reducción de la ingesta proteica junto con la optimización del control metabólico podría preservar la función renal.

Estadio III: nefropatía diabética incipiente. Después de unos 8-10 años de evolución de la enfermedad, la microalbuminuria es constante en el 30-50 % de los pacientes y con frecuencia está precedida por

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

una elevación de la presión arterial. El hecho fundamental es la microalbuminuria, es decir, la presencia en la orina de 20-200 mg/min de albúmina. Dada su escasa concentración, no puede determinarse con métodos habituales, sino que precisa métodos más complejos, como el radioinmunoanálisis, la inmunoabsorción enzimática o bien la nefelometría. El filtrado glomerular es normal o elevado, aunque cuando la excreción de albúmina excede de 70 mg/min, típicamente empieza a descender. El 80 % de los pacientes con DMID y microalbuminuria presentarán posteriormente proteinuria. En este estadio ya existen lesiones estructurales propias de la nefropatía diabética, como la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular.

Estadio IV: nefropatía diabética establecida. Se caracteriza por la presencia de proteinuria constante superior a 500 mg/24 horas, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular. Es frecuente el síndrome nefrótico. La evolución natural de la nefropatía diabética es hacia la insuficiencia renal terminal en un período más o menos prolongado; aproximadamente, el filtrado glomerular desciende 1 ml/min/mes dejado a su evolución espontánea. La hipertensión arterial es común en esta fase y un factor determinante de la mala evolución de la función renal. El correspondiente tratamiento hipotensor retrasa el deterioro del filtrado glomerular y también la proteinuria. La disminución del filtrado glomerular en pacientes DMNID es más lento que en los que padecen DMID.

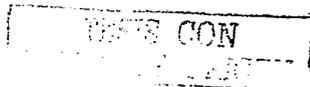
Estadio V: insuficiencia renal terminal, se establece tras un período de 20 a 30 años de la enfermedad en el 30-50 % de todos los pacientes con DMID y aproximadamente tras un período de 10 años de nefropatía; los pacientes que superan los 30 años de enfermedad y, en especial, los 40 años sin nefropatía es muy improbable que la desarrollen posteriormente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) han sido utilizados con diferentes fines, dentro de los que se encuentra el efecto nefroprotector, tanto en pacientes con hipertensión arterial, algún otro tipo de nefropatías, así como en Diabetes Mellitus tipo 2.

A pesar de los diversos estudios publicados, sigue habiendo consenso acerca de la necesidad de mayor información en cuanto a su forma y momento adecuado para su empleo. En un estudio reciente llevado a cabo en Reino Unido se comprueba que la mayoría de los médicos no utilizan algún tipo de tratamiento enfocado a la nefroprotección en pacientes con el riesgo de padecer trastorno a este nivel como son los diabéticos pertenecientes al tipo 2, y que además en aquellos en los que se utilizan estos fármacos, no se lleva una monitorización adecuada e incluso no se cuenta con un estudio de referencia previo para su adecuado empleo.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también se manejan como potenciales causantes de daño a nivel renal cuando su uso es en etapas inadecuadas, o bien en pacientes que ya presentan cambios anatómicos en la irrigación del riñón. En un estudio realizado en personas diabéticas y no diabéticas se sugiere que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tiene efecto nefroprotector independientemente del control de la presión arterial. Dicho estudio realizado en diversos centros en Europa denominado AIPRI incluyo 49 instituciones de Italia, Alemania y Francia. Con un seguimiento a tres años a quienes se les administró en forma aleatoria benazepril a dosis de 10 mg o bien placebo. Describiéndose mejor expectativa de la función renal con la utilización del inhibidor de la ECA, tanto en pacientes con nefropatía diabética como en aquellos con glomerulopatías secundarias a otras causas, exceptuando aquellos con nefrosclerosis hipertensiva o nefritis intersticial. Además se demostró mejor efecto en aquellos pacientes tratados con benazepril con proteinuria de mas de 3.0g/24hr que en aquellos con proteinuria de 1.0 a 3.0 g/24 hrs. Se discute aún si el efecto antiproteinico de los inhibidores de la ECA se encuentra mediado por



los cambios hemodinámicos o si resulta de efecto directo en la membrana basal glomerular y por tanto en la permeabilidad. (1)

En base a la asociación entre la Diabetes Mellitus y la hipertensión arterial, así como a sus consecuencias que se manifiestan sobre el riñón entre otros, las cuales inicialmente se detectan como microalbuminuria, seguida de proteinuria y daño progresivo de la función renal, particularmente si la hipertensión no se trata o se encuentra mal controlada. Y que con un adecuado control no solo mejoraría la expectativa en cuanto a función renal, sino también disminuiría la mortalidad total, se ha estudiado otro inhibidor de la ECA, Spirapril, el cual se puede prescribir en dosis única al día, y se refiere además con pocos efectos colaterales y buena tolerabilidad, ya que 50% se elimina a través del hígado y 50% a través del riñón, por lo tanto sin presentar acumulación significativa del medicamento en pacientes con depuración de creatinina menor de 20 ml/min, administrándose a dosis de 6 mg/día. En un estudio comparativo entre spirapril y enalapril, se encontró con ambos agentes disminución en forma significativa de la tensión arterial, siendo mejor controlada la tensión diastólica con spirapril que con enalapril a dosis de 10 mg. Si bien para un control estricto de la hipertensión en aproximadamente la mitad de los pacientes requiere de la combinación de dos o más agentes antihipertensivos, la utilización de spirapril ofrece la ventaja de poder brindar buen control a pesar de la monoterapia, sin que esto desmerite su función al combinarlo, manteniendo además el efecto nefroprotector en pacientes con nefropatía diabética. (2)

Prácticamente no existe discusión acerca de la utilidad de los inhibidores de la ECA en atenuar de la progresión de nefropatía diabética tanto en pacientes hipertensos como normotensos. Sin embargo existen vacíos de información en cuanto a la utilidad de los inhibidores de la ECA en algunos tipos de pacientes como aquellos diabéticos tipo 2 que se encuentran con normo albuminuria y normotensos. Por esta razón se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, control placebo en 156

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes habitantes de Tel-Aviv tomando los siguientes criterios de exclusión: menores de 60 años de edad, mayores de 40 años de edad a la fecha de diagnóstico, Diabetes Mellitus de menos de 10 años de evolución sin evidencia clínica de malignidad, enfermedades hepáticas, cardiovasculares o renales, cuyo índice de masa corporal fuera menor a 30 kg/m², presión arterial normal, creatinina sérica máxima de 123 umol/L, excreción urinaria de albúmina de 30 mg/24 hrs. o menos; A los pacientes del grupo uno se les administró enalapril 10 mg/día y a los del segundo, placebo. Se realizaron controles de laboratorio con hemoglobina A1c, concentraciones de creatinina, electrolitos séricos y excreción de albúmina en 24 hrs. En caso de presentarse presiones sistólicas menores a 100 mmHg la dosis de enalapril se disminuyó a 5 mg/día. Cabe mencionar que 38 pacientes previamente incluidos en el estudio no completaron el mismo por causas como muerte, violación del protocolo, pérdida del seguimiento, desarrollo de reacciones alérgicas al medicamento, infección urinaria severa e incluso en una paciente leucopenia y en otra hiperkalemia. Durante los primeros dos años de tratamiento, la excreción urinaria de albúmina disminuyó en el grupo con enalapril de 11.6 ± 7 mg/24 hrs a 9.7 mg/24 hrs., incrementándose a los 6 años de seguimiento a 15.8mg/24 hrs; excediéndose de 30mg/24 hrs sólo en 5 pacientes. Mientras que en el grupo placebo la excreción diaria de albúmina paso de 10.8 mg/24 a 26.5 mg/24 hrs, y presentándose valores mayores a 30 mg/24 hrs en 15 pacientes. Por lo tanto habiendo una diferencia significativa entre ambos grupos (P=0.001). En cuanto a la creatinina sérica disminuyó 0.017 ml/s por año en el grupo uno, y disminuyó 0.04 ml/s en el grupo placebo. La diferencia estadística en cuanto a depuración de creatinina a favor del grupo con enalapril arrojó una P=0.040. En conclusión en este estudio con seguimiento a seis años se observaron modestos efectos nefroprotectores, señalados como lógicos en relación a los valores basales manejados, al parecer auxiliados en una medida no determinada por el control estricto de la presión arterial. La disminución sustancial de la filtración glomerular al inicio del tratamiento antihipertensivo observada en otros estudios, en este estudio no se comprobó. Estos resultados además se menciona, no deben tomarse como indicativos del uso de los inhibidores de la

TRACIO COA

ECA como profilaxis para la nefropatía. Y finalmente se da pie a estudios con mayor plazo de observación para determinar si el efecto persiste y se retarda el desarrollo de nefropatía diabética.⁽³⁾

Considerando otro grupo de medicamentos tenemos que los bloqueadores de los canales de calcio reducen la permeabilidad glomerular a moléculas de alto peso y por lo tanto la proteinuria, e incluso la combinación de algún agente perteneciente a este grupo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina disminuye en forma más importante la proteinuria que con la utilización por separado de estos.

Además con estos agentes se ha comprobado un buen efecto antihipertensivo, y ya que tanto la proteinuria como el descontrol hipertensivo son dos factores considerados como predictores de eventos cardiovasculares y falla renal en pacientes diabéticos, la combinación de ambos es una opción terapéutica con grandes beneficios potenciales.⁽⁴⁾

Al realizarse la comparación entre los inhibidores de la ECA y los beta bloqueadores en un reporte perteneciente al grupo de estudios de United Kingdom Prospective Diabetes Group, en especial captopril contra atenolol, se observó que ambos tienen eficacia similar en el control hipertensivo; presentándose mejor apego al tratamiento con captopril; con los dos agentes se tuvo igual efecto en la prevención de riesgos macrovasculares y microvasculares. Se establecieron en dicho estudio grupos en los cuales se llevaba un estricto control de la tensión arterial o bien un control regular, de acuerdo a parámetros establecidos en el mismo estudio. Y en base a los resultados previamente, se sugiere que el efecto benéfico a nivel renal de los fármacos antihipertensivos depende principalmente del buen control de la tensión arterial, más que del grupo de agentes en sí, pues en este estudio las diferencias entre captopril y atenolol se refieren no significativas.⁽⁵⁾

TESIS CON
FALLA RENAL

Se sugiere que el mecanismo de acción a través del cual algunos de los bloqueadores de los canales de calcio reducen la proteinuria es mediante el cambio en la selectividad de la membrana glomerular. Sin embargo además se sugieren diferencias entre los pertenecientes al grupo de dihidropiridina o no dihidropiridina como nifedipino y diltiazem respectivamente. Mencionando al diltiazem como mejor reductor de la proteinuria. Una de las explicaciones propuestas para la diferencia en la reducción de la proteinuria entre estos bloqueadores de los canales de calcio, son sus efectos a nivel intrarrenal. In Vitro se ha revelado que el diltiazem dilata tanto las arteriolas aferentes como las eferentes, mientras que no lo hace así el nifedipino, lo cual no se ha probado en modelos animales. Por lo que al respecto aún se sugieren otras explicaciones como la diferencia en cuanto a la distribución, diferencia en los efectos sobre las proteínas estructurales como el sulfato de heparán o los glucosaminoglucanos, pero aún sin lograrse definir estas variaciones.⁽⁶⁾

Acerca de proporcionar en forma rutinaria a poblaciones con alto riesgo de cursar con Insuficiencia Renal, se han elaborado estudios como el realizado por Kiberd,⁽⁷⁾ en el cual se busca comparar la efectividad y el costo beneficio de identificar a los pacientes con microalbuminuria y proporcionarles tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bien dar este tratamiento en forma más agresiva, es decir como rutina en todos los pacientes.

Formándose dos grupos, uno por cada estrategia propuesta, en el primero se llevaba a cabo detección anual de microalbuminuria un año posterior al diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y proporcionándose tratamiento con IECA a aquellos con más de 30 mg de albúmina por gramo de creatinina en 2 o 3 muestras de la primera orina del día. En el segundo grupo a todos los pacientes un año después de establecido el diagnóstico de Diabetes Mellitus, se les proporcione el tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE CIEGOS

Dentro de la comparación practicada, se encontró que con la segunda estrategia se incrementaban los costos, además de que en sólo un 9% de los pacientes se reducía la transición de normo albuminuria a microalbuminuria. Sin embargo tratándose de pacientes más jóvenes la estrategia 2 mostró mejores resultados, ya que se presentaba una disminución del 17% en cuanto a microalbuminuria.

Una situación más que se comenta dentro del estudio, que conduciría a modificaciones en los resultados, es el tipo de agente utilizado, por el costo del mismo y de la dosis efectiva necesaria, sobre lo cual aún se requiere más estudio. Además de considerarse los posibles efectos benéficos sobre otros órganos y aparatos como el cardiovascular, retina y sistema nervioso periférico, probablemente se incrementaría el costo beneficio de la segunda estrategia propuesta en el estudio, sin embargo al respecto también se requiere de mayores estudios. (7)

Como se mencionaba previamente algunos tipos de raza tienen mayor incidencia de daño a nivel renal que la población en general, ejemplo de esta situación son los afro americanos. En esos pacientes se ha identificado que la progresión del daño renal es mayor; pero además, en pacientes con hipertensión arterial secundaria a daño renal, como sucede en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, el control de la presión arterial también disminuye la progresión del daño renal. Eligiéndose un total de 49 pacientes diabéticos hipertensión arterial y nefropatía; se monitorizaron niveles de electrolitos, de azoados, de tensión arterial y se realizó evaluación oftalmológica con angiografía. Como tratamiento antihipertensivo se administró ya sea verapamil o atenolol, con dosis máximas de 480 o 100 mg respectivamente. En el grupo de atenolol se presentó mayor dificultad para el control de la tensión arterial, requiriéndose con frecuencia el uso de hasta tres agentes antihipertensivos para lograr niveles máximos de 140/90 mmHg. En el grupo de verapamil además de presentarse mayor facilidad en el control de la tensión arterial, se obtuvo que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los niveles de creatinina sérica aumentaron anualmente con mayor lentitud. Y aunque en forma discreta también los niveles de excreción de proteínas fueron menores en el grupo de verapamil. En cuanto a los efectos adversos encontrados la constipación fue la más común en el grupo de verapamil, al cual fue tolerable con las modificaciones dietéticas; mientras que la fatiga se presentó con mayor frecuencia en el grupo de atenolol.

En el estudio referido se sugiere que a pesar de que actualmente se considera a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con un buen efecto antihipertensivo y además con un efecto protector extra sobre el riñón de pacientes diabéticos; esta situación se enfoca principalmente a poblaciones blancas, mientras que en aquellas como los afro americanos, tanto el control de la arterial como de los efectos benéficos en cuanto a nefroprotección parecen ser mejores con el uso de calcio antagonistas y no así con beta bloqueadores. (8)

El momento adecuado para la utilización de los agentes nefroprotectores tampoco se ha definido de una forma adecuada. En un estudio dividido en dos fases, en donde en la primera se corroboró el efecto nefroprotector de los inhibidores de la ECA en forma similar a otros estudios, se decidió realizar una segunda fase en la cual se les dio a escoger a los pacientes la continuación del tratamiento con enalapril o no, previa explicación de los resultados obtenidos en la fase inicial cuya duración había sido de dos años, de lo cual se formaron cuatro grupos; el primero en el que se continuo con el tratamiento, el segundo aquellos con tratamiento previo y que decidieron suspender, el tercero aquellos con placebo previamente y que decidieron tomar enalapril y el cuarto en el que se siguió sin tratamiento. Con un seguimiento a cinco años más se encontró que el efecto nefroprotector se continuó en el grupo 1; En el grupo 2 evolucionaron hacia el deterioro en cuanto a la función renal; el grupo 3 presentó disminución en cuanto a la progresión del daño y en el grupo 4 evolucionó en forma similar a los años anteriores. De lo cual se desprende que para la persistencia del efecto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nefroprotector se requiere de constancia en el tratamiento y se indica que aún en aquellos sin tratamiento previo y por tanto ya con daño renal más avanzado, se tiene hasta un 60% de disminución en el riesgo de paso de micro a macroalbuminuria, y en general que el enalapril reduce el riesgo hasta un 42% este cambio. ⁽⁹⁾

También se han estudiado otro tipo de agentes nefroprotectores como la indapamida, que administrada a dosis de 2.5mg al día presentó beneficios comparativos con captopril, por lo que se sugiere a este agente como una buena opción en aquellos pacientes con intolerancia al captopril o bien en quienes se encuentre contraindicado. ⁽¹⁰⁾

En una comparación más directa entre tres agentes antihipertensivos de diferentes grupos, como son lisinopril, atenolol o bien verapamil o diltiazem. No se encontró diferencia significativa entre lisinopril y el grupo de agentes no dihidropiridina en cuanto a la depuración de creatinina, escasamente en cuanto a la creatinina sérica y la excreción de proteínas, en tanto la diferencia si fue significativa al comparar con atenolol, en forma desfavorable. ⁽¹¹⁾

Los resultados de estudios con calcio antagonistas de cualquier manera han sido controversiales, siendo menos favorables aquellos en que se estudia el efecto de los dihidropiridinicos. Por lo que se prefiere agentes como el empleado en la comparación citada; Y se ha conuerda también en que la combinación de calcio antagonistas con inhibidores de la ECA resultaría en una mayor reducción de los niveles de excreción de proteínas y disminuiría la progresión en los cambios morfológicos de la nefropatía, sin embargo dicha combinación no se ha estudiado en forma amplia, solo se tienen reportes aislados. ⁽¹²⁾

TESIS CON
FALLA DE

Un estudio al que con frecuencia se hace alusión es el realizado por Lewis,⁽¹³⁾ en donde se tiene por objetivo identificar el efecto nefroprotector del captopril en forma independiente al presentado con la reducción de la tensión arterial. En dicho estudio se compara a un número grande de pacientes diabéticos no insulino dependientes de 30 instituciones diferentes, con excreción urinaria de proteína mayor a 500 mg/día y creatinina sérica menor a 2.5mg/dl, contra un grupo placebo. Y se obtuvo como resultado un retardo significativo en la velocidad de pérdida de la función renal en aquellos pacientes a quienes se les administró el inhibidor de la ECA y en forma combinada se observó una reducción del 50% en el riesgo de muerte, diálisis o trasplante, proponiéndose que dicho efecto benéfico es a través de mecanismos diferentes al de sus propiedades antihipertensivas, principalmente sobre la modificación de la hemodinámica glomerular.

A pesar de los múltiples estudios existentes acerca de la nefroprotección por los agentes antihipertensivos, aún siguen realizándose nuevos estudios como el elaborado en el Reino Unido e Irlanda en donde se comparó en forma aleatoria control-placebo y doble ciego, dosis bajas de ramipril 0.25mg y dosis estándar del mismo en la prevención de la progresión de la microalbuminuria en pacientes diabéticos no hipertensos. En este se encontró que un 30% de los pacientes del grupo placebo pasaron de la micro a la macroalbuminuria, mientras que sólo un 5% de aquellos que recibieron ramipril presentaron el cambio. Y al no presentarse diferencias significativas entre los grupos con 1.25 y 5 mg de este fármaco se propone como una opción en cuanto a inhibidores de la ECA, pues se sugiere que a menor dosis de antihipertensivo, son menores los efectos colaterales potenciales.⁽¹⁴⁾

El tratamiento temprano con alguno de los agentes mencionados, se sugiere no solo retrasaría daño a nivel renal, pues uno de los indicadores de daño incipiente comúnmente utilizados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

como lo es la microalbuminuria, también puede predecir el desarrollo de alteraciones cardiovasculares propias de la Diabetes Mellitus. (15)

Aún con la diversidad de estudios realizados y reportados en la literatura mundial en este campo, existen todavía múltiples vacíos para establecer parámetros bien definidos para el uso de los agentes antihipertensivos como nefroprotectores. Siendo pocas las referencias de las que se dispone acerca de estudios realizados en nuestro país.

Otro tipo de medicamentos tales como los bloqueadores AT1, los cuales se han comprobado como útiles en la prevención de la nefropatía, tanto en pacientes con hipertensión como en aquellos diabéticos tipo 1 y tipo 2, mencionándose menor progresión de los niveles de albuminuria a corto y largo plazo, continúan en estudio.

Retomando la alta morbilidad que ocasiona el daño renal en pacientes diabéticos, la identificación de fármacos que tengan efectos benéficos sobre la progresión del daño renal, así como su empleo adecuado, conduciría a proporcionar una mejor expectativa para el paciente.

Por lo cual son necesarios más estudios encaminados al establecimiento de tiempo de inicio del tratamiento, de comparaciones directas de acuerdo a grado de daño renal entre diferentes antihipertensivos, del momento en el cual la utilización de los mismos presentaría aceleración del daño renal en lugar del efecto nefroprotector buscado.

Y desde luego estudios en población mexicana, la cual tiene diferencias de las estudiadas en países europeos y estadounidense. Que a la vez de contribuir a la literatura mundial, potencialmente tenga mayor repercusión en la práctica médica de nuestro país.

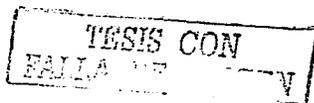
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Insuficiencia Renal Crónica, es una de las principales complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2. Y aún con el adecuado control de la glucemia existe progresión del deterioro en la función renal; por lo cual se ha investigado acerca de factores que puedan modificar esta evolución, algunos denominados como nefroprotectores. Dentro de estos se encuentran los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, los cuales se ha sugerido tienen mejor efecto nefroprotector que otros fármacos utilizados en el control de la tensión arterial como los beta bloqueadores o calcio antagonistas. Sin embargo la posología de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para nefrotección no se encuentra plenamente estandarizada; de la misma manera, los estadios de la nefropatía en los que se debe administrar, no están bien determinados, pues aunque su empleo se ha contraindicado en estadios finales de la nefropatía diabética, existen corrientes que tratan de fundamentar su empleo en niveles de depuración de creatinina por debajo de 30ml/min.

El captopril es uno de los fármacos más estudiados al respecto, además de ser de los de mayor acceso por el costo de este en relación con fármacos de más reciente introducción, no por lo anterior con menor efecto acción nefroprotectora. Por tanto ante la falta de parámetros adecuadamente definidos, para el uso de captopril como nefroprotector, que la abundante literatura mundial al respecto no ha logrado concluir, se propone el presente estudio de investigación encaminado a contribuir en el llenado de estos vacíos, y en particular a responder la siguiente pregunta:

¿En que nivel de depuración de creatinina hay mayor efecto nefroprotector del captopril en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?



JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus es una de las principales enfermedades crónico degenerativas de nuestro país y del mundo, teniendo importancia no sólo en el ámbito de morbilidad, sino también de mortalidad. Dentro de las causas que contribuyen a la morbi-mortalidad, se encuentra la Insuficiencia Renal Crónica, una de las principales complicaciones crónicas de la primera.

Es conocido que un mal control de la Diabetes Mellitus lleva en forma más rápida al deterioro en la función renal, sin embargo también se sabe que a pesar de mantener niveles de glucemia dentro de límites normales, a largo plazo se presentará este daño.

Para mejorar la expectativa a largo plazo en cuanto al mantenimiento de la función renal adecuada se han propuesto diversos fármacos utilizados en forma temprana, entre los que se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcio antagonistas. Sin embargo a pesar de haberse recomendado dosis para este fin, no se encuentra bien definida la etapa o el grado de daño renal al que dichos agentes farmacológicos presentan sus efectos nefroprotectores y a su vez si existe algún periodo en el cual se puedan obtener mejores resultados con su uso.

Este estudio se enfoca a aportar información que pueda contribuir para determinar la etapa más apropiada para el tratamiento nefroprotector el captopril, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

El captopril tiene efecto nefroprotector aún en niveles bajos de depuración de creatinina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la utilidad del captopril como nefroprotector en pacientes con Diabetes Mellitus 2 en diferentes estadios de nefropatía diabética.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar variaciones en cuanto a nefroprotección según el nivel de nefropatía diabética.

Identificar cuál es el nivel de depuración de creatinina en que tiene mayor efecto nefroprotector el captopril.

Conocer la progresión del daño renal de acuerdo a parámetros como depuración de creatinina y excreción de proteínas.

TESIS CON
RUTA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODO

❖ TIPO DE ESTUDIO

- Cohorte Histórica.⁽¹⁶⁾

❖ UNIVERSO DE ESTUDIO

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que hayan acudido a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán.

❖ UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

- Lugar: Hospital General de Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.
- Tiempo: De Enero de 2001 a Octubre de 2003.

TEXTOS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ CRITERIOS

➤ CRITERIOS DE INCLUSION

- Personas con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2, en manejo con hipoglucemiantes orales o insulina y que conserven glucemia por debajo de 250 mg/dl.
- De cualquier edad.
- De ambos sexos.
- Normotensos.
- Con cualquier grado de nefropatía diabética.

➤ CRITERIOS DE EXCLUSION

- Aquellos que padezcan alguna enfermedad autoinmune.
- Quienes hayan llevado tratamiento nefroprotector alguno.
- Quienes tengan evidencia clínica de proceso maligno.
- Sin apego a tratamiento dietético o farmacológico para la Diabetes Mellitus, glucemia igual o mayor a 250 mg/dl.
- Pacientes embarazadas.

TESTES CON
FALTA DE ORIGEN

➤ **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no hayan llevado tratamiento nefroprotector regular.
- Aquellos que hayan suspendido en forma definitiva el tratamiento nefroprotector.
- Quienes cursen con alguna enfermedad aguda que afecte la función renal que no sea dependiente del tratamiento estudiado.
- Pacientes que fallezcan por causas no atribuibles al tratamiento estudiado.

❖ **GRUPO CONTROL**

- Se compondrá de población de características similares a las del grupo de estudio, a quienes no se les haya proporcionado el tratamiento nefroprotector alguno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ TAMAÑO DE LA MUESTRA

- TAMAÑO: 30 (30 expuestos y 30 no expuestos)

CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA⁽¹⁷⁾:

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p (1-p) (r+1)}{(d)^2 r}$$

$$n = \frac{(7.849)(0.42)(1-.42)(1+1)}{(.36)^2 \cdot 1}$$

$$n = \frac{7.849 (.42) (.58)(2)}{(.1296) \cdot 1}$$

$$n = 3.8240328 / 0.1296$$

$$n = 29.50642593$$

n=tamaño de muestra (número de casos)

$$\alpha=0.05$$

$$\beta=0.20$$

$$Z\alpha/2=1.96$$

$$(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 = 7.849$$

$$p1 =$$

individuos que no mejoran con el tratamiento A. Nefropatía diabética en pacientes sin captopril = .6

$$p2 =$$

individuos que no mejoran con el tratamiento B. Nefropatía diabética en pacientes con captopril = .24

r=1 controles por cada caso

d=valor no nulo de las diferencias en proporciones = 0.6-0.25=0.36

p=(p2+rp1)/(1+r)=promedio ponderado de p2 y p1 = (.24+.6)/2=0.42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ **VARIABLES**

➤ **INDEPENDIENTES:**

- Edad
- Sexo
- Raza
- Índice de Masa Corporal

➤ **DEPENDIENTES:**

- Creatinina sérica (mg/dl)
- Depuración de creatinina (ml/min)
- Excreción de proteínas (mg/dl)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **NEFROPATÍA DIABÉTICA:** Tiene dos variedades principales, la forma difusa y la nodular; la primera consiste en un ensanchamiento de la membrana basal glomerular acompañada de engrosamiento mesangial generalizado. En la forma nodular se deposita gran cantidad de material PAS-positivo en la periferia de los ovillos glomerulares: la lesión de Kimmelstiel-Wilson.
-
- **DEPURACIÓN DE CREATININA.** Prueba en sangre y orina para determinar la función renal, principalmente la filtración glomerular. Mide la velocidad con la cual la creatinina es depurada o aclarada de la sangre por el riñón. El aclaramiento de una sustancia se puede definir como el volumen imaginario (ml/min) de plasma del cual la sustancia deberá ser extraída por completo a fin de que el riñón excrete esa cantidad en un minuto.
-
- **PROTEINURIA.** Presencia de un exceso de proteínas séricas en la orina. Microproteinuria o microalbuminuria, excreción de albúmina del orden de 30 a 300 mg/día; cuando es mayor se denomina macroproteinuria o proteinuria.
-
- **CREATININA:** Anhídrido de la creatina, es el producto final de su metabolismo; se encuentra en músculo, sangre y se excreta por orina.
-
- **CAPTOPRIL:** Potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, con una constante de inhibición de 1.7 nM.
-
- **NEFROPROTECCIÓN:** Medida encaminada a retrasar o atenuar el daño en la función renal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ PROCEDIMIENTO DE MEDICION

Se realizó un seguimiento de pacientes con las características citadas en el diseño metodológico a un año de quienes a su vez se registraron los siguientes parámetros para valorar la función renal: Creatinina sérica; Depuración de creatinina y Excreción de proteínas en 24 hrs.

❖ MANIOBRA

Acudiendo al archivo clínico del Hospital General de Ticomán, se identificaron pacientes con las características descritas en los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes del grupo de no expuestos, fueron aquellos que también cumplían los criterios de inclusión y exclusión, excepto que se les haya administrado algún tratamiento nefroprotector.

Las mediciones de los parámetros para evaluar la función renal se debieron haber hecho como mínimo al momento de registrarse el ingreso al estudio (basales), así como al año de estos. Además de cada consulta se tomaran los registros de: Tensión arterial, Glucemia Y Relevantes del Interrogatorio, la Exploración Física, principalmente efectos colaterales.

Se utilizó el Expediente clínico como fuente de la evolución clínica del paciente así como de las mediciones tanto de glucemia como de los parámetros utilizados para la valoración de la función renal. Además se utilizó un formato de registro inicial y evolución, el cual se anexa (ANEXO 1). El encargado de dichos registros correspondió el médico responsable de la investigación.

TRABAJE CON
FALLA DE ORIGEN

En forma inicial la recopilación de datos se hizo en el forma anexo mencionado, posteriormente se capturaron los datos en el programa Microsoft Excel.

❖ PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó a través de obtención de:

- Medidas de tendencia central
- Porcentajes
- Riesgo Relativo
- Desviación estándar
- Ji de Mantel-Haenszel
- Intervalos de confianza

Se consideró como mejoría en el tratamiento nefroprotector un incremento en la depuración de creatinina igual o mayor al 25%, respecto de la basal.

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

❖ **RIESGO DE LA INVESTIGACION**

El presente protocolo se elabora en congruencia con La Declaración de Helsinki de 1964 y sus adaptaciones de 1983 y 1989. Así como de lo establecido por las organizaciones e instituciones correspondientes.

Incluyéndose la autorización por parte del comité que avala el estudio.

No se requirió de consentimiento por escrito del paciente ya que se hizo uso de expedientes clínicos según se especifica previamente.

❖ **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se encuentra en el anexo 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes, divididos en dos grupos, 30 dentro del grupo de expuestos y 30 en el grupo de no expuestos. Las características en cuanto a sexo, edad e índice de masa corporal de ambos fueron similares, se exponen en la tabla uno. La media de glucemia basal del grupo expuestos fue de 170.9, mientras que del grupo de no expuestos de 175; en tanto que al año fue de 161.9 y 185.5 respectivamente. Respecto de la depuración de creatinina, la media basal fue de 61.33 en el grupo expuestos, y de 63.97 en el grupo de no expuestos; al año, de 70.56 y 56.10 respectivamente. Se representan en las mediciones por paciente en las gráficas 1-A y 1-B. La creatinina sérica en ambos grupos, tanto basal como control, tuvo media de entre 0.9 y 1.0. En la Urea sérica del grupo no expuestos no se logró obtener el registro de 6 pacientes, por lo que se difirió su cálculo y análisis respectivo. La proteinuria basal en 24 horas fue de 875.57 en el grupo con captopril y 76.94 en el grupo sin captopril; por 343.12 y 320.68 en los registros al año de seguimiento. Igualmente se representan las mediciones por paciente en las gráficas 2-A y 2-B. En 11 de los 30 pacientes en tratamiento con captopril a dosis de 25 mg por día, se consideró mejoría en la depuración de creatinina, según lo señalado en plan de análisis. Mientras que en el grupo de pacientes sin captopril, solo dos presentaron esta mejoría. Ante lo cual se obtuvieron los siguientes cálculos y resultados de análisis: Ji de Mantel-Haenszel: 2.79. Riesgo Relativo (RR): 5.5045. IC_{95%}: $5.5 \pm (4.18-6.82)$. La distribución poblacional de acuerdo al nivel de depuración de creatinina se muestra en la tabla 2. Al realizarse dicha subdivisión, se identificó que en los pacientes expuestos el 83.3% de los pacientes del subgrupo A presentó el grado de mejoría buscado; el 25% del subgrupo B, el 20% del grupo C y el 33.3% del grupo D. Mientras que en el grupo de no expuestos, uno de los pacientes que presentó mejoría se encontraba en el grupo A, representando el 50% del mismo; y el segundo, en el subgrupo C, equivalente al 7% de este; en los subgrupos B y D ningún paciente presentó mejoría significativa. Gráficas 3 y 4.

TESIS CON
FALLA DE

TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA 1 RELACION DE PACIENTES DEL GRUPO						
No. Paciente	CONTROLES			CASOS		
	Sexo	Edad	IMC	Sexo	Edad	IMC
1	F	52	36.9	F	42	27.5
2	M	50	27.2	M	68	25.4
3	F	52	30.0	M	60	24.6
4	F	71	28.9	F	53	24.5
5	F	70	26.9	M	63	28.2
6	F	75	27.7	F	62	30.4
7	F	52	25.4	F	62	27.2
8	F	46	28.6	F	81	26.1
9	M	49	25.2	F	45	27.8
10	F	66	21.0	F	48	36.1
11	M	47	23.4	M	81	24.9
12	M	49	27.4	F	44	29.8
13	F	51	30.8	M	65	24.4
14	F	46	21.3	F	57	26.0
15	M	58	23.5	F	48	23.5
16	F	43	28.6	M	71	28.7
17	F	43	28.7	M	62	28.9
18	M	44	27.1	F	45	25.9
19	M	55	30.8	F	56	24.3
20	F	52	21.7	F	58	28.3
21	F	74	31.0	M	79	26.4
22	M	66	29.6	F	50	27.9
23	F	75	28.5	F	49	26.1
24	F	62	24.7	M	66	31.7
25	F	48	23.9	F	58	29.3
26	F	54	28.2	M	54	33.0
27	M	76	30.6	M	51	30.0
28	M	49	24.9	F	52	30.1
29	F	52	26.7	F	77	27.7
30	M	59	27.2	M	67	25.3
TOTAL	F:19(63%)	MEDIA	MEDIA	F:18(60%)	MEDIA	MEDIA
30	M:11(36%)	55.2	27.00	M:12(40%)	59.13	27.50

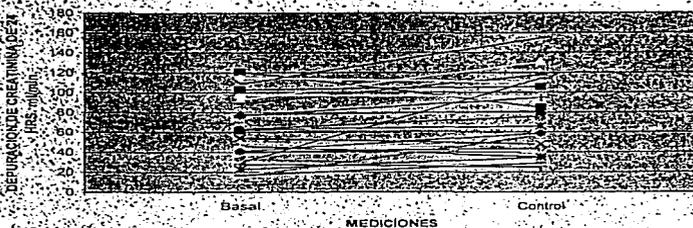
IMC: Índice de masa corporal; F: Femenino; M: Masculino.

TABLA 2 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN DEPURACIÓN DE CREATININA BASAL				
GRUPO (Dep Cr.ml/min)	EXPUESTOS	DEP CR MEDIA	NO EXPUESTOS	DEP CR MEDIA
A (10-39)	6	23.5	2	18.4
B (40-59)	8	42.7	9	49.0
C (60-89)	10	71.8	13	73.8
D (90 o >)	6	106.5	6	105.5

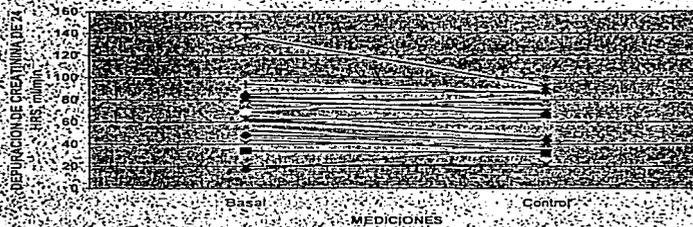
Dep Cr: Depuración de Creatinina.

TESIS CON
BANDA DE LIBRETA

GRAFICA 1-A. MODIFICACIONES EN DEPURACION DE CREATININA. GRUPO "EXPUESTOS".

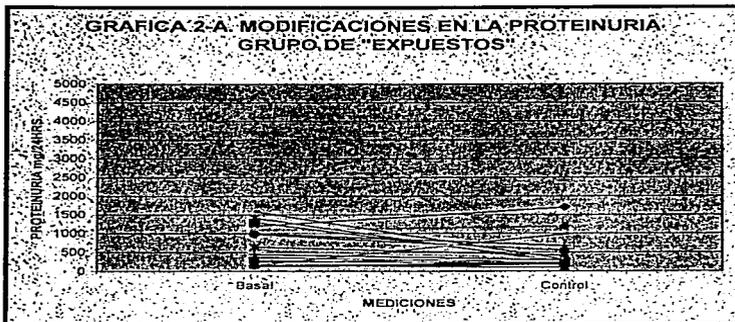


GRAFICA 1-B. MODIFICACIONES EN LA DEPURACION DE CREATININA. GRUPO DE "NO EXPUESTOS".



RECIBIDO EN EL
 LABORATORIO DE
 ANALISIS CLINICOS
 EL DIA 15/05/2008

**GRAFICA 2-A. MODIFICACIONES EN LA PROTEINURIA
GRUPO DE "EXPUESTOS"**

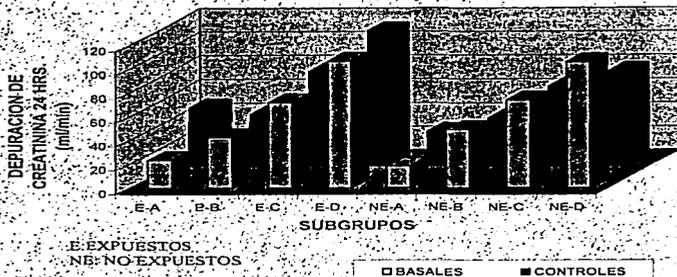


**GRAFICA 2-B. MODIFICACIONES EN LA PROTEINURIA
GRUPO DE "NO EXPUESTOS"**

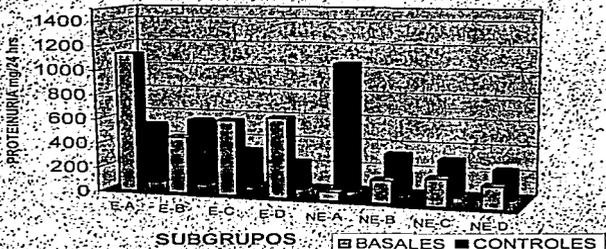


INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 IIVIC
 LABORATORIO DE NEFROLOGÍA
 CAROLINA, VENEZUELA

GRAFICA 3. CAMBIO EN LA DEPURACION DE CREATININA POR SUBGRUPOS:

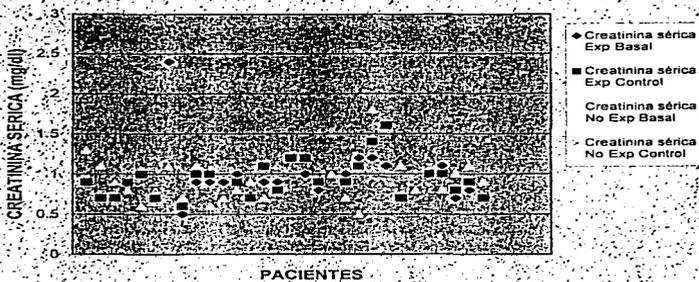


GRAFICA 4. CAMBIO EN PROTEINURIA POR SUBGRUPOS:

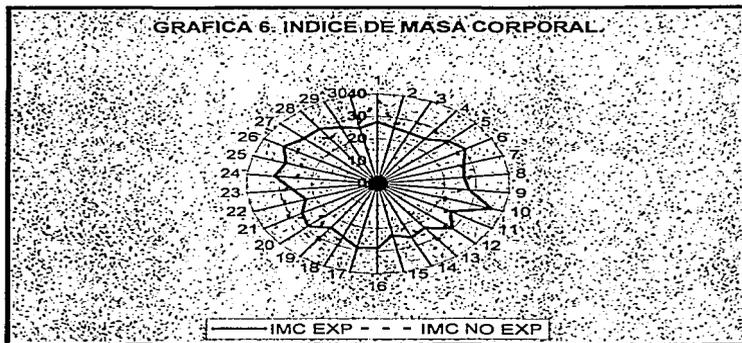


TRABAJOS DE INVESTIGACION
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

GRAFICA 5. DISTRIBUCION DE CREATININA SERICA



GRAFICA 6. INDICE DE MASA CORPORAL



TEMPS COM
FALLA

DISCUSIÓN

Las características generales de la población fueron similares a la de reportes previos; con predominio del sexo femenino, por igual en ambos grupos, muy probablemente correspondiente a ser este el de mayor demanda de los servicios de salud. El resto de las características también similares en ambos grupos de estudio.

El riesgo relativo calculado de 5.5, al comparar la población expuesta a tratamiento con captopril y sin captopril como nefroprotector, nos indica que en esta población estudiada se apoya la hipótesis de estudio, es decir que el captopril tiene efecto nefroprotector. Similar a lo descrito en estudios previos referidos como el de Mordehai ⁽⁸⁾ y Ravid ⁽⁹⁾.

La depuración de creatinina en pacientes diabéticos tipo 2, a quienes se les indicó captopril como tratamiento nefroprotector presentó cambios considerados como significativos aún en niveles por debajo de 40ml/min; en estos pacientes se presentaron parámetros similares a los del grupo de no expuestos, como el de la glucemia. Sin embargo no se tiene documentado en forma precisa el apego mejor o no a su régimen dietético, el cual suele variar ante la detección y conocimiento de complicaciones de la Diabetes Mellitus, como lo es la nefropatía diabética, siendo este un factor no controlable ante el tipo de estudio presente. Otro posible factor que pudieran haber condicionado estos hallazgos, es una incorrecto cálculo de la depuración de creatinina, ya sea por mala recolección de la muestra por parte del paciente, inadecuado manejo de la muestra por el encargado de laboratorio o bien errores atribuibles al equipo automatizado del mismo laboratorio. No habiendo ocurrido necesariamente alguna de estas circunstancias citadas, es importante reiterar que ante las limitaciones del tipo de estudio, estos son factores potencialmente modificadores.

TESIS CON
FALLA DE JUREN

La proteinuria de 24 horas no se encontró en relación directamente proporcional a la creatinina sérica y a la depuración de creatinina. En el grupo de no expuestos se identificaron niveles de proteinuria basales mayores a los del grupo de expuestos, media de 875.57 por 76.94 respectivamente; Mientras que los registros al año muestran medias muy similares 343.12 y 320.68; pero con variaciones de -532.45(-61%) y +243.74(+416%) en los grupos de expuestos y no expuestos; mientras que las variaciones en la depuración de creatinina fueron de +9.23(+15%) y -7.87(-12%) expresados en mililitros por minuto, respectivamente. Sugiriéndose que el mayor efecto del captopril es sobre la proteinuria. La creatinina además de no modificarse proporcionalmente a la depuración de creatinina, tampoco presentó grandes cambios, manteniendo las medias entre .9 y .96 en ambos grupos. Por lo cual se considera que es el parámetro menos fidedigno de la función renal.

El presente estudio a pesar de sus limitaciones contribuye a señalar la necesidad de mayores estudios sobre pacientes con niveles bajos de depuración de creatinina y/o estadios avanzados de nefropatía diabética, pues contrariamente a la teórica aceleración del daño renal, parece conservarse el efecto nefroprotector del captopril. Posteriores estudios de tipo prospectivo tendrían por tanto menores limitaciones éticas que las hasta ahora implicadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

El efecto nefroprotector del captopril vía oral a dosis de 12.5mg cada 24 horas se encuentra en todos los niveles de depuración de creatinina, incluyendo cuando esta es menor a 40ml/min. E incluso el captopril parece tener mayor efecto nefroprotector en estadios avanzados de la nefropatía diabética.

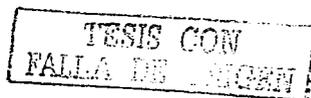
La depuración de creatinina en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y algún grado de nefropatía es modificada en forma favorable por el captopril, el cual además disminuye la excreción de proteínas, observándose en este último rubro los mayores cambios posteriores a su empleo. Por lo que se puede considerar que el captopril tiene efecto nefroprotector en pacientes diabéticos tipo 2 que cumplen con las características de inclusión del presente estudio.

La depuración de creatinina, proteinuria y creatinina sérica no se correlacionan en forma directamente proporcional; incluso pueden permanecer sin cambios aparentes ante la falla renal, dicha situación aún es más notoria respecto a la creatinina sérica; por lo anterior, en forma aislada estos parámetros no traducen el nivel de deterioro en la función renal es forma proporcional y no debieran valorarse en forma independiente; el seguimiento individual y la detección oportuna de pequeñas variaciones en los estudios de laboratorio citados podrían sugerir falla renal o bien progresión de la nefropatía diabética y por tanto deben ser focos de atención para tomar las medidas preventivas correspondientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Kidney Protection: The APRI Trial. *J Cardio Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S16-20.
2. Jardine A, Elliott H. ACE inhibition in Chronic Renal Failure and in the Treatment of Diabetic Nephropathy: Focus on Spirapril. *J Cardio Pharmacol*. 1999;34 Suppl 1:S 31-34.
3. Mordehai R, David B, Zohar L, et al. Use of Enalapril To Attenuate Decline in Renal Function in Normotensive, Normoalbuminuric Patients with Type 2 Diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128:982-988.
4. Bakris G, Weir M, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1998;54(4):1283-1289.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:718-720.
6. Smith A, Toto R, Bakris G. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;54(3):889-896.
7. Kiberd B, Jindal K, Kailash K. Should All Pima Indians With Type 2 Diabetes Mellitus Be Prescribed Routine Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Therapy to Prevent Renal Failure?. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(6):559-564.
8. Bakris G, Mangrum A, et al. Effect of Calcium Channel or beta blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29(3): 744-750.
9. Ravid M, Lang R, Rachmani R. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: A 7 year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 286-289.



10. Molyneaux L, Willey K, Yue D. Indapamide is as effective as captopril in the control of Microalbuminuria en diabetes. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(3): 424-427.
11. Bakris G, Copley J, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. Kidney Int 1996; 50(5):1641-1650.
12. Sowers J, Epstein M. Diabetes Mellitus and associated Hypertension, vascular diseasea and nephropathy: an update. Hypertension 1995; 26(6):869-879.
13. Lewis E, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Eng J Med 1993; 329(20):1456-1462.
14. O'Hare P, Hazel Q, Hill G. Low dose Ramipril reduces microalbuminuria in type I diabetic patients without hipertension: Results of a randomized controlled trial. Diabetes Care 2000;23(12):1823-1829.
15. Alabe A. Microalbuminuria: Utilidad clínica. Anales médicos 1999; 44(2):82-85.
16. Hulley S. Designing Clinical Research an Epidemiologic Aproach. Lippincott Williams & Wilkins. EUA. 2001. 335p.
17. Mejía J, Fajardo A. Tamaño de la muestra un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Bol Hosp. Mex. 1995;52(6):381-389.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS					
ESTUDIO: EFECTO NEFROPROTECTOR DEL CAPTOPRIL EN DIFERENTES ESTADIOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA.					
Nº DE EXPEDIENTE:			GRUPO ASIGNADO:		
NOMBRE DEL PACIENTE:					
EDAD:		SEXO:		NUMERO DE PACIENTE:	
DATOS DE:		INICIO	DATOS DE SEGUIMIENTO		
Fecha					
Peso					
Talla					
IMC					
Glucemia					
Depuración de creatinina					
Creatinina sérica					
Urea sérica					
Excreción de proteínas en 24hrs					
Otros					
Tratamiento empleado:					
OBSERVACIONES					

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

ANEXO 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE 2001	FEB 2001	MARZO 2001	MARZO 2003	SEPT 2003	OCT 2003
ELECCION DE TEMA	XX					
RECOPIACIÓN BIBLIOGRAFICA	XX					
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	XX	XX				
INICIO DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO			XX			
ANALISIS DE RESULTADOS				XX	XX	
ELABORACION DE INFORME FINAL					XX	
ENTREGA DEL INFORME FINAL						XX

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN