



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
"CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO"

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO VS TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN EL CONTROL DE LA MICROALBUMINURIA EN LA NEFROPATIA DIABETICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

JUAN JOSE DELGADILLO MORALES

MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DRA. GABRIELA LICEAGA CRAVIOTO
DRA. MA. GUADALUPE CASTRO MARTINEZ
DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA



MEXICO, D.F.

AGOSTO 2009



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.

AUTORES

Dr. Juan José Delgadillo Morales

Residente de Medicina Interna del 4º año.

Dra. Gabriela Liceaga Cravioto

Coordinadora de tesis.

Médico Internista Adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Profesor adjunto del curso de especialidad en Medicina Interna.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

Dra. Ma. Guadalupe Castro Martínez

Coordinadora de tesis.

Médico Internista Jefe del Servicio de Medicina Interna.

Profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Coordinador de tesis

Médico Internista, Jefe de la Unidad de Investigación.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

SERVICIO

Medicina interna del Hospital Regional 1 "Carlos MacGregor Sánchez Navarro",

Instituto Mexicano del Seguro Social.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
"CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO"

TÍTULO

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO
VS TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA EN EL CONTROL DE LA MICROALBUMINURIA EN
LA NEFROPATIA DIABETICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

JUAN JOSE DELGADILLO MORALES
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

ASESORES: DRA. GABRIELA LICEAGA CRAVIOTO

DRA. MA. GUADALUPE CASTRO MARTINEZ

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2009

AUTORES

Dr. Juan José Delgadillo Morales

Residente de Medicina Interna del 4º año.

Dra. Gabriela Liceaga Cravioto

Coordinadora de tesis.

Médico Internista Adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Profesor adjunto del curso de especialidad en Medicina Interna.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

Dra. Ma. Guadalupe Castro Martínez

Coordinadora de tesis.

Médico Internista Jefe del Servicio de Medicina Interna.

Profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Coordinador de tesis

Médico Internista. Jefe de la Unidad de Investigación.

Hospital General Regional 1 'Carlos MacGregor Sánchez Navarro'

SERVICIO

Medicina interna del Hospital Regional 1 "Carlos MacGregor Sánchez Navarro",

Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. GISELE OROZCO BISSON
COORDINADORA CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
“CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO”

DRA. GABRIELA LICEAGA CRAVIOTO
MEDICO INTERNISTA ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA,
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
“CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO”
ASESORA DE TESIS.

DRA. MA. GUADALUPE CASTRO MARTINEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
“CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO”
ASESORA DE TESIS.

A mis padres, Rosita y Luis y
a mis hermanos por todo su apoyo,
cariño, comprensión y confianza

Agradezco a la Dra. Guadalupe Castro Martínez, Dra. Gabriela Liceaga y al Dr. Jorge Escobedo de la Peña por sus asesorías para el desarrollo de este proyecto así como por su enseñanza, paciencia y apoyo durante mi formación.

A todos mis profesores del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional 1 "Carlos MacGregor Sánchez Navarro".

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	8
OBJETIVO	19
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	29
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37
ANEXO 1	41
ANEXO 2	44

RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de muerte en México. La tasa de mortalidad por diabetes en 2005 fue de 63 por 100,000 habitantes, y contribuyó con el 13.6% del total de defunciones en el país. En la edad productiva una de cada siete defunciones es por diabetes. Una de sus principales complicaciones es la nefropatía diabética, la cual es la principal causa de insuficiencia renal en México, ésta es definida como el incremento en la excreción de albúmina urinaria en ausencia de otras enfermedades renales (1).

La primera manifestación del daño renal es la presencia de microalbuminuria. Cerca del 7% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden tener microalbuminuria al momento del diagnóstico de la enfermedad. La incidencia de microalbuminuria puede ser del 2% por año y la prevalencia a 10 años después del diagnóstico puede ser del 25%.

La tercera parte de los sujetos con microalbuminuria regresan a una excreción normal de albúmina. La tercera parte se mantienen con microalbuminuria y la tercera parte progresan a albuminuria franca. Una vez que se presenta albuminuria franca, la evolución a insuficiencia renal crónica terminal puede ser irreversible.

En México, la insuficiencia renal es la 10ª causa de defunción, pero en el grupo de edad productiva (15 a 64 años de edad) es la 8ª causa de defunción, con tasa de 6.3 por 100,000 habitantes (el 2.4% de las defunciones en este grupo de edad son debidas a falla renal). En el Instituto Mexicano del Seguro Social se identifican mas de 100,000 casos de insuficiencia renal cada año, la mayoría de los cuales son debidos a nefropatía diabética. La insuficiencia renal es la 5ª causa como motivo de hospitalización y en la población adulta el 7.9% de las hospitalizaciones en hombres y el 5% de las no obstétricas en mujeres, son debidas a insuficiencia renal. En la fase terminal del daño renal se realizan cada año más de seis mil procedimientos de colocación de catéter peritoneal para diálisis peritoneal.

Los principales factores de riesgo para la presencia de nefropatía diabética son los derivados del descontrol metabólico. La hiperglucemia y la hipertensión arterial sostenidas son los principales factores asociados, aunados a la hiperfiltración glomerular, el tabaquismo, la dislipidemia y la dieta.

A pesar de ello y el importante descontrol metabólico que se observa en el paciente diabético, no más allá del 50% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética. Por ello es importante identificar otros factores de riesgo que puedan explicar la variabilidad individual para el desarrollo de la enfermedad y la falla renal en el diabético.

En pacientes con enfermedad renal proteinúrica, el nivel de proteinuria es un fuerte marcador o indicador de la tasa de decline del filtrado glomerular renal.

La reducción de proteinuria con tratamiento agresivo puede reducir la progresión de la enfermedad renal crónica a estadio terminal, para evitar o retardar el tratamiento sustitutivo de la función renal. El tratamiento agresivo de este grupo de pacientes enfatizando la reducción de presión sanguínea y la reducción de la albuminuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y con bloqueadores de los receptores I de la angiotensina II (ARB) son eficientes.

El procedimiento diagnóstico mas sencillo para detectar el daño glomerular en pacientes con diabetes mellitus 2 es la medición de la microalbuminuria en una muestra de orina, la cual no se realiza de forma habitual en los servicios de salud en el país.

El tratamiento farmacológico recomendado por la asociación americana de diabetes (ADA) para personas con hipertensión arterial, diabetes mellitas y albuminuria es el uso de terapia de doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, asociando los IECA con los ARB, sin embargo, el nuevo arsenal farmacológico para el tratamiento agresivo de la microalbuminuria incluye una terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, asociando a la terapia dual, el uso de inhibidores de la renina como el aliskiren.

Objetivo.

Se comparó el comportamiento de la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica en dos grupos de pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, tratados con terapia de doble y de triple bloqueo del sistema RAA, respectivamente.

Material y métodos. Se realizó un ensayo clínico en una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 derechohabientes del IMSS. Se seleccionaron 100 pacientes con diabetes mellitas, hipertensión arterial sistémica y microalbuminuria a los que previo consentimiento informado por escrito, se les realizaron pruebas de función renal como microalbuminuria, filtrado glomerular, creatinina sérica, urea sérica y potasio sérico. A su vez se aplicó un cuestionario semiestructurado sobre factores de riesgo y se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de glucosa, colesterol total, y c-HDL, triglicéridos, ácido úrico, hemoglobina glicada A1c, albúmina sérica y una biometría hemática completa.

Se catalogó como paciente con microalbuminuria aquél participante cuya determinación de albúmina en orina fuese de entre 30 y 300 mg/día en una muestra de orina recolectada en 24 hrs. o bien, que el participante tuviese una albúmina urinaria de por lo menos 20 mg/L mediante la determinación semicuantitativa de albúmina en una muestra de orina matutina.

Para fines de este estudio se incluyeron solo pacientes cuya determinación semicuantitativa de albúmina en orina fuese de por lo menos 100 mgr/L en un espécimen de orina matutina, medida mediante las Tiras Reactivas Micral Test de Roche Diagnósticos, dicha tira reactiva tiene una sensibilidad del 95.5% y especificidad del 84.7%, valor predictivo positivo de 62.4%.

De los 100 pacientes que reúnan los criterios de inclusión al estudio, se subdividieron de forma alternada en dos grupos de pacientes, 49 y 51 participantes respectivamente.

Los pacientes del grupo A recibieron terapia de triple bloqueo basada en un IECA (enalapril 10 mg vía oral cada 12 hrs) un ARA o BBR (telmisartan 40 mg vía oral cada 24 hrs) y un Inhibidor directo de la renina (aliskiren 150 mg cada 24 hrs).

Los pacientes del grupo B recibieron terapia de bloqueo basada en enalapril 10 mg vía oral cada 12 hrs, telmisartan 40 mg vía oral cada 24 hrs y placebo, realizando ajustes en la dosis hasta obtener el mejor control de la presión arterial.

Se vigilaron estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas al tratamiento como hiperkalemia, hipotensión o deterioro de la función renal.

Se registraron y los cambios en la proteinuria durante el estudio mediante la medición semicuantitativa de albúmina en orina, y mediante el filtrado glomerular determinado mediante una muestra de orina de 24 hrs. También se vigilaron posibles efectos adversos de esta terapéutica como los niveles séricos de creatinina, urea y potasio. Se realizaron nuevas indicaciones no farmacológicas a todos los pacientes de los dos grupos con el fin de obtener el control metabólico más adecuado.

Conclusiones:

La terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona mostró ser más efectiva para el control de la albuminuria y de la presión arterial en pacientes diabéticos, hipertensos con IMC mayor de 36 kg/m², con dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico.

El control de la presión arterial se asocia a una disminución significativa de los niveles de albuminuria en orina en un plazo de 90 días.

El uso de la terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes diabéticos, hipertensos, con dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico en un plazo de 90 días, no se asoció a deterioro de la función renal ni a episodios de hiperkalemia.

ABSTRACT

The first manifestation of kidney damage in patients with diabetes mellitus and hypertension is the presence of microalbuminuria and once this occurs, the progression to end stage renal failure may be irreversible. In Mexico, kidney failure is the 10th leading cause of death in the Mexican. IMSS identified more than 100,000 cases of kidney failure each year in the terminal phase of renal damage are performed each year over six thousand placement procedures peritoneal catheter for peritoneal dialysis. The main risk factors for the presence of diabetic nephropathy are metabolic derivatives of slippage, hyperglycemia and sustained hypertension. In patients with proteinuric renal disease, the level of proteinuria is a strong marker or indicator of the rate of decline of renal glomerular filtration. The reduction of proteinuria with aggressive treatment can reduce the progression of chronic kidney disease to end stage.

Drug therapy recommended for people with hypertension, diabetes mellitus and albuminuria is the use of ACE inhibitors or ARBs alone or in combination, without however the new arsenal in pharmacotherapy for aggressive treatment of microalbuminuria may include a blocking triple therapy adding aliskiren, a direct inhibitor of renin.

Aim of Study.

We compared the behavior of proteinuria and progression of chronic kidney disease in two groups of patients with diabetes mellitus and hypertension treated with dual therapy and triple blockade RAA system, respectively.

Material and methods.

Clinical trial was conducted in a population of patients with type 2 diabetes mellitus with uncontrolled hypertension, obesity and metabolic syndrome. He in the study included a total of 100 patients. There was two groups A and B. Patients in group A received triple therapy based on blocking an ACE inhibitor (enalapril 10 mg orally every 12 hrs) or BBR ARB (telmisartan 40 mg orally every 24 hrs) and a direct renin inhibitor (aliskiren 150 mg every 24 hrs). There were changes in proteinuria, and glomerular filtration rate at 90 days follow up.

Conclusions:

Triple therapy blockade of the renin angiotensin aldosterone system proved more effective for control of albuminuria and blood pressure in diabetic patients, hypertensive patients with BMI greater than 36 kg/m², with dyslipidemia, obesity and metabolic syndrome.

Controlling blood pressure is associated with a significant decrease in levels of albuminuria in urine within 90 days. The use of triple therapy blockade of the renin angiotensin aldosterone system in patients with diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity and metabolic syndrome within 90 days, was not associated with deterioration of renal function or episodes of hyperkalemia.

INTRODUCCION

La insuficiencia renal es la principal complicación de la diabetes mellitus tipo 2, que genera incapacidad y es causa frecuente de muerte. (1) En la última década, la insuficiencia renal se ha mantenido dentro de las diez principales causas de mortalidad general en México, con más de 11,000 defunciones al año. La tasa de mortalidad por esta causa en 2005 en México fue del 10,7 por cada 100,000 habitantes y contribuye con más del 2% del total de las defunciones en el país (2).

La mortalidad por insuficiencia renal es diferencial por edad y sexo. La mortalidad es un poco mayor en los hombres (tasa de 11,6 por 100,000 habitantes) que en las mujeres (9,8 por 100,000 habitantes), pero la contribución porcentual de las defunciones es similar en ambos sexos (2,4% en mujeres y 2,3% en hombres). En la edad productiva (15 a 64 años de edad), la tasa de mortalidad es de 6,3 por 100,000 habitantes y contribuye con el 2.4% del total de las muertes, con 4,331 defunciones en 2005, pero en la edad pos-productiva (después de los 64 años), la mortalidad es sensiblemente mayor, con una tasa de 118,9 por 100,000 habitantes, con 6,691 defunciones y contribución del 2,5%. (2). La principal causa de insuficiencia renal crónica en México (al igual que en varios países desarrollados), es la diabetes mellitus (3, 4).

La diabetes mellitus ocupa el primer lugar como causa de muerte, con cerca de 67,000 defunciones al año, para una tasa de mortalidad en 2005 de 63,0 por 100,000 habitantes, y contribuye con el 13.6% del total de defunciones en México (2). En la edad productiva una de cada siete defunciones en México es por diabetes. México es uno de los países en vías de desarrollo con la mayor prevalencia de insuficiencia renal (5).

Al igual que en otras naciones, la insuficiencia renal crónica es un problema emergente y creciente y su importancia radica en cinco factores (5), el rápido incremento en su prevalencia, el importante costo que genera su tratamiento, evidencia reciente de que la enfermedad manifiesta es la punta del iceberg, su papel como factor de riesgo creciente de enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de medidas efectivas para prevenir su progresión.

La primera manifestación del daño renal es la presencia de microalbuminuria. Cerca del 7% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden tener microalbuminuria al momento del

diagnóstico de la enfermedad. (5) La incidencia de microalbuminuria puede ser del 2% por año y la prevalencia a 10 años después del diagnóstico puede ser de 25% (6, 7).

La tercera parte de los sujetos con microalbuminuria regresan a una excreción normal de albúmina, la tercera parte se mantienen con microalbuminuria y la tercera parte progresan a macroalbuminuria. Una vez que se presenta la macroalbuminuria, la evolución a insuficiencia renal crónica terminal puede ser irreversible.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se identifican más de 100,000 casos de insuficiencia renal cada año, la mayoría de los cuales son debidos a nefropatía diabética. La insuficiencia renal es la 5ª causa como motivo de hospitalización y en la población adulta el 7.9% de las hospitalizaciones en hombres y el 5% de las no obstétricas en mujeres, son debidas a insuficiencia renal. En la fase terminal del daño renal, se realizan cada año más de seis mil procedimientos de colocación de catéter peritoneal para diálisis peritoneal.

Diabetes Mellitus.

México es de los países con mayor ocurrencia de diabetes mellitus a nivel mundial. En 1995 ocupaba el 9º lugar con mayor número de casos de diabetes y se espera que para el año 2025 ocupe el 7º lugar con más de once millones de pacientes con diabetes tipo 2 (8).

La diabetes es actualmente la primera causa de mortalidad en México y su tendencia muestra un incremento progresivo en los últimos años (9).

Actualmente la prevalencia en población mayor de 20 años es del 7.5%, y es un poco mayor en las mujeres (7.8%) que en los hombres (7.2%). La prevalencia muestra un claro efecto de edad, de forma tal que en la población mexicana, después de los 60 años de edad, una de cada 4 mujeres y uno de cada cinco hombres, tienen diabetes (10). La incidencia, sin embargo, parece ser un poco mayor en hombres que en mujeres, aunque ciertamente menor que la observada en población mexicana que radica en los Estados Unidos (11).

La diabetes mellitus es un claro ejemplo de la transición epidemiológica que vive el país, así como de la transición de la atención a la salud (12). Se ha estimado que los costos de la atención a la diabetes en México superan los 300 millones de dólares al año y el comportamiento muestra un patrón ascendente en los próximos años (13). La diabetes en

México está fuertemente asociada a la carga genética, la hipertensión arterial, la obesidad, la dieta rica en azúcares simples, la falta de ejercicio y otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, como las dislipidemias (14, 15, 16, 17).

Diabetes mellitus y nefropatía.

De acuerdo al sistema de información renal en los Estados Unidos de Norteamérica, en las dos últimas décadas del siglo pasado hubo un incremento constante en la incidencia de insuficiencia renal terminal en pacientes con diabetes tipo 2. La proporción de pacientes con insuficiencia renal terminal se incremento del 27% en 1982 al 36% en 1992(18).

Este incremento se ha observado en varios países desarrollados. Entre 1984 y 1994 la incidencia en pacientes con diabetes se incremento de 23.4 a 66.0 casos por millón de años persona en Japón, mientras que en Australia este incremento fue de 4 a 14, en Noruega de 6.5 a 15.4, en Italia de 6.5 a 13.0 y en los estados Unidos de 29.2 a 107(18).

La información sobre la ocurrencia de nefropatía diabética en México es aún escasa, sobre todo en sus etapas iniciales. El procedimiento diagnóstico más sencillo es la medición de microalbúmina en una muestra de orina matutina mediante una tira reactiva. Dicha prueba no se realiza con escrutinio de forma en los servicios de salud del país, a pesar de que se conoce que la intervención farmacológica y no farmacológica en este estadio inicial de la nefropatía puede retrasar o evitar el desarrollo de la falla renal terminal.

La nefropatía diabética es definida por el incremento en la excreción de albúmina urinaria en pacientes con diabetes mellitus en ausencia de otras enfermedades renales (19).

Factores de riesgo para nefropatía diabética

Los principales factores de riesgo para la presencia de nefropatía diabética son los derivados del descontrol metabólico. La hiperglucemia y la hipertensión arterial sostenidas son los principales factores asociados, aunados a la hiperfiltración glomerular, el tabaquismo, la dislipidemia y la dieta. Con el fin de evitar la progresión de la nefropatía diabética es necesario lograr un control glucémico adecuado (HbA1c menor de 7%), mantener la presión arterial en valores normales (menores de 125/75 mm de Hg), reducir los niveles de proteinuria (menos de

1 g. por día), suspender el tabaquismo y reducir el consumo de proteínas a 0.8 g. por kg. de peso por día (20, 21, 22).

El importante descontrol metabólico que se observa en el paciente diabético, (23, 24) contribuye al incremento en la ocurrencia de la nefropatía diabética.

Fisiopatología de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

La patogénesis de la nefropatía diabética es multifactorial. Los mecanismos que producen la albuminuria involucran las anormalidades de la barrera endotelial glomerular; estas anormalidades causan filtración tubular celular excesiva de albúmina. La hipertensión glomerular, factores mecánicos de estrés, la inflamación, la angiotensina II y el estrés oxidativo, contribuyen a este proceso de empeoramiento de la albuminuria (25). Estudios recientes han evidenciado que la albúmina se encuentra intacta en pacientes con nefropatía diabética, sugiriendo anormalidades de ambos glomérulos y función tubular que ocurren en la nefropatía diabética (25).

Se ha informado sobre una relación entre un gen y polimorfismos del superóxido dismutasa y el riesgo de macro y microalbuminuria entre pacientes con diabetes mellitus, sugiriendo que algunas variantes genéticas tienen propensión a una lesión oxidativa que podría estar relacionada con el desarrollo de nefropatía diabética.

La transformación del factor de crecimiento (TGF-B), anticuerpos y receptores agonistas de la vitamina D también podrían jugar un papel muy importante en el desarrollo de la nefropatía diabética. Los niveles elevados de los marcadores inflamatorios, ICAM-1 y MCP-1, sugieren un efecto sobre la expansión mesangial.

Se ha reportado que existe una fuerte historia familiar en pacientes con enfermedad renal, al igual que la diabetes, y que ambas están asociadas con anormalidades de vasodilatación mediada por óxido nítrico (ON) derivado del endotelio, sugiriendo el enlace entre anormalidades vasculares y metabólicas. La generación excesiva de especies de oxígeno reactivo ocurre en ambas vasculaturas (en diabetes y enfermedad renal).

La angiotensina II y la aldosterona interactúan con la presión del pulso, incrementan la presión sanguínea sistólica, activan el NADP oxidasa y aparentan ser mediadores del estrés oxidativo(26).

La angiotensina II incrementa el metabolismo del óxido nítrico para formar peroxinitritos, esto genera un estrés hemodinámico de la hipertensión sistólica con la pérdida de la compliance vascular, lo que afecta la vasodilatación endotelial mesangial provocando daño endotelial (27).

Tanto como la hipertensión, el tabaquismo, hiperlipidemia y el envejecimiento normal, generan con un decremento en la habilidad de producir células progenitoras endoteliales (EPCs), resultando en un incremento importante en el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), estas células derivan de médula ósea, juegan un rol relevante en el reemplazo del endotelio dañado.

Se ha encontrado que las EPCs están reducidas en gente con decremento en la vasodilatación endotelial dependiente y ERC(28). También en la literatura, se ha reportado que la angiotensina II y la aldosterona inhiben la producción de EPCs, provocando daño endotelial, mientras que los ARB y los IECAS incrementan los niveles de estas células progenitoras endoteliales(29). Los efectos hemodinámicos de inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona también incluyen acciones antiinflamatorias.

Mientras que la dislipidemia puede promover y exacerbar la enfermedad renal, existe un número de estudios que sugieren que las estatinas retardan la progresión de la ERC (30,31). Existe evidencia, en modelos animales con daño glomerular progresivo, de que la estabilización de la ERC bajo las ciertas circunstancias, podría traer como consecuencia la mejoría, y el proceso de mejoría es favorecido con el tratamiento basado en IECAS. Se ha reportado que algunos pacientes diabéticos tipo 1 mejoran la función renal y la esclerosis nodular después de 5 años del trasplante pancreático (32). Un aumento en la expresión de la enzima heparanasa localizada en biopsias de riñón de pacientes con nefropatía diabética se ha correlacionado con incremento en el daño endotelial basal glomerular.

Diagnóstico de nefropatía diabética.

El número de pacientes en diálisis peritoneal con nefropatía diabética se incrementa cada año, por lo que el diagnóstico temprano de esta complicación es importante, sobre todo ante la evidencia de que la aparición y progresión de la nefropatía diabética es prevenible(33).

La forma mas precisa de diagnosticar daño renal en el paciente diabético es la medición de albúmina en orina (34).

La microalbuminuria se define como: A) La presencia de 30-300 mg/día de albúmina en orina de 24 hrs. B) Relación de albumina/creatinina urinarias de 30-300 mg/gr para hombres y de 25-300 mg/gr para mujeres en una muestra de orina al azar, o C) La presencia de de 20-200 mg/L (20-200 μ gr/min) en una muestra de orina tomada al azar.

La macroalbuminuria se define como A) albumina en orina de más 300 mg/día de albúmina en orina de 24 hrs. B) La relación de albumina/creatinina urinarias mayor de 300 mg/gr para ambos sexos. C) Albumina de más 200 mg/L (20-200 μ gr/min) en una muestra de orina tomada al azar.

La otra forma de diagnosticar daño renal es midiendo la tasa de filtración glomerular en mililitros de creatinina depurados por minuto, por 1.73 m^2 de superficie corporal. se clasifica la enfermedad renal crónica de acuerdo a los siguientes estadios y criterios, según el filtrado glomerular: estadio I lesión renal con filtrado normal $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ de superficie corporal (sc), estadio II disminución leve del filtrado glomerular $60\text{-}89\text{ml/min/1,73m}^2$ sc, estadio III disminución moderada del filtrado glomerular $30\text{-}59\text{ml/min/1,73m}^2$ sc y estadio IV disminución severa del filtrado glomerular $15\text{-}29\text{ml/min/1,73m}^2$ sc y estadio V insuficiencia renal terminal filtrado glomerular menor de $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sc.

Tratamiento actual de la nefropatía diabética.

El tratamiento es multifactorial, las recomendaciones actuales de la ADA incluyen la reducción de la presión arterial a menos de 130/80 mmhg, tratamiento con IECA/ARB para disminuir la albuminuria, control glucémico, el tratamiento de la anemia, el tratamiento agresivo de la

hiperlipidemia, el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario, la suspensión del tabaquismo, bajar de peso y el ejercicio.

Las metas recomendadas para el control de la nefropatía diabética:

- Control estricto de la presión arterial (< 130-80 mmHg):
 - La mayoría de los pacientes necesitarán 2 o más fármacos antihipertensivos
 - Con proteinuria > 1 g/24 h la presión arterial debería ser < 125/75 mmHg
- Reducir la proteinuria (< 0,5-1 g/24 h)
- Control de la dislipemia (LDL colesterol < 100 mg/dl, HDL colesterol > 45 mg/dl en varones y > 55 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dl)
- Control de la glucemia (HbA1c ≤ 7%):
- Cese del hábito del tabaco.
- Antiagregación plaquetaria. Dosis bajas de ácido acetilsalicílico como prevención primaria y secundaria

Se han mencionado otros tratamientos como el consumo de resveratrol, un polifenol encontrado en algunas especies de plantas con acción antiinflamatoria, en donde se observa una reducción del 50 % en la hipertrofia renal relacionada con diabetes. Estudios recientes que sugieren que la combinación de estatinas con IECAS o ARB II tienen beneficios particulares en la reducción de la proteinuria. También se sugiere el tratamiento con eritropoyetina, debido a que esta incrementa las EPCs que están presentes en el corazón y en el riñón (35).

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

El sistema renina angiotensina aldosterona juega un rol muy importante en la patogénesis de la nefropatía diabética. La angiotensina II y la aldosterona interactúan con la presión del pulso, incrementan la presión sanguínea sistólica, activan el NADP oxidasa y aparentan ser mediadores del estrés oxidativo (36). La angiotensina II incrementa el metabolismo del oxido nítrico para formar peroxinitritos, esto genera un estrés hemodinámico y aumento de la hipertensión sistólica con la pérdida de la compliance vascular, la cual afecta la vasodilatación endotelial mesangial provocando daño endotelial (37).

La angiotensina II y la aldosterona inhiben la producción de EPCs, provocando daño endotelial, mientras que los ARB y los IECAS incrementan los niveles de estas EPCs (38). Los efectos hemodinámicos de inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona también incluyen acciones antiinflamatorias (25).

Estudios clínicos para el manejo de las fases tempranas de daño renal, en especial la microalbuminuria.

En el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), un estudio controlado con placebo que investigó la reducción de la albuminuria en enfermos hipertensos con nefropatía diabética en 1,428 pacientes usando el ARB Losartan, se observó que la reducción de la presión arterial sistólica o de la albuminuria se asoció con menor riesgo de enfermedad renal terminal (ERCT), mientras que la reducción combinada de la presión arterial sistólica y de albuminuria se asoció con el riesgo más bajo de sucesos de enfermedad renal terminal. Se observó un riesgo progresivamente menor de ERCT a medida que la reducción de la albuminuria fue mayor. Un nivel residual más bajo de albuminuria se asoció también con el riesgo más bajo de ERCT. En este estudio se observó que el tratamiento antihipertensivo, usando fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona, dirigido a mejorar la evolución renal en pacientes con nefropatía diabética puede requerir una estrategia de terapia dual, dirigida a reducir la albuminuria (39).

En un estudio de cohorte comenzado en 1991, con un seguimiento de 10 años con frecuentes determinaciones de albuminuria y exámenes semestrales, que describe los determinantes de la aparición de microalbuminuria, en pacientes diabéticos tipo 1, y su regresión a normoalbuminuria así como su progresión a proteinuria en ausencia de tratamiento con IECA, se encontró que en los enfermos tratados con IECA tenían menor progresión de la microalbuminuria (40).

En un estudio de 130 personas diabéticas con microalbuminuria que recibieron dosis máximas de IECA o ARB en dos grupos aleatorizados se confirmó el beneficio del uso de estos fármacos en la nefropatía diabética.

Un estudio más reciente reportó una incidencia de progresión de microalbuminuria a proteinuria en pacientes con diabetes tipo 1, de 6,3 por 100 enfermos-año en pacientes tratados con IECA, y en los no tratados con IECA fue de 3,5 por 100 enfermos-año (41).

Bakris et al. estudiaron 687 personas diabéticas tipo 2 con enfermedad renal crónica y macroproteinuria tratados por un periodo de 52 semanas encontrando que la proteinuria fue reducida en pacientes que recibieron ARB Telmisartan 80 mg diariamente, o Losartan 100 mg diariamente(25).

Taylor et al. analizaron el tratamiento de 1,417 personas diabéticas hipertensas con el inhibidor directo de la renina, aliskiren, encontrando en la mediana placebo ajustado 7 y 9/6 y 7 mmhg reducciones en la presión sanguínea sistólica/diastólica de 150 mg y 300 mg de dosis diariamente respectivamente. La elevación del potasio sérico y creatinina fueron vistos en 2 y 1% de pacientes en esta monoterapia de estudio, respectivamente. Aunque la más importante cuestión puede ser la frecuencia de estas complicaciones cuando aliskiren es asociado con el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Un estudio de personas con nefropatía no diabética comparando dosis máximas de IECA Trandonapril, el ARB Losartán, y la combinación de dos, sin embargo sugiriendo decremento en la progresión al doble de creatinina o enfermedad renal crónica terminal en todos estratos de proteinuria, con 42 % de reducción en progresión en la evolución al duplicar a la creatinina o falla renal por cada 10% de reducción en la proteinuria (42).

En el estudio africano americano de enfermedad renal de mas de 1,000 personas tratadas con amlodipino, ramipril o metoprolol, en el que ramipril resultó la reducción más grande en los eventos, con FGR basal, proteinuria, y el cambio de 6 meses en proteinuria importante predictores del riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal (43).

Los nuevos medicamentos.

El tratamiento de la nefropatía diabética es multifactorial, las perspectivas actuales en su manejo incluyen el bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona usando la asociación de un ARBs con un IECA.

Diversos estudios han recomendado nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de la nefropatía diabética como las siguientes:

- Las estatinas. Son de gran utilidad, ya que algunos estudios han reportado que su uso, se asocia a un retardo de la enfermedad renal crónica a estadio terminal (44).
- Inhibidores directos de la renina. Aliskiren ha sido usado como monoterapia o biterapia de bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, obteniendo buenos resultados.
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Argumentando que estos, aumentan las células progenitoras endoteliales, EPCs (25).

Estudios donde se han utilizado estos nuevos medicamentos.

Desde su introducción al mercado, los nuevos inhibidores directos de la renina se han usado como fármacos antihipertensivos, y su eficacia ya se ha documentado en estudios recientes cuando se usa en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.

En un estudio en que se analizó el tratamiento antihipertensivo de 1,417 personas diabéticas hipertensas con el inhibidor directo de la renina aliskiren, se reportaron reducciones en la presión arterial de entre 7 y 9 mm Hg para la sistólica y 6 y 7 mm Hg para la diastólica en con el uso de 150 mg y 300 mg de Aliskiren. En este estudio se reportó una elevación del potasio sérico y creatinina en el 1 y 2% de pacientes en con esta monoterapia. Aunque la más importante cuestión puede ser si la frecuencia de estas complicaciones ocurren cuando aliskiren es asociado con el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En el estudio AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se encontró que aliskiren, un nuevo fármaco inhibidor directo de la renina, puede tener efectos renoprotectores que son independientes de su efecto hipotensor en pacientes con hipertensión arterial, diabetes tipo 2, y nefropatía quienes recibieron el tratamiento renoprotector recomendado.

En este estudio, se incluyeron 599 pacientes con diabetes, hipertensión y proteinuria, durante un periodo de 3 meses, tiempo en el cual los pacientes recibieron 100 mg de losartán

diariamente, los pacientes fueron aleatorizados asignados a recibir 6 meses de tratamiento con aliskiren (150 mg/día por 3 meses, seguido de un incremento en la dosis a 300 mg/día por otros 3 meses) o placebo, en adición con losartán.

Los resultados primarios fueron una reducción en la relación albúmina-creatinina, en una medición en muestra de orina temprana a la mañana, a los 6 meses. Las características basales de los dos grupos fueron similares. El tratamiento con 300 mg de aliskiren diario, comparado con placebo, redujo el promedio de la relación de albúmina-creatinina urinaria en un 20% (intervalo de confianza 95%, 9-30; $P < 0.001$), con una reducción del 50% o más en 24.7% de los pacientes quienes recibieron aliskiren comparado con el 12.5% de aquellos que recibieron placebo ($P < 0.001$). Una pequeña diferencia en la presión arterial fue vista entre los grupos de tratamiento al final del estudio (sistólica, 2 mm Hg más baja [$P = 0.07$] y diastólica, 1 mm Hg más baja [$P = 0.08$] en el grupo aliskiren). El número total de eventos adversos y de eventos adversos serios fueron similares en los grupos.

En este estudio se confirma la seguridad de la terapia de doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, usando Aliskiren en combinación con Losartan, un ARB.

En la actualidad se han usado terapias antihipertensivas en pacientes con diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica y microalbuminuria basadas en el bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona, usando la combinación de IECA con ARB, o bien la combinación de un inhibidor directo de la renina como aliskiren con un ARB, sin embargo, no hay hasta el momento estudios en el que se use la terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona usando la combinación de un inhibidor directo de la renina, como aliskiren, combinado con un IECA y un ARB (45).

Planteamiento del problema

Ante el aumento en la ocurrencia de la diabetes mellitus, un incremento en la mortalidad por nefropatía diabética, aunados a la dificultad terapéutica para normalizar o disminuir la microalbuminuria y retardar la aparición de enfermedad renal terminal usando diferentes fármacos que bloquean del sistema renina angiotensina aldosterona, y ante la necesidad de

investigar nuevas terapias y que involucren el triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, surge la siguientes pregunta:

¿Es mas eficaz la terapia con triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, usando la asociación de aliskiren, enalapril y losartán, que la terapia con doble bloqueo, usando la combinación de enalapril y losartán para disminuir la microalbuminuria y retardar la progresión del daño renal?

Hipótesis

- La terapia de triple bloqueo del sistema reina angiotensina aldosterona (RAA) es más efectiva que la terapia de doble bloqueo para mejorar la microalbuminuria y retardar la progresión hacia enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía diabética.

OBJETIVO

Objetivo general

Se comparó el comportamiento de la microalbuminuria y la progresión del daño renal, en dos grupos de pacientes tratados con terapia de doble y de triple bloqueo del sistema RAA, respectivamente.

Justificación

La diabetes mellitus es una de las principales causas de demanda de consulta en el Instituto Mexicano del Seguro Social. A su vez, es la principal causa de defunción en población amparada por el Instituto. En medicina familiar se dan mas de 6'000,000 de consultas por diabetes mellitus al año y se diagnostican mas de 90,000 casos nuevos cada año. En urgencias se dan más de 300,000 consultas por diabetes al año y se egresan aproximadamente 66,000 pacientes con diabetes mellitus cada año. El 18% de todas las defunciones en el Instituto (mas de 17,000), son debidas a diabetes (46).

A su vez se identifican mas de 100,000 casos de insuficiencia renal cada año, la mayoría de ellos debidos a nefropatía diabética. Se realizan en el Instituto más de seis mil procedimientos de colocación de catéter para diálisis peritoneal al año, para restitución de la función renal en la fase terminal de la nefropatía.

La nefropatía diabética es una complicación frecuente en el paciente diabético y una gran proporción de las muertes por diabetes son debidas a nefropatía. La ocurrencia prematura de la nefropatía en el diabético, la mayor extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y la mayor morbilidad y mortalidad después de identificada, hacen surgir la duda si la aterosclerosis es diferente en la diabetes.

Siendo la nefropatía tan frecuente y grave en el paciente diabético, aunado a la evidencia empírica de la posibilidad de prevención de un evento letal en el diabético, obligan a proponer la posibilidad de una terapia, que revierta la microalbuminuria, retarde la progresión a enfermedad renal terminal o bien, de ser posible revierta el daño glomerular.

Las perspectivas de los pacientes con diabetes que presentan microalbuminuria han mejorado, probablemente debido al temprano y agresivo tratamiento antihipertensivo y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, a pesar de grandes avances, se necesita desarrollar nuevas estrategias para la prevención de la nefropatía diabética y su progresión a enfermedad renal terminal.

En la actualidad se han usado terapias antihipertensivas en pacientes con diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica y microalbuminuria basadas en el bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona, usando la combinación de IECA con ARB, o la combinación de un IECA con espironolactona o un antagonista de la aldosterona; o bien, la combinación de un inhibidor directo de la renina como aliskiren con un ARB, sin embargo, no hay hasta el momento estudios en el que se use la terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona usando la combinación de un Inhibidor directo de la renina, como aliskiren, combinado con un IECA y un ARB.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Ensayo clínico.

Universo de trabajo: Población derechohabiente del IMSS atendidos en el Hospital Regional 1
“Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Se incluyeron pacientes derechohabientes del IMSS
- Se incluyeron pacientes que tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 establecido de acuerdo con los criterios ADA 2006.
- Se incluyeron pacientes que tenían albuminuria mayor o igual de 100 mg/L en una muestra de orina matutina (espécimen de media micción) determinada mediante tira reactiva Micra Test II de Roche Diagnósticos.
- Se incluyeron pacientes que tenían una tasa de filtrado glomerular de entre 50 y 62 ml/min
- Se incluyeron pacientes que aceptaron participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Se excluyeron pacientes a los cuales no se les completaron las pruebas diagnósticas establecidas.
- Se excluyeron pacientes que tenían un filtrado glomerular menor o igual a 30 ml/min.
- Se excluyeron pacientes con niveles plasmáticos de potasio de más de 4.6 mEq/L.
- Se excluyeron pacientes con niveles plasmáticos de creatinina mayor de 2.5 mg/dl
- Se excluyeron del estudio pacientes con trasplante renal.
- Se excluyeron pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

- Se excluyeron a los pacientes que tenían alguno de los siguientes diagnósticos documentado:
 - Estenosis de la arteria renal.
 - Enfermedad renal no diabética.
 - Síndrome nefrótico no diabético.
 - Síndrome nefrítico.
 - Glomerulonefritis.
 - Infección de vías urinarias aguda al momento de iniciar el estudio o bien, infección de vías urinarias crónica incluyendo las causadas por candidiasis.
 - Tuberculosis renal.
 - Lupus Eritematoso Sistémico.
 - Hepatitis Viral B.
 - Amiloidosis.
 - Enfermedad Intersticial.
 - Tumores y cáncer del tracto urinario.

Variables de estudio

Variable Independiente

- Bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona a pacientes con nefropatía diabética el cual tiene dos opciones, doble versus triple bloqueo.

Variables dependientes

- Disminución de la microalbuminuria.
- Deterioro del filtrado glomerular.

Tamaño de la muestra

La muestra se obtuvo por cuota en función de la accesibilidad a los pacientes obteniéndose una n=100, el cual se dividió en 2 grupos, asignándose a los participantes de forma alternada.

Definición de variables

Nombre	Definición	Escala	Indicador
Albuminuria.	<p>Microalbuminuria:</p> <p>Presencia de 30-300 mg/día de albúmina en orina de 24 hrs, relación de albumina/creatinina urinarias de 30-300 mg/gr para hombres y de 25-300 mg/gr para mujeres en una muestra de orina al azar, o la presencia de de 20-200 mg/L (20-200 µgr/min) en una muestra de orina tomada al azar.</p> <p>Macroalbuminuria:</p> <p>Más 300 mg/día de albúmina en orina de 24 hrs.</p> <p>Relación de albumina/creatinina urinarias mayor de 300 mg/gr para ambos sexos.</p> <p>Albumina de más 200 mg/L (20-200 µgr/min) en una muestra de orina tomada al azar.</p> <p>Para fines de este estudio:</p> <p>Albuminuria mayor de 100 mg/L</p> <p>Albuminuria de 50 mg/L</p> <p>Albuminuria de 20 mg/L</p> <p>Albuminuria de 0 mg/L</p> <p>Mediante la tira reactiva Micral Test Roche Diagnósticos.</p>	Ordinal	<p>1.Albuminuria mayor de 100 mg/L.</p> <p>2.Albuminuria de 50 mg/L</p> <p>3.-Albuminuria de 20 mg/L</p> <p>4.-Albuminuria de 0 mg/L</p>

Filtrado glomerular renal	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman .	Ordinal.	1.Estadio 1 2.Estadio 2 3.Estadio 3 4.Estadio 4 5.Estadio 5
Alcoholismo	Consumo de bebidas alcohólicas, expresado por el consumo promedio en gramos en el último año y en los últimos cinco años	Razón	Consumo promedio de gramos de alcohol.
Sexo	Característica biológica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	1. femenino 2. masculino
Edad	Número de años cumplidos al momento del estudio	Razón	Número de años
Actividad física	Gasto calórico promedio en una semana, expresado en METs	Razón	Número de mets
Tabaquismo	Consumo de cigarrillos en la vida del sujeto, expresado por el tiempo de duración y el número promedio de cigarrillos consumidos. Se evaluará el consumo en el último año y en los últimos cinco años	Razón	Número estimado de cigarrillos consumido.
Hipertensión arterial	Aumento de las cifras tensionales de acuerdo a la clasificación del 7º informe del Comité Nacional Conjunto de Hipertensión arterial de los Estados Unidos	Nominal	Normotenso Hipertenso - controlado - descontrolado - no conocido
Niveles séricos de: - Colesterol	Son los niveles en sangre periférica de los diferentes parámetros bioquímicos	Razón	Niveles en mg/dl.

- total considerados como factores de riesgo
- HDL
 - LDL
 - Triglicéridos
 - Hemoglobina
glicada.

Operación de variables

Nefropatía diabética. Se midieron los niveles de albúmina en orina a todos los pacientes diabéticos con la tira reactiva Micral Test II Roche Diagnósticos, determinando los niveles de albuminuria de acuerdo a la reacción y coloración en la tira reactiva mayor de 100 mg/L, de 50 mg/L, de 20 mg/L y de 0 mg/L.

Se midió el filtrado glomerular mediante en un espécimen de orina de 24 hrs, en el laboratorio central del hospital HGZ No.1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro IMSS.

Presión Arterial-Hipertensión arterial. Se realizó la determinación de la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio. El manómetro se colocó sobre una superficie horizontal, la persona se sentó con el brazo derecho descubierto, se ajustará el brazalete, se localizó el pulso braquial, se colocó el estetoscopio sobre la arteria, se insunflo rápidamente por encima de la presión que ya no pueda percibirse el tacto del pulso, se desinfló paulatinamente a una velocidad uniforme, observando la columna de mercurio, se determinó la presión sistólica cuando se ausculte el primer ruido arterial; el punto en que desaparezca el último ruido arterial determinó la presión diastólica. Se consideró hipertensión arterial cuando la presión sistólica sanguínea sea mayor de 140 mm de Hg. o presión diastólica sanguínea mayor de 90 mmHg, o que tome medicamentos antihipertensivos.

Tabaquismo. Para determinación de tabaquismo se interrogó sobre si fuma o no, tipo: cigarro, pipa, puro, si usa filtro o no, frecuencia con la que fuma, cantidad de cigarrillos fumados al día, cuanto tiempo lleva fumando. Se determinó un índice de acuerdo a los resultados obtenidos.

Edad. Se interrogó la edad en años cumplidos

Actividad física. Se utilizó el cuestionario de actividades físicas de la Universidad de Minnesota, con el fin de obtener el gasto energético en METs promedio a la semana.

Sexo: Se consignó el sexo aparente.

Procedimientos

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional 1, con pacientes del Instituto. Se visitaron unidades de medicina familiar y se citaron a los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus sin enfermedad renal terminal de la unidad. Se citaron los pacientes para una consulta médica inicial y posteriormente se les realizó una depuración de creatinina en orina de 24 hrs. con cuantificación de proteínas y albúmina en orina de 24 hrs. Se citaron a los pacientes que tenían albuminuria de 30-300 mg/día. Se les entrevistó y se les invitó a participar en el estudio. Los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les citó nuevamente para que acudieran a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General regional 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Se hizo lectura de la carta de consentimiento informado y posterior a su firma se les tomó un electrocardiograma en reposo, con el fin de evaluar datos de isquemia o de infarto. La medición de la albumina urinaria se realizó mediante el método semicuantitativo mediante tiras reactivas (Micral Test II, Roche Diagnósticos).

Las consultas médicas fueron otorgadas por los investigadores del estudio. En el primer trato con los pacientes o preconsulta se asignaron dos grupos alternados con una n=100, 49 y 51 participantes de cada grupo, a los cuales se les ajustó tratamiento antihipertensivo con el uso de las terapias de doble y de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona de tal forma que el objetivo terapéutico sea mantener cifras de presión arterial recomendadas por la ADA y el JNC 7.

Los pacientes del grupo A, recibirán terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona usando la combinación de enalapril, telmisartan y aliskiren. Los pacientes del grupo B, terapia de doble bloqueo, recibieron la terapia basada en enalapril, telmisartan y placebo.

En la primera consulta, día cero de seguimiento, se tomó una muestra de orina de 24 hrs para calcular la depuración de creatinina y proteinuria total, se determinó la albumina en orina de 24 hrs, se tomó una muestra de sangre, para determinar los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, potasio, colesterol total, C-HDL, C-LDL, albumina sérica, triglicéridos, ácido úrico, hemoglobina glucosilada A1c, albúmina sérica y tiempo de protrombina, con enzimas AST, ALT y CPK, biometría hemática completa.

En las siguientes consultas segunda día 14, tercera día 30, cuarta día 60, quinta día 90 de seguimiento, se registraron y se vigilaron nuevamente por cuestiones de seguridad los niveles de potasio presión arterial. Se registraron los resultados de los estudios solicitados en la consulta previa y se recopilaron resultados, para el análisis estadístico.

En cada consulta de atención médica se aplicó un cuestionario semi-estructurado. Se realizó un electrocardiograma basal a cada paciente.

Manejo del paciente.

A un grupo de pacientes (grupo A) se les otorgó tratamiento con triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona con enalapril, telmisartan y aliskiren. Al otro grupo de pacientes (grupo B) se les otorgó manejo con doble bloqueo basado en enalapril y telmisartan. Las dosis se modificaron de acuerdo a las cifras de tensión arterial intentando cumplir metas de tratamiento de la hipertensión arterial del JNC 7.

Se trató estrechamente a los pacientes de ambos grupos para el control metabólico de su diabetes mellitus y de la hipertensión. Se utilizaron los medicamentos hipoglucemiantes que fuesen necesarios, con el fin de tratar de mantener la hemoglobina glicada por debajo de 7%. A su vez se trató de controlar estrictamente la dieta. Se siguieron las recomendaciones del control metabólico establecidos por la Asociación Americana de Diabetes, es decir mantener cifras de tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg, triglicéridos por debajo de 150 mg/dL y colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL.

Consideraciones éticas

Se solicitó la participación de cada sujeto de estudio previa lectura y firma en caso de aceptación, de un consentimiento informado, donde se explicaron los riesgos y beneficios de su participación en el estudio, siguiendo las normas de buena práctica clínica en la investigación de seres humanos y con los lineamientos planteados por la Secretaría de Salud y la declaración de Helsinki. El protocolo se sometió a la consideración del Comité de Investigación Local del Hospital General Regional "Carlos MacGregor Sánchez Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Análisis estadístico.

Univariado. Verificación de datos, análisis exploratorio, frecuencias simples y proporciones de las variables. Para las variables continuas: se verificó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov- Smirnov ($Z=1.696$, $p=.007$). Por lo que se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión. Además se realizó una comparación entre grupos con t de Student para variables ordinales.

Bivariado. Se calculó la frecuencia de reducción de albuminuria y de deterioro de la función renal para cada grupo de intervención, y los intervalos de confianza al 95%, valor alfa al 0.05, para valorar asociación la prueba de Ji de MH, con valor alfa al 0.05. La medida de efecto: Razón de momios con IC al 95%, valor alfa al 0.05.

Multivariado. Modelo de regresión logística no condicional: para determinar el modelo que mejor prediga la ocurrencia de deterioro de la reducción de la albuminuria.

El análisis se realizó en el programa SPSS v 16.

RESULTADOS

La muestra final estuvo conformada por dos grupos, los pacientes con triple bloqueo (n=49) y los pacientes con doble bloqueo más placebo (n=51). La distribución por sexo y las variables somatométricas al inicio del estudio se muestran a continuación, se realizó una comparación entre los dos grupos con χ^2 de Mantel-Haenszel para las variables nominales (Sexo, Gráfica 1) y una comparación con t de Student para muestras independientes las variables dimensionales (variables somatométricas y resultados de laboratorio).

Como podemos observar (Cuadro 1) existieron diferencias significativas entre los dos grupos al inicio del estudio en la mayor parte de los resultados de laboratorio.

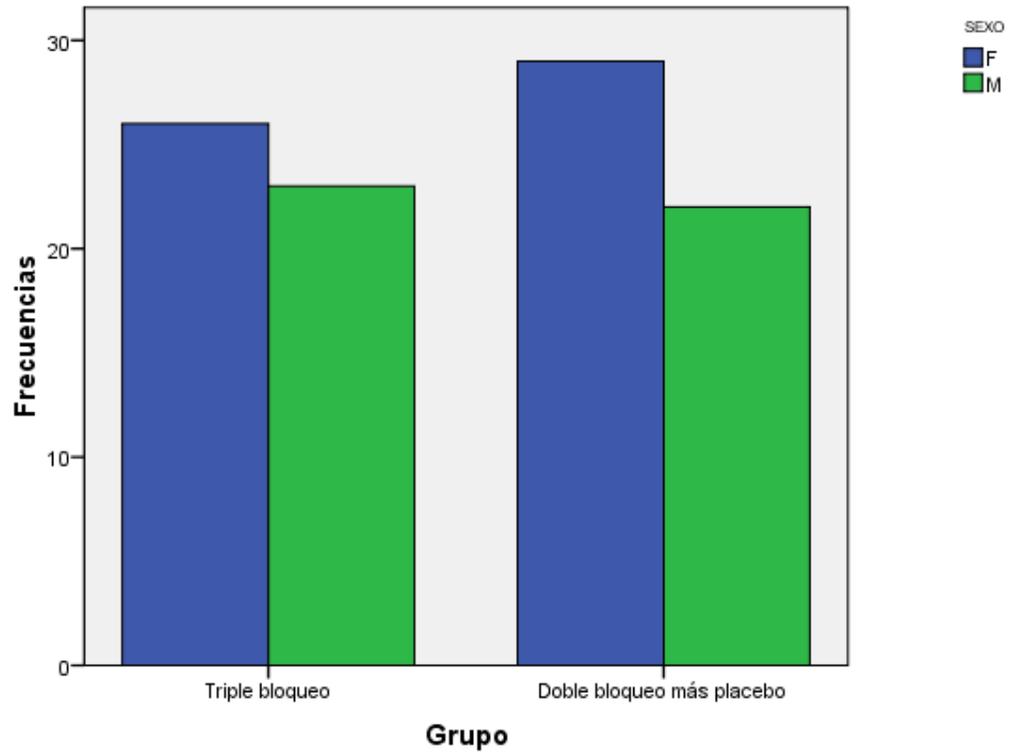
Cuadro 1. Variables somato métricas y resultados de laboratorio de los dos grupos

Variable	Triple bloqueo (n=49)	Doble bloqueo mas placebo (n=51)	Comparación entre grupos
Sexo			
Femenino	26 (56%)	29 (57%)	$\chi^2=.146$
Masculino	23 (44%)	22 (43%)	p=.702
Edad (años)	56,38 ± 3.14	58.01 ± 3.04	t=-2.69 p=.01
Tiempo de diagnóstico de DM 2 (en años)	11.83 ± 1.6	13 ± 1,97	t=-3.14 p=.002*
Tiempo de diagnóstico de Hipertensión (años)	8.49 ± 2.14	7.27 ± 2.82	t=2.36 p=.02
IMC (kg/m2)	41.95 ± 3.0	43.08 ± 2.8	t=-1.93 p=.057
Presión arterial sistólica (mmhg)	149.59 ± 4.42	159.6 ± 8.11	t=-7.61 p=.000*

Variable	Triple bloqueo (n=49)	Doble bloqueo mas placebo (n=51)	Comparación entre grupos
Presión arterial diastólica (mmhg)	125 ± 3.22	144 ± 4.08	t=6.34 p=.000*
Filtrado glomerular (ml/min/1.7m2)	56.3 ± 4.53	53.09 ± 8.09	t=3.96 p=.000*
Creatinina sérica (mg/dl)	1.91 ± 1.81	1.51 ± .54	t=1.46 p=.145
Urea sérica (mg/dl)	60.04 ± 3.03	55 ± 3.07	t=-8.34 p=.000*
Potasio sérico (mEq/L)	3.59 ± .24	4.04 ± .34	t=-7.34 p=.000*
Glucosa sérica (mg/dl)	311.4 ± 20	280 ± 16.8	t=8.51 p=.000
Hemoglobina glicada (%)	12.98 ± 1.73	11.16 ± 1.99	t=-4.87 p=.000
Trigliceridos (mg/dl)	455.42 ± 31.03 mg/dl	479 ± 15.95 mg/dl	t=-4.83 p=.000
Colesterol total (mg/dl)	390.2 ± 14.64	411.96 ± 19.3	t=-6.33 p=000
Colesterol HDL (mg/dl)	17.95 ± 2.51	21.96 ± 2.47	t=-8.01 p= .000*
Albumina sérica (gr/dl)	2.10 ± .21	2.6 ± .19	t=-11.95 p=.000*
Albuminuria 100 mg/l o más	49 (100%)	51 (100%)	

Gráfica 1

Distribución de frecuencias de género por grupo



Se realizó una evaluación a los 90 días, obteniéndose los siguientes valores (Cuadro 2)

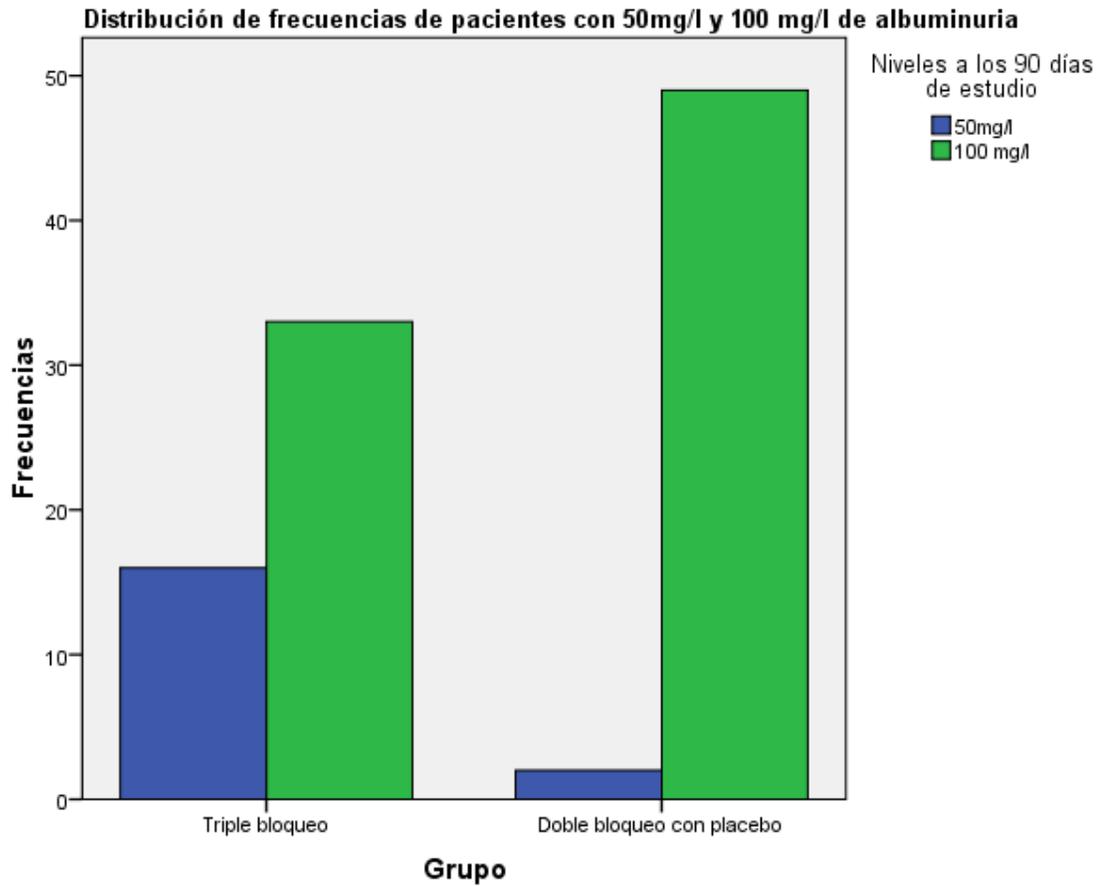
Cuadro 2. Evaluación a los 90 días de la muestra de presión arterial, potasio sérico y albuminuria.

	Triple bloqueo (n=49)	Doble bloqueo mas placebo (n=51)
Presión arterial sistólica (mmhg)	125 ± 3.22	144.41 ± 4.08
Presión arterial diastólica (mmhg)	80.4 ± 2.46	89.7 ± 3.92
Potasio sérico (mEq/L)	3.59 ± .24	4.03 ± .33
Albuminuria		
50 mg/L	16 (34%)	2 (3.9%)
100 mg/L	33 (66%)	49 (95.1%)

Para el análisis bivariado entre la evaluación inicial y posterior de albuminuria a los 90 días se realizó una prueba de χ^2 de MH entre los pacientes que disminuyeron de 100 a 50 mg/l encontrándose un valor de $\chi^2=13.97$, $p=.000$, además de realizarse un análisis de riesgo estimado que se muestra a continuación (cuadro 3), podemos observar que el riesgo estimado fue 11 veces mayor para el grupo que recibió doble bloqueo y placebo del que recibió triple bloqueo. Además se realizó una gráfica (2) entre la disminución de albuminuria entre el primer grupo (triple bloqueo) y el segundo grupo (Doble bloqueo y placebo).

Cuadro 3. Riesgo estimado entre los grupos 1 (Triple bloqueo) y 2 (Doble bloqueo y placebo).			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Limite inferior	Limite superior
Razón de momios para grupo 1/grupo 2.	11,879	2,56	55,12
Para la corte 50 mg/dl	8,327	2,019	34,335
Para la corte 100 mg/dl	,701	,572	,858
Número de casos validos	100		

Grafica 2



Se realizó además un comparación entre los niveles de presión arterial y potasio sérico antes y después de los 90 días con t de Student para datos apareados no encontrándose diferencias significativas entre los niveles de potasio sérico ($t=.259$, $p=.000$) pero si en los niveles de presión arterial (TAD $t=22.31$, $p=.000$; TAS= 4.28 , $p=.000$).

Finalmente se realizó el análisis multivariado por medio de una regresión logística usando como variable dependiente la reducción de albuminuria a los 90 días, encontrándose con valores significativos de predicción los niveles de colesterol total y los niveles de tensión arterial diastólica a los 90 días.

Cuadro 4. Coeficientes de regresión logística						
Modelo		Coeficientes sin estandarización		Coeficientes estandarizados	t	Sinificancia
		B	Error estandar	Beta		
1	Constante	121,691	147,363		,826	,411
	Tiempo de diagnóstico de DM 2	-1,551	1,154	-,159	-1,34	,183
	Tiempo de diagnóstico de HAS	1,976	,920	,270	2,19	,035
	IMC	-1,580	,619	-,248	-2,54	,013
	Creatinina sérica	-1,353	1,240	-,096	-1,09	,278
	Urea sérica	-,842	,789	-,177	-1,06	,289
	Potasio sérico	46,806	30,952	,921	1,51	,134
	Potasio a los 90 días	-44,214	30,750	-,866	-1,43	,154
	Glucosa sérica	,194	,107	,250	1,81	,073
	Hemoglobina glicada	1,031	1,073	,114	,961	,339
	Trigliceridos	-,230	,107	-,254	-2,14	,035
	Colesterol total	-,417	,125	-,449	-3,35	,001
	Niveles de colesterol HDL	-,550	,956	-,092	-,57	,567
	Albúmina sérica	-1,696	8,998	-,029	-,188	,851
	Presión arterial sistólica	,436	,385	,190	1,13	,260
	Presión arterial diastólica	-,556	,524	-,131	-1,06	,292
	Presión arterial sistólica a los 90 días	2,144	,568	1,172	3,77	,000
	Presión arterial diastólica a los 90 días	-,261	,770	-,079	-,33	,736
	Filtrado glomerular	,277	,261	,103	1,063	,291

DISCUSION

Es un estudio que incluye pacientes con hipertensión arterial sistémica descontrolada, ninguno de los participantes tenía un adecuado control de la presión arterial sistémica como lo recomiendan actualmente las sociedades internacionales para el tratamiento de la enfermedad renal en pacientes hipertensos, diabéticos y con microalbuminuria.

Todos los pacientes que se incluyeron en este estudio tenían componentes del síndrome metabólico.

Todos los pacientes tenían una edad mayor de 51 años, todos ellos tenían un grado de obesidad muy importante con IMC de por lo menos 36 kg/m², todos tenían por lo menos 9 años de ser portadores de Diabetes Mellitus, y al menos 3 años de ser hipertensos, de tal forma que el estudio que intenta reproducir la situación clínica que se vive actualmente en la población mexicana en uno de los problemas de salud más importantes del mundo como es el síndrome metabólico.

El estudio refleja el impacto de las intervenciones farmacológicas modernas a corto plazo para retrasar la evolución de la enfermedad renal a estadios terminales.

Como podemos observar existió una diferencia significativa entre un tratamiento y otro, sin embargo una limitante de este estudio y posible factor de sesgo en la selección, es que después de la asignación alternada de ambos grupos, existieron diferencias significativas entre las cifras de presión arterial al inicio del estudio.

Los pacientes del segundo grupo de tratamiento (doble bloqueo más placebo) tenían mayor tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2, mayor descontrol hipertensivo tanto sistólico como diastólico, menores cifras de colesterol HDL, pero menor deterioro de la función renal reflejado en el filtrado glomerular.

El grupo que recibió terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, incluyendo aliskiren, tenía mayor descontrol metabólico reflejado en sus cifras de hemoglobina

glicada, mayor tiempo de evolución de hipertensión arterial sistémica, mayores cifras de creatinina sérica pero sobre todo mayor deterioro de la función renal.

El grupo de terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona se encontraba en peor descontrol metabólico y la terapéutica mostró más casos de disminución de la albuminuria, lo que puede explicar que no fuese el tratamiento solo, si no que el grupo estuviera en peores condiciones clínicas al inicio del estudio y por eso mejorara con el tratamiento.

El modelo de regresión demostró que los niveles de presión arterial diastólica a los 90 días y los niveles de colesterol total podrían explicar también la mejoría en el tratamiento como variables clínicas

CONCLUSIONES

La terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona mostró ser más efectiva para el control de la albuminuria y de la presión arterial en pacientes diabéticos, hipertensos con IMC mayor de 36 kg/m², con dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico.

En este estudio, el control de la presión arterial se asocia a una disminución significativa de los niveles de albuminuria en orina en un plazo de 90 días.

En este estudio, observamos que el uso de la terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes diabéticos, hipertensos, con dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico en un plazo de 90 días, no se asoció a deterioro de la función renal ni a episodios de hiperkalemia.

En pacientes mexicanos con obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica descontrolada que además tengan microalbuminuria, podría ser eficaz y segura la terapia de triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, una opción farmacológica vanguardista.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Gross JL, De azevedo MJ, Silveiro S, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005;28:p176–188.
- 2.-Página de la Secretaría de Salud <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
- 3.-Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007; 27:405-409.
- 4.-Barsoum RS. Overview: end-stage renal disease in the developing world. *Artif Organs* 2002; 26:737-746.
- 5.-Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *New Engl J Med* 2006; 354:997-999.
- 6.-Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164-176.
- 7.-Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-232.
- 8.-King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
- 9.-Vázquez-Robles M, Escobedo-de la Peña J. Análisis de la mortalidad por diabetes mellitus en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1979-1987). *Rev Méd IMSS (Méx)* 1990; 157-170.
- 10.-Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000 Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003
- 11.-Burke JP, Williams K, Haffner SM, González-Villalpando C, Stern MP. Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care* 2001; 24:1573-1578.
- 12.-Escobedo-de la Peña J, Santos-Burgoa C. La diabetes mellitus y la transición de la atención a la salud. *Salud Publica Mex* 1995; 37:37-46.

- 13.-Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. *Diabetes Care* 2004; 27:104-109.
- 14.-Stern MP, González C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992; 41:484-492.
- 15.-Vázquez-Robles M, Romero-Romero E, Escandón-Romero C, Escobedo-de la Peña J. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente y factores de riesgo asociados en una población de México, D.F. *Gac Med Mex* 1993; 129:191-199.
- 16.-Posadas-Romero C, Yamamoto-Kimura L, Lerman-Garber I, Zamora-González J, Fajardo-Gutiérrez A, Velásquez L, Cardoso-Saldaña G. The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factors in Mexico City. *Diabetes Care* 1994; 17:1441-1448.
- 17.-Escobedo-de la Peña J, Islas S, Lifshitz-Guinberg A, Méndez JD, Revilla C, Vázquez-Estupiñan F. Higher prevalence of diabetes in hypertensive subjects with upper body fat distribution. *Rev Invest Clin* 1998; 50:5-12.
- 18.-Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999; 341: 1127-1133.
- 19.-Gross JL, De azevedo MJ, Silveiro S, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005;28:p176–188.
- 20.-Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999; 341: 1127-1133.
- 21.-Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N, Fukumoto S, Miki T, Inaba M, Nishizawa Y. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1530-1534.
- 22.-Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR for the UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832-1839.
- 23.-Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-342.
- 24.-Aguilar-Salinas CA, Velázquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González-ChávezLaaksonen DE, Lakka TA, Niskamen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto Jz A, Lara-Esqueda A, Molina-Cuevas V, Rull-Rodrigo JA, Tapia-

Conyer R. for the ENSA 2000 Group. Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003; 26:2021-2026.

25.-Bloomgarden ZT, Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, 2008;31:p 823-827.

26.-Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48:1856–1862, 1999,

27.-Sowers JR: Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 346:1999–2001, 2002.

28.-Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 348:593–600, 2003

29.-Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D: Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 45:526– 529, 2005.

30.-Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59:260 –269, 2001 11.

31.-Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ: From Finland to fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 15:2161–2168, 2004.

32.-Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69 –75,1998

33.- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352:837-853

34.- Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1813-1816.

35.-Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, Boehm SM, Menne J, Haller H, Fliser D: Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 103:921–926, 2004

36.-Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48:1856–1862, 1999

37.- Sowers JR: Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 346:1999–2001, 2002.

- 38.-Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D: Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 45:526– 529, 2005
- 39.-Eijkelkamp WBA, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-6
- 40.-Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50; 2842-9.
- 41.-Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, Finkelstein DM, Ignatiowska-Switalska H, Gaciong Z, Cupples A, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting inhibitors *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 461-9
- 42.-Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117–124, 2003
- 43.-Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL: The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 165:947–953, 2005.
- 44.-Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59:260 –269, 2001 11. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ: From Finland to fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 15:2161–2168, 2004
- 45.-Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
- 46.-Página del Instituto Mexicano del Seguro Social <http://www.imss.gob.mx/dpm/dties/>



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HGR 1 "CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**



ANEXO 1

Estudio comparativo entre tratamiento con doble bloqueo vs. Triple bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona en el control de la Microalbuminuria en la Nefropatía Diabética

1.- Identificación		Folio:	1. Grupo A 2. Grupo B	
2.- Nombre				
3.- Sexo Edad:		1. Hombre 2. Mujer		
4.- Domicilio:		Estado:		
		Calle:		
		Interior:		
		Colonia:		
5.- Teléfono casa o recados:		Delegación:		
		Casa: _____ Oficina: _____		
		Celular: _____ Familiar: _____ Nombre _____		
6.- Afiliación				
7. Unidad de adscripción		UMF No.		
8. Fecha de entrevista		Día: Mes: Año:		
9. Fecha de nacimiento		Día: Mes: Año:		

¿Padece usted de Hipertensión Arterial Sistémica?	1. Si 2. No <i>(pasar a siguientes sección)</i> 3. No sabe <i>(pasar a siguientes sección)</i>															
¿Qué edad tenía cuando le diagnosticaron Hipertensión Arterial?	_____ <i>(edad en años)</i> AÑOS DE EVOLUCION DE LA PRESION ARTERIAL:															
¿Cuál es el tratamiento actual que utiliza? <i>(Se puede señalar más de uno)</i>	1. Dieta 2. Ejercicio Farmacológico <i>(Especifique cuál o cuáles dosis y tiempo)</i> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><i>Medicamento</i></td> <td style="text-align: center;"><i>Dosis</i></td> <td style="text-align: center;"><i>Tiempo tratamiento</i></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tiempo tratamiento</i>	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____			
<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tiempo tratamiento</i>														
_____	_____	_____														
_____	_____	_____														
_____	_____	_____														
¿Padece usted diabetes mellitus ?	1. Si 2. No <i>(pasar a siguientes sección)</i> 3. No sabe <i>(pasar a siguientes sección)</i>															
¿Qué edad tenía cuando le diagnosticaron diabetes mellitus ?	_____ <i>(edad en años)</i> AÑOS DE EVOLUCION DE DIABETES MELLITUS:															
¿Cuál es el tratamiento actual que utiliza? <i>(Se puede señalar más de uno)</i>	1. Dieta 2. Ejercicio Farmacológico <i>(Especifique cuál o cuáles dosis y tiempo)</i> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><i>Medicamento</i></td> <td style="text-align: center;"><i>Dosis</i></td> <td style="text-align: center;"><i>Tiempo tratamiento</i></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tiempo tratamiento</i>	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tiempo tratamiento</i>														
_____	_____	_____														
_____	_____	_____														
_____	_____	_____														
_____	_____	_____														

Lleva alguna dieta con restricción de proteínas:	1. Si 2. No 3. No sabe										
En que consiste su dieta	.										
Le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades previamente	1. Si 2. No	Evolución (meses)		Tratamiento (Anote Nombre del medicamento, dosis y vía de administración).							
Angina de pecho previa				_____ _____ _____							
Infarto al miocardio previo											
Embolia cerebral											
Neuropatía diabética											
Retinopatía diabética											
Colesterol alto											
Triglicéridos altos											
HISTORIA DE CONSUMO DE TABACO											
¿Usted fuma o ha fumado?	1. Si 2. Si anteriormente 3. No										
Actualmente ¿Cuántos cigarrillos fuma?	_____ día _____ semana _____ mes _____ año										
HISTORIA DE CONSUMO DE ALCOHOL.											
¿ toma Usted alguna bebida alcohólica?	1.- Si _____ Anote el número de copas semana _____ _____										
	2. No.										
Aparato o Sistema	DATOS CLINICOS										
Cardiovascular											
Respiratorio											
Digestivo											
Endocrino											
Genito urinario											
Músculo esquelético											
Neurológico											
Otros											
	INICIO	3 MESES	6 MESES	12 MESES							
Peso											
Talla											
Cintura/Cadera											
TA Sistólica mmHg											
TA Diastólica mmHg											
		RESULTADOS									
Prueba	INICIO	DIA 14	DIA 30	DIA 60	DIA 90						
Albúmina en orina											

ANEXO 2

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO VS. TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN EL CONTROL DE LA MICROALBUMINURIA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Instituto Mexicano del Seguro Social.
Hospital General Regional de Zona “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”
Servicio de Medicina Interna.**

Estudio comparativo entre tratamiento con doble bloqueo vs. triple bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona en el control de la microalbuminuria en la nefropatía diabética, estudio TRIBLORAND.

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio tiene como objetivo evaluar cuál es el mejor tratamiento farmacológico para tratar a los pacientes que padecen Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica y que tienen proteínas anormales en la orina, con el fin de evitar la progresión del daño renal.

Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio, debido a que hemos detectado la presencia de proteínas anormales en su orina (proteinuria), la presencia de proteínas anormales en la orina de personas enfermas con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial es uno de los primeros marcadores que indican daño renal y científicamente se estima que las personas que presentan este signo, pueden presentar insuficiencia renal irreversible y requerirán diálisis como tratamiento sustitutivo de la función renal dentro de los próximos 10 años o menos. Cuando el daño renal avanza, los riñones fallan y es necesaria la diálisis; cuando llega este momento, las personas debe escoger si seguir con la diálisis o conseguir un transplante de riñón.

Las personas enfermas con Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica y proteínas anormales en la orina, requieren mayor vigilancia médica, ajustes en su tratamiento, control de la glucosa en sangre, control de la presión arterial, cambios en el estilo de vida en la medida posible como bajar de peso, disminuir el consumo de sal en su dieta, practicar ejercicio de forma regular, disminuir el consumo de proteínas en su dieta, evitar el alcohol y tabaco, entre otras medidas adicionales, todo ello para evitar que el daño avance hasta llegar a la Insuficiencia Renal.

La presión arterial tiene un efecto dramático sobre la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes, incluso un aumento en la presión arterial puede hacer que la enfermedad renal empeore rápidamente, hay diferentes medicamentos que pueden controlar la presión arterial, no todos son igualmente buenos y efectivos para las personas que padecen Diabetes Mellitus tipo 2, algunos de estos medicamentos aumentan los niveles de glucosa y ocultan algunos de los síntomas de glucosa baja.

Actualmente la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda el uso de medicamentos conocidos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas selectivos de los receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA II o ARBs), solos o combinados como tratamiento para las personas con Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica y microalbuminuria (proteínas anormales en orina en un rango de 30 a 299 mg por día).

Los estudios recientes indican que el uso conjunto de este grupo de fármacos (por ejemplo enalapril más telmisartan), disminuyen la velocidad de progresión de la enfermedad renal en este tipo de pacientes, además de controlar la presión arterial amenazadora, a decir verdad, estas drogas son provechosas incluso en las personas que no tienen presión alta.

La Asociación Americana de Diabetes, en su revisión de enero del 2009 menciona que hay evidencia que sugiere que cuando se usan de manera conjunta IECAS y ARA II (ARBs), proveen fuerte beneficio en la reducción de proteínas anormales en la orina de pacientes con nefropatía diabética, y que además el uso combinado de IECA, ARA II (ARBs), un antagonista mineralocorticoide o un Inhibidor directo de la renina como aliskiren, provee de efectos adicionales en la disminución de la albuminuria y que sin

embargo, aún no hay estudios que indiquen a largo plazo los efectos cardiacos y renales del uso de estas combinaciones.

Como se ya se comentó, hay muchas cosas que puede hacer que las proteínas anormales en la orina desaparezcan o disminuyan y hasta el momento, aunque no es el único factor, el uso de enalapril y telmisartan han demostrado científicamente que mejoran este signo de daño renal (microalbuminuria) en estadios iniciales de la enfermedad, sin embargo el uso agregado de un nuevo fármaco, aliskiren, puede tener beneficios adicionales como lo menciona dicha Asociación Internacional de Diabetes.

El equipo de trabajo de este estudio, integrado por Médicos especializados y adscritos al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del IMSS, hemos detectado que además de padecer Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial, usted tiene proteínas anormales en la orina, por lo que pensamos que usted pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que usted y otras personas más, con estas características, serán invitadas a participar en este estudio en el Hospital General Regional de Zona "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social en México.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

1.- PROCEDIMIENTOS.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

a). Le pediremos que asista a visitas de atención médica.

En la primera visita, se le pedirá que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre: nombre, sexo, domicilio, afiliación, teléfono, etc.

En cada visita mensual realizaremos la toma de muestras biológicas como se describe a continuación:

b) Toma de muestras biológicas.

Para poder realizarle la toma de muestra de sangre deberá presentarse en ayuno de 8 horas. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición en sangre de: sodio, potasio, glucosa, urea creatinina, ácido úrico, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, albúmina, hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

Se le pedirá que lleve una muestra de orina de 24 hrs, recolectada un día previo para medir la cantidad de proteínas anormales en su orina, de la misma muestra analizaremos el porcentaje de funcionamiento de sus riñones.

El propósito de realizarle los estudios clínicos y de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud y de sus niveles de proteínas anormales en orina. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en aproximadamente 6 días.

c) Procedimientos de gabinete.

Se revisará el expediente médico de los participantes del estudio y en caso no de tener un electrocardiograma al inicio del estudio, se lo realizaremos, posteriormente a todos los participantes se les realizarán electrocardiogramas de control toda vez que se requiera, consiste en conectar unos electrodos, no duele nada y el procedimiento tarda aproximadamente 10 minutos, al tórax y extremidades del paciente y registrar unos trazos en papel electrocardiográfico.

También, en caso necesario y toda vez que se requiera, se realizará una radiografía de tórax de los participantes, este estudio también es un examen médico no invasivo que consiste en la exposición de una parte del cuerpo, en este caso del tórax, a una pequeña dosis de radiación ionizante para producir imágenes del interior de su tórax. Para la toma de una radiografía de tórax, el paciente permanece de pie frente a la placa de registro de imágenes y por lo general se realiza en 15 minutos.

d) Evaluación clínica.

Las pruebas clínicas que le realizaremos incluyen la medición de su peso, talla, cintura y cadera. Así mismo, le tomaremos su presión arterial. Todos estos procedimientos son pruebas clínicas rutinarias. Nos tardaremos aproximadamente de 15 a 20 minutos en realizarle estas pruebas clínicas.

e) Todos los participantes del estudio recibirán atención médica, así como vigilancia de su diabetes mellitus 2, Hipertensión Arterial y de otras enfermedades que lo requieran.

f) Todos los participantes del estudio recibirán tratamiento medicamentoso como lo recomienda la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en este caso un tratamiento farmacológico ajustado, siguiendo las recomendaciones de este organismo internacional de Diabetes, usando Enalapril más Telmisartan.

g) Todos los participantes recibirán tratamiento no medicamentoso como lo recomiendan las asociaciones internacionales de Diabetes.

h) La mitad de los participantes, elegidos al azar y que no tenga contraindicaciones, recibirá un tratamiento adicional que incluya aliskiren, un nuevo fármaco usado para el tratamiento de la Hipertensión Arterial.

i) Este nuevo medicamento, aliskiren, ha sido usado con seguridad en pacientes con estas características que padecen Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica y microalbuminuria, pero sus beneficios adicionales aún no están claros.

j) En caso de que los participantes ya reciban un tratamiento médico que incluya el uso de enalapril, telmisartan o aliskiren, se continuará el mismo tratamiento y se realizarán ajustes según sus condiciones de salud lo requieran.

2) INTENCIÓN DE REALIZAR OTROS ESTUDIOS.

Por el momento no tenemos intención de realizar estudios posteriores incluidos en el proyecto actual, y en caso de realizarlos, nosotros solicitaremos oportunamente su consentimiento informado.

3) CONFIDENCIALIDAD.

a) Para mantener la confidencialidad de la información recopilada, se resguardaran los expedientes en el servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del IMSS, solo tendrán acceso a ellos personal médico autorizado, usted recibirá una copia de todos y cada uno de los estudios realizados durante el estudio para su uso personal.

b) El Responsable del resguardo será el Dr. Juan José Delgadillo Morales y sitio del resguardo serán las oficinas de la Clínica de Diabetes de Hospital General de Zona "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del IMSS, ubicado en Av. Gabriel Mancera No. 222, colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, México DF.

4) OBJETIVOS.

a) Además de los estudios ya mencionados deseamos estudiar cuál es el mejor tratamiento de los pacientes que padecen de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y que tienen proteínas anormales en la orina.

Hay muchas cosas que puede hacer que las proteínas anormales en la orina desaparezcan y hasta el momento, aunque no es el único factor, el uso de enalapril y telmisartan han demostrado científicamente que mejoran este signo de daño renal; sin embargo el uso agregado de un nuevo fármaco, aliskiren, puede tener beneficios adicionales.

b) Por este motivo, nos gustaría saber cuál es el mejor tratamiento médico de las personas enfermas con Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica y proteínas anormales en orina, si el uso de enalapril, telmisartan solos, o bien, combinados con aliskiren, nos gustaría saber más sobre los beneficios adicionales del uso de aliskiren.

c) El conocimiento del mejor tratamiento de las personas enfermas con Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica y proteínas anormales en orina, nos pueden ayudar a mejorar los esquemas de manejo y programas de prevención, pero sobre todo prevenir el daño renal de las personas enfermas con Diabetes Mellitus tipo 2.

5) POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Los estudios clínicos como la medición de peso, talla, presión arterial son estudios clínicos no invasivos que no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno.

Los estudios de sangre, ocasionan un poco de dolor al tomar la muestra de una vena superficial del brazo y no se asocian a complicaciones mayores.

Los estudios de orina de 24 hrs no son invasivos y no ocasionan molestia alguna.

Los participantes del estudio, quienes previamente usen enalapril, telmisartan o aliskiren posiblemente no tengan mayores riesgos, dada su buena tolerabilidad previa.

Los pacientes que inicien tratamiento con enalapril, telmisartan o aliskiren pueden presentar reacciones relacionadas con sus efectos directos como hipotensión o reacciones de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula como pasaría con cualquier otro medicamento.

La Asociación Americana de Diabetes, en su revisión de enero del 2009 recomienda que cuando se usen de manera conjunta IECAS, ARA II (ARBs), o diuréticos se monitoricen los niveles de creatinina y potasio en la sangre por el desarrollo de enfermedad renal aguda y elevación de potasio de la sangre, de la misma forma menciona que hay evidencia que sugiere que el beneficio de ambos en pacientes con nefropatía diabética está fuertemente asociado con una reducción en la albuminuria, y que el uso de IECA, BBRs un antagonista mineralocorticoide o un Inhibidor directo de la renina, aliskiren, provee de efectos adicionales en la disminución de la albuminuria y que sin embargo, aún no hay estudios que indiquen a largo plazo los efectos cardíacos y renales del uso de estas combinaciones.

Nosotros mediremos al inicio, cada mes y cada vez que se requiera los niveles en sangre de potasio y creatinina, informaremos oportunamente a los participantes del estudio y en caso necesario y de presentar alguna reacción adversa se suspenderá de inmediato y se brindará atención médica especializada.

Los participantes del estudio pueden presentar descensos de la presión arterial más allá de lo esperado, como cualquier otro medicamento usado para tratar la hipertensión arterial, sin embargo se ajustará la dosis de los fármacos de tal forma que sus niveles de presión arterial se encuentren en parámetros recomendados para un buen control.

Se ha evaluado la seguridad de aliskiren (Rasilez) en más de 7.800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2.300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1.200 tratados durante más de 1 año y en general, las reacciones adversas son leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requieren la interrupción del tratamiento.

Dentro de las posibles reacciones adversas que pudiesen presentar los pacientes quienes inicien por primera vez aliskiren se encuentran la diarrea como la reacción adversa más frecuente, la cual se puede presentar en 1 de cada 10 personas que toman aliskiren, el rash se puede presentar en menos de 1 de cada cien personas, el angioedema 1 de cada 1000 personas.

Sin embargo, cabe mencionar que este tipo de reacciones pueden presentarse como efectos adversos de cualquier medicamento que las personas usamos de forma cotidiana para el tratamiento de alguna enfermedad.

De cualquier forma, en el caso de presentar cual reacción de las que se comentan, se interrumpirá de inmediato el tratamiento con aliskiren y se instaurará una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los síntomas.

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, será debida e inmediatamente atendida por personal especializado del Hospital General de Zona "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del IMSS y recibirá de manera gratuita el tratamiento y el seguimiento necesario.

6- POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni implica gasto alguno para usted.

Un beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le realizaremos le proporcionarán información sobre su estado de salud. El saber que su estado de salud es aceptable es un beneficio para usted para vigilar el adecuado control de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

Existe la posibilidad de que este nuevo tratamiento sea de utilidad para desaparecer o reducir las proteínas anormales en su orina y de esta forma retrasar la aparición de insuficiencia renal ocasionada por la Diabetes Mellitus 2 y la Hipertensión Arterial Sistémica.

En caso de que, aleatoriamente, se le ofrezca un nuevo tratamiento médico con aliskiren, tratamiento que tendrá la estricta supervisión de personal especializado, tendrá todos los pormenores de su estado de salud a través de la duración que tendrá el estudio y seis meses posteriores a este estudio.

En caso de que no reciba aleatoriamente aliskiren, y que el grupo de pacientes que si lo reciban demuestre beneficios, usted y todos los participantes del estudio recibirán el medicamento sin ningún costo durante el tiempo que dure el estudio y 6 meses posteriores a este.

Si bien los beneficios directos para usted pudieran ser los mismos que sino usara aliskiren, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento sobre el mejor tratamiento de las personas enfermas.

Los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor tratamiento de personas como usted y brindará información de gran utilidad para futuros programas de prevención primaria y secundaria de insuficiencia renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

7) RESULTADOS O INFORMACIÓN NUEVA SOBRE ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, también le pediremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

8.- PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Esto es, no afectará su relación con el IMSS y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Su participación implica responder a un cuestionario y/o a una entrevista. De tal forma que se le pedirá que responda sobre (nombre, sexo, domicilio, afiliación, teléfono, etc) Las entrevistas se llevan a cabo en forma individual y confidencial.

Esta información será totalmente confidencial, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificado(a)).

Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo(a), pero usted tiene todo el derecho de no responder a cualquiera pregunta que le incomode. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

9.- PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico familiar o su médico especialista del IMSS y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

10.-PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Juan José Delgadillo Morales, que es el investigador responsable del estudio, al teléfono: 56-39-58-22 extensiones 20747 y 20560 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro ubicado en Avenida Gabriel Mancera No. 222, colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, México DF.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse a su clínica de adscripción y/o marcar al teléfono 044-55-20-96-38-76, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

11.- PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

12.- DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha