

Hospital Clínicoquirúrgico "Camilo Cienfuegos"

BENEFICIO A LARGO PLAZO DEL PROGRAMA TERAPÉUTICO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Dr. Emilio Bustillo Solano,¹ Dr. Humberto Denis Cancio² y Dr. Iván Bustillo Solano³

RESUMEN

Se aplicó el programa terapéutico de la nefropatía diabética a 2 grupos diferentes de pacientes diabéticos tipo 1 (grupo A: 1990-1999, grupo B: 1995-1999), ambos en etapas proteinúricas. Se comprobó que una década después de haber comenzado el programa terapéutico, a un subgrupo de pacientes del grupo A (etapa proteinúrica tardía) se les retrasó su evolución hacia la insuficiencia renal crónica terminal. La mortalidad acumulativa de estos pacientes fue del 44,7 % (LC. 95 %: 28,9 – 60,5). Se halló como su principal causa de muerte, la uremia. En los 5 primeros años de tratamiento, exponer a los pacientes diabéticos al programa terapéutico en la etapa proteinúrica tardía, representó un riesgo relativo de insuficiencia renal crónica terminal y/o tratamiento sustitutivo renal de: 5,3 % (LC-95 %: 1,23-22,8) y un mayor riesgo de muerte (RR:2,6 (LC-95 %: 1,01-6,7) con respecto a los pacientes no expuestos (grupo B). Se concluyó que el programa terapéutico ha favorecido a un mejoramiento de la supervivencia y calidad de la vida a un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía diabética clínica.

DeCS: NEFROPATIAS DIABETICAS/complicaciones; DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE; INSUFICIENCIA RENAL CRONICA; CALIDAD DE VIDA; PROTEINURIA.

La nefropatía diabética clínica (NDC) es la principal causa de insuficiencia renal crónica (IRC) en Cuba y representa una de las causas básicas de muerte en los pacientes diabéticos tipo 1. Su alta incidencia en esa complicación renal,¹ su alto costo y las consecuencias adversas para el paciente en los estadios terminales de la IRC, han obligado a los investigadores

a implantar programas terapéuticos, sobre todo en etapas tempranas, para así evitar la declinación inexorable de la función glomerular y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos enfermos.

El Servicio de Endocrinología del Hospital Clínicoquirúrgico "Camilo Cienfuegos", hasta principios del año 1990, no poseía un programa terapéutico

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Adjunto.

² Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente.

³ Especialista de I Grado en Nefrología.

organizado para retrasar la declinación progresiva de la función renal en estos casos. Motivados por uno de los objetivos del Ministerio de Salud Pública en lo que respecta a disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad de las enfermedades crónicas no transmisibles, iniciamos una investigación prospectiva a largo plazo a un grupo de pacientes diabéticos tipo 1 que asistían regularmente a la consulta de diabetes, con la finalidad básica de estructurar un programa terapéutico de la NDC, que sirviera de base para su aplicación en todas las unidades asistenciales de Salud de la provincia y de esa forma lograr, a un mediano plazo, disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad por esta complicación renal.

MÉTODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Los pacientes diabéticos tipo 1 incluidos en la investigación, en dependencia de la etapa clínica de la nefropatía diabética y del momento de recibir el tratamiento médico de su complicación glomerular fueron clasificados en 2 grupos:

- Grupo A: Integrado por 38 pacientes diabéticos insulino dependientes con NDC (etapa proteinúrica tardía), de los cuales 6 (15,8 %) presentaron desde el inicio del estudio, un cuadro clínico de IRC (media creatinina sérica: $503,8 \pm 102 \mu\text{mol/L}$ y un aclaramiento estimado de creatinina / $1,73 \text{ m}^2 \leq 30 \text{ mL/min}$). La mediana desde el momento de comenzar con la proteinuria persistente y el inicio del programa terapéutico fue de 4 años. Durante el período 1990-1999, 18 enfermos fallecieron por diversas razones.

- Grupo B: Constituido por 51 pacientes con NDC (etapa proteinúrica temprana), cuyo momento del diagnóstico de la proteinuria persistente y el comienzo del programa terapéutico (enero de 1995) fue siempre inferior a 1 año. Durante el período de enero de 1995 a diciembre de 1999, fallecieron 5 pacientes y en 10, se perdió el seguimiento por cambio del domicilio no notificado.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y CONSULTA MÉDICA

A cada paciente le fue confeccionada una historia clínica computadorizada en la cual se contemplaban los siguientes datos generales: nombres y apellidos, dirección particular, fecha de nacimiento, edad al momento del diagnóstico, sexo y talla (cm). Asimismo se reflejaban, sistemáticamente, los resultados de las investigaciones del laboratorio clínico, las mediciones de la presión arterial, peso corporal (kg). Un software de aplicación para el análisis de la base de datos, la cual se programó en fox-base, nos permitía, después de la introducción de la información, calcular la superficie corporal, la presión arterial media (p a m: P. diastólica + $1/3$ [P. sistólica - P. diastólica]) y el ac.est.creat. (10): $140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times K / \text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})$.

K: Sexo masculino: 1,23; sexo femenino: 1,05.

Posteriormente, el resultado era ajustado sobre la base de la superficie corporal de cada paciente.

La periodicidad de la consulta médica estuvo determinada por la condición clínica de cada enfermo (máximo: cada 3 meses).

PROCEDIMIENTO PARA MEDIR LA PRESIÓN ARTERIAL

El mismo observador (médico especialista) midió la presión sanguínea, siempre

en ambas extremidades superiores mediante el método indirecto auscultatorio y un esfigmomanómetro de mercurio, según todas las regulaciones para una toma correcta de la presión arterial, cada vez que el paciente acudía a la consulta médica.

INVESTIGACIONES DEL LABORATORIO CLÍNICO

Periódicamente (trimestral como máximo), a cada paciente diabético se le extraía sangre en ayunas, mediante una punción venosa cubital para las determinaciones de la hemoglobina glucosilada total (%) por el método colorimétrico (media de población no diabética: $6,5 \pm 0,43$ rango de referencia: 5,4-7,2 %) y creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$) por un método enzimático con un autoanalizador Hitachi 705. La excreción de proteínas totales en orina de 24 h (e p u: g/24 h) fue determinada, por el método de Biuret, sistemáticamente.

Durante el período de recolección de la muestra, el paciente no se hallaba en una condición clínica de descompensación metabólica aguda y/o de sospecha de sepsis urinaria. Siempre la muestra de orina estuvo libre de gérmenes patógenos.

PROGRAMA TERAPÉUTICO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Modificación de algunos factores de riesgos relevantes en la perpetuación de la proteinuria y en la declinación de la función glomerular (control glucémico, hipertensión arterial y dieta hiperproteica).

I. A todos los pacientes se les indicó tratamiento óptimo insulínico convencional, mediante una mezcla de la insulina de acción intermedia en una proporción de 2 - 3: 1 con respecto a la insulina de

acción rápida. Esta mezcla se les administraba 30 min antes del desayuno y la comida y de ser necesario para cumplir el objetivo propuesto (media hemoglobina glucosilada total < 10 %), se les asociaba una microdosis de insulina de acción rápida (0,1 U/kg de peso corporal) previa al almuerzo. La calidad de ambas insulinas fue idéntica (porcinas altamente purificadas).

II. Tratamiento antihipertensivo.

a) No farmacológico.

- La ingestión de sodio en la dieta entre 100 y 200 mmol/L/d.
- Control de los factores estresantes.
- Reducción o erradicación de la ingestión de bebidas alcohólicas.

b) Farmacológico

El tratamiento hipotensor, en dependencia del grupo de cada paciente, tuvo algunas modificaciones.

GRUPO A

1. Período 1990 hasta el primer semestre de 1993: Tratamiento escalonado con triple terapia a todos los enfermos: furosemida (80-120mg/24h), atenolol (50-100mg/24h) y nifedipina (20 - 30 mg/24 h).
2. Segundo semestre de 1993 hasta diciembre de 1995: A 16 pacientes que presentaron peor aclaramiento estimado de creatinina, se les sustituyó la nifedipina por enalapril, se redujo a la mitad la dosis que hasta ese momento estaban ingiriendo de los otros 2 hipotensores. La dosis de enalapril fue de 5, 10 y 20 mg/24 h para un aclaramiento estimado de creatinina de: < 30, 30-50 y > 50 mL/min/1,73 m,² respectivamente. El resto de los enfermos (n:9) continuó con el mismo esquema antihipertensivo inicial hasta diciembre de 1995.

3. Enero de 1996 a diciembre de 1999: Todos los supervivientes (n:25) comenzaron a ingerir: furosemida (60 - 80 mg/24 h), atenolol (50 - 75 mg/24 h) y un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (captopril o enalapril), siempre ajustada la dosis al aclaramiento estimado de creatinina.

- Captopril: 12,5 - 25 mg/24 h, 25-50 mg/24 h y 50-75 mg/24 h para un ac. est. creat. de: < 30, 30-50 y > 50 mL/min/1,73 m² respectivamente.

- Enalapril: La dosis similar al ajuste del período anterior.

El objetivo del tratamiento hipotensor para los pacientes de este grupo era mantener una pam < 106,7 mm Hg.

GRUPO B

Todos los pacientes hipertensos (n:22) recibieron un tratamiento a dosis no plenas con triple terapia: diuréticos tiazidas (hidroclorotiazida o clortalidona: 12,5 - 25 mg/24 h), atenolol: 25-75 mg/24 h y un IECA (captopril: 25 - 75 mg/24 h o enalapril: 10 - 20 mg/24 h). Los enfermos normotensos de este grupo (n:14) recibieron solamente el IECA y si era necesario, el β 1 bloqueador adrenérgico para lograr la meta propuesta. El objetivo de este tratamiento era mantener la pam entre 93,3 - 98,3 mmHg.

III. Dieta hipoproteica o normoproteica

La historia nutricional al comenzar el estudio fue obtenida mediante una entrevista individual con cada paciente. La ingestión de nutrientes fue estimada mediante la técnica de recordatorio, la cual incluía al azar 3 d de la semana entre los cuales había un fin de semana. Los datos obtenidos fueron analizados a través de un programa computarizado para analizar la composición de la dieta. Periódicamente, los pacientes en las consultas médicas recibían educación

nutricional y reajustes en la dieta prescrita. La dieta fue calculada sobre la base del peso corporal ideal para cada enfermo, se redujo la ingestión de proteína diaria teniendo en cuenta el ac. est. creat/1,73 m²

- 0,8 - 1,0 g/kg de peso corporal para los enfermos con un ac. est. creat \geq 60 mL/min.

- 0,6 - 0,8 g/kg. de peso corporal para los pacientes con ac. est. creat < 60 mL/min.

Se les aconsejaba que consumieran un porcentaje importante en proteínas de alto valor biológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A cada paciente que finalizó el estudio, se le determinó de estas variables: hemoglobina glucosilada y presión arterial (sistólica, media y diastólica), una media un año antes de iniciar el programa terapéutico y una media durante el tratamiento recibido. Con el ac. est. creat/1,73 m² de cada enfermo, se determinó una media del mes antes de comenzar y una media del último mes del programa terapéutico. Con dichos resultados se calculó la media general \pm desviación estándar (DE) de cada variable. La prueba de diferencias de medias de muestras pareadas e independientes se utilizó para las comparaciones de algunas variables continuas entre los grupos estudiados. El *test* de proporciones se aplicó para contrastar el porcentaje de las variables cualitativas (hábito de fumar y sexo) entre los grupos de estudio (A vs. B).

El programa terapéutico instituido a los pacientes en la etapa tardía de la proteinuria (grupo A) se consideró como un factor de riesgo de evolución no satisfactoria de la NDC (muerte y/o evolución hacia la IRC-T o tratamiento dialítico). A través de la prueba de chi cuadrado, se calculó su riesgo relativo (RR) y el límite de confianza (LC) al 95 %

con respecto al grupo de los pacientes no expuestos (grupo B). Asimismo, los pacientes que no recibieron tratamiento de forma rutinaria con captopril (grupo control) se consideraron como expuestos a un factor de riesgo de evolución hacia una proteinuria persistente o NDC. También, mediante la prueba de chi cuadrado, se calculó el RR-LC-95 % de evolucionar hacia una proteinuria con respecto al grupo de los pacientes no expuestos (grupo C).

El promedio anual de la declinación del ac. est. creat/1,73 m² fue calculado a los pacientes del grupo A y B a través de la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{ac.est.creat}/1,73 \text{ m}^2 \text{ final}-\text{ac.est.creat}/1,73 \text{ m}^2 \text{ inicial}}{\text{período en años del programa terapéutico}}$$

Este parámetro fue correlacionado (*test* Pearson) con las variables continuas: edad, edad al diagnóstico, años de evolución, p am y hemoglobina glucosilada total.

Se determinó el porcentaje de mortalidad acumulativa con su LC-95 % de los 2 únicos grupos que presentaron fallecimientos durante la investigación (A y B). Se precisó el porcentaje de pacientes fallecidos, teniendo en cuenta el tratamiento hipotensor recibido. Las causas de muerte fueron tomadas de las necropsias realizadas en este hospital, excepto la de 2 pacientes fallecidos en otro centro hospitalario; para lo cual se consideró lo reportado en el certificado de defunción. Para todo el procesamiento estadístico se empleó el programa estadístico Epi Info versión 6,04a.

RESULTADOS

En la tabla 1, se muestran las variables clínicas (media ± DE), así como la distribución por sexos y porcentaje del hábito de fumar (fumadores y exfumadores, al finalizar el estudio) de los pacientes diabéticos tipo 1 de los grupos A y B.

TABLA 1. Características clínicas y presión arterial (media ± DE) de los pacientes antes del estudio y durante el mismo

Características	Grupo A	Grupo B
Edad	37,0 ± 8,6	36,0 ± 7,3
Edad al momento del diagnóstico	10,0 ± 6,6	12,1 ± 9,4
Duración de la diabetes	26,4 ± 5,7	24,8 ± 8,9
Sexo (m/f)	13/7	16/20
Porcentaje de tabaquismo	20	27,8
Porcentaje de exfumadores♣	15	8,3
Presión sistólica ● Inicio	145,6 ± 10,8	130,4 ± 4,5
● Durante	130,5 ± 8,9 *	124,0 ± 9,8ξ
Presión media ● Inicio	111,5 ± 11,2	99,7 ± 3,9
● Durante	101,1 ± 4,7	94,7 ± 7,2ξ
Presión diastólica ● Inicio	94,5 ± 12,8	84,4 ± 3,5
● Durante	87,0 ± 11,5**	80,1 ± 6,2ξ
Porcentaje de hipertensión arterial	100	61,1
Porcentaje de pacientes con control óptimo	1990-1995:60 1996-1999:85	1995-1999:66,7

Grupo A (inicio vs, durante): * p<0,01, ** p =0,05. Grupo B (inicio vs durante): ξ p< 0,001.

♣ Al finalizar el estudio.

En la tabla 2 se observa el ac. est. creat./1,73 m² de los pacientes antes del programa y al finalizarlo. La media del valor inicial de los pacientes que sobrevivieron del grupo A con respecto al grupo B, no mostró diferencias significativas. Además, se logró un promedio óptimo en la declinación anual del ac. est. creat./1,73 m² en ambos grupos, respectivamente. Sin embargo, al comparar este parámetro, los pacientes del grupo B mostraron estadísticamente un mejor comportamiento. Los pacientes del grupo A presentaron un mayor riesgo de evolucionar hacia la IRC-T con respecto a los del grupo B, para los primeros 5 años de tratamiento.

TABLA 2. Valores de la hemoglobina glucosilada total de los pacientes estudiados

Hemoglobina glucosilada total (media ± DE)	Grupo A	Grupo B
Inicio	10,0 ± 1,6	9,9 ± 0,9
Durante	9,2 ± 0,5	9,3 ± 0,7*
LC-95 %	9,0-9,4	9,1-9,7

Grupo A: No significativo.
Grupo B (inicio vs. durante): * p < 0,05.

En la tabla 3 se observa que solamente el promedio anual de declinación de la función glomerular estimada estuvo relacionada significativamente en el grupo A, con la presión arterial media y en el B,

con la calidad del control glucémico a largo plazo, medido a través de la determinación periódica de la hemoglobina glucosilada y, en menor grado, con la p a m.

La uremia fue la principal causa de muerte en los pacientes del grupo A (31,6 %, tabla 4). En este grupo, en los primeros 5 años hubo un mayor riesgo de muerte cuando se comparó con las ocurridas en los pacientes que iniciaron el tratamiento de la NDC tempranamente (RR:2,6 LC-95 %:1,01-6,7).

Al analizar qué porcentaje de pacientes del grupo A evolucionó hacia la IRC-T (fallecimiento por uremia y/o tratamiento sustitutivo renal por presentar ac. est. creat./1,73 m² <15 mL/min) y qué modalidad de tratamiento antihipertensivo estaban recibiendo en ese instante, estos se comportaron de la siguiente manera:

- **Primer período** (1990-primer semestre 1993): Hubo 9 pacientes con IRC-T (8 fallecidos y uno en diálisis peritoneal ambulatoria (23,7 %). Excluyendo los 6 enfermos que presentaban una NDC avanzada, con niveles muy elevados de la creatinina sérica al comenzar el programa terapéutico (503,8 ± 102 μmol/L) y quienes fallecieron entre 1990 y 1991, el porcentaje sería 7,9 %.

TABLA 3. Aclaramiento estimado de creatinina y promedio de declinación anual de los pacientes estudiados

Ac. est. creatinina (mL/min, media ± DE)	Grupo A	Grupo B
1990	70,9 ± 17,3	83,2 ± 9,4
1999	38,3 ± 16,4	71,0 ± 11,1
Declinación anual LC-95 %	3,6 ± 1,9	2,4 ± 1,7*
Número de pacientes- IRC-T		
1990-1994	9	
1995-1999	3	2

RR (IRC-T): 5,3 LC-95 %: 1,23-22,8 (primeros 5 años, p = 0,001).
Grupo A vs. B: * p = 0,02.

En este período todos los pacientes ingirieron los siguientes medicamentos: furosemida, atenolol y nifedipina.

- **Segundo período** (segundo semestre 1993-diciembre de 1995): No hubo fallecidos. En este período hubo un subgrupo de pacientes (n:9), que mantuvo el mismo tratamiento antihipertensivo anterior y otro subgrupo (n:16) al que se le sustituyó la nifedipina por enalapril.
- **Tercer período** (enero de 1996-diciembre de 1999): Hubo 4 con IRC-T (3 fallecidos y 1 vivo por proceder del tratamiento sustitutivo renal) (10,5 %). Todos los pacientes en este momento ingirieron: furosemida, atenolol, captopril o enalapril.

Al comparar el tratamiento antihipertensivo de los pacientes del grupo A (excluyendo los 6 pacientes con IRC al inicio del programa) con el de los pacientes del

grupo B, en cuanto a su influencia o no en la evolución hacia la IRC-T para los primeros 5 años, esta no presentó diferencias significativas (RR:1,78 LC-9 %: 0,32-10, p=0,65).

En la tabla 5 se muestra el porcentaje de los pacientes que evolucionaron hacia la muerte renal (incluyendo el paciente vivo postrasplante).

No reflejamos en tabla el análisis de la dieta hipoproteica dado que fue imposible determinar la urea en orina de 24 h, como una forma de estimar la ingesta proteica del día.

DISCUSIÓN

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON NDC

Uno de los resultados más relevantes de este estudio prospectivo a largo plazo no controlado fue que se retrasó la declinación inexorable de la función glomerular a un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 1 con NDC y se retardó significativamente su evolución hacia la IRC-T.

La mortalidad acumulativa de los enfermos de este grupo (A) fue del 44,7 % (47,4 % incluyendo uno vivo postrasplante), 13,5 años de media después

TABLA 4. Promedio anual de declinación del ac. est. creat/1,73 m² y su correlación (Pearson) con algunas variables

Variables	Grupo A	Grupo B
Edad	-0,18	-0,17
Edad al momento del diagnóstico	-0,07	-0,18
Duración de la diabetes pam	-0,19	-0,06
Hemoglobina glucosilada	0,79	0,46
	0,35	0,58

TABLA 5. Distribución de los pacientes por grupos y según la causa básica de muerte

Causa básica de muerte	Grupo A	Grupo B
Uremia	12	2
Infarto agudo del miocardio	1	1
Complicaciones vasculares del trasplante renal	2	-
Muerte súbita	-	2
Hipoglucemia *	1	-
Mortalidad acumulativa	1990-94:31,6 % 1995-99:20,0 % Total: 44,7 % LC-95 %:28,9-60,5 %	- 1995-99:12,2 % LC-95 %:2,2-22,2 %

RR (muerte):2,6 LC-95 %:1,01-6,7 (p = 0,001, primeros 5 años).

* Sobredosis insulínica suicida.

del inicio de la proteinuria persistente, en contraste con reportes previos (antes de la era dialítica o del trasplante renal) que era de 73, 88 y 94 % (12 y 16 años de media de haber comenzado con NDC, respectivamente).²⁻⁴ Nuestro resultado es comparable parcialmente con el de otro estudio publicado recientemente por *Parving* y otros⁵ quienes lograron con un programa antihipertensivo convencional, una mortalidad acumulativa del 45 % (16 años de media de inicio de la proteinuria).

La proteinuria persistente está asociada con una reducción significativa de la expectativa y la calidad de vida y está estrechamente relacionada con mortalidad prematura cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 1.⁶ Al analizar la mortalidad y la evolución hacia la IRC-T, teniendo en cuenta la etapa de la proteinuria, se observó cómo los pacientes tratados en la etapa de proteinuria temprana (grupo B), presentaron una reducción significativa de la mortalidad.

Un programa terapéutico encaminado a controlar los principales factores de riesgo de perpetuación del daño renal, obviamente tendrá mejores resultados si se comienza precozmente.

La supervivencia de la NDC desde la década pasada ha mejorado considerablemente en otros países sin relacionarla con procedimientos dialíticos o trasplante renal.⁷ En el pasado, el tiempo de supervivencia de los pacientes con NDC era de 5-7 años (mediana) después del comienzo de la proteinuria persistente.^{2,3} En nuestra investigación se logró prolongarla a 14 años (mediana). Este resultado no pudo ser comparado con otros trabajos en Cuba, porque no existen publicaciones al respecto.

Datos señalados en el Programa Nacional de Diabetes confeccionado por el Instituto Nacional de Endocrinología señalan que el promedio de años de evolución de los pacientes diabéticos que accedieron al programa de diálisis en el año 1996 fue de 17 años. Este parámetro clínico de los enfermos supervivientes con NDC (grupo A), se superó en 9 años (media: 26).

Esta comparación nos permite reafirmar, sin duda, que la supervivencia de los pacientes asistidos en el Hospital Clínicoquirúrgico "Camilo Cienfuegos" con NDC ha mejorado ostensiblemente en estos últimos 10 años y es comparable a la lograda por los países desarrollados donde el tiempo promedio de los pacientes para comenzar el tratamiento sustitutivo renal oscila entre 25 y 30 años.

DECLINACIÓN ANUAL DE LA FUNCIÓN RENAL

La declinación anual de los enfermos con NDC sin tratamiento es variable y al menos es parcialmente dependiente de la presión arterial (10-12 mL/min/1,73 m²) y puede ser reducida con el tratamiento antihipertensivo a 2-5 mL/min/1,73 m².⁸ Globalmente, logramos en los pacientes que se mantuvieron en el programa terapéutico una declinación óptima de la función renal, dentro del rango sugerido por la literatura.

El tratamiento insulínico convencional modificado logró al menos mantener un control glucémico aceptable durante el estudio en casi la totalidad de los pacientes con NDC. Un estudio previo reportó que la optimización del régimen insulínico en los pacientes con proteinuria persistente no favoreció efectos sorprendentes en su evolución.⁹ Sin embargo, otros reportes comprobaron el impacto sobre la progresión de la ND con el mejoramiento del control glucémico y se sugirió que el control metabólico de estos enfermos puede aún desempeñar un papel importante en esta etapa de la NDC.^{10,11}

En los pacientes del grupo A no hubo una relación entre el promedio de declinación anual del ac.est.creat/1,73 m² y la media global de la hemoglobina glucosilada (r: 0,35), sin embargo, en el grupo B existió cierta asociación estadística entre ambas variables (r: 0,58). Este resultado nos obliga a mejorar el control

glucémico en etapas tempranas de la NDC, para lograr retrasar o revertir la declinación de la función renal.

La validez del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos tipo 1 con NDC está bien documentada,¹²⁻¹⁴ aunque algunos datos experimentales y evidencias clínicas sugieren que no todos los agentes hipotensores son igualmente eficaces para disminuir el daño glomerular, tal vez por diferentes efectos sobre la hemodinámica intrarrenal.¹⁵

Como se ha manifestado, más que una droga ideal, la preservación de la función renal se logrará mediante el tratamiento antihipertensivo, si obtenemos una reducción importante de la presión arterial sistémica y evitamos, por consiguiente, la hipertensión en los capilares glomerulares, los cuales están más propensos a esta acción deletérea de la HTA, por defectos en sus mecanismos de autorregulación que se observan en el paciente diabético.^{16,17} La correlación hallada entre la media global de la presión arterial media con el promedio anual de declinación del ac. est. creat./1,73 m² (r: 0,79) en los pacientes del grupo A y una asociación menos marcada

en los del grupo B (r: 0,46), nos permite sugerir que la reducción de la presión sanguínea fue, posiblemente, una de las condiciones clave en el logro obtenido en la preservación de la función renal en estos pacientes diabéticos.

Esta afirmación se confirmó al comprobar que no hubo diferencias entre el porcentaje de fallecidos y/o con necesidad de tratamiento sustitutivo renal entre los diferentes esquemas de tratamiento antihipertensivo utilizados en los pacientes del grupo A y B en los primeros 5 años, si excluimos los primeros 6 fallecimientos ocurridos entre 1990 y 1991, que se incorporaron al programa en etapas muy avanzada de su NDC y, por ende, su desenlace fatal no puede ser atribuido al tratamiento antihipertensivo, sino a la etapa tardía proteinúrica.

En conclusión, el programa terapéutico favoreció la disminución de la mortalidad global de ambos grupos de pacientes diabéticos tipo 1 con NDC y se retrasó la declinación inexorable de la función glomerular, por lo que mejoró la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos.

SUMMARY

A therapeutic program of diabetic nephropathy was applied to 2 different groups of type I diabetic patients (group A: 1990-1999, group B: 1995-1999), both in proteinuric stages. It was proved that a decade after the beginning of the therapeutic program, a subgroup of patients from group A (late proteinuric stage) delayed their evolution towards end-stage chronic kidney failure. The accumulative mortality of these patients was 44.7 % LC-95 %: 28.9-60.5 %. Uremia was considered as the main cause of death. Applying the therapeutic program to diabetic patients in the late proteinuric stage, during the first 5 years of treatment, represented a relative risk for end-stage chronic kidney failure and/or kidney substitutive treatment of 5.3 (LC-95 %: 1.23-22.8) and a higher death risk (RR:2.6 LC-95 %: 1.01-6.7) compared with those patients that were not included in this program (group B). It was concluded that the therapeutic program has contributed to improve the survival and quality of life of a subgroup of type I diabetic patients with clinical diabetic nephropathy.

Subject headings: DIABETIC NEPHROPATHIES/complications; DIABETES MELLITUS, INSULIN DEPENDENT; KIDNEY FAILURE, CHRONIC; QUALITY OF LIFE; PROTEINURIA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bustillo E. Evaluación de un programa de prevención y diagnóstico de la nefropatía diabética en pacientes insulino-dependientes. *Rev Cubana Endocrinol* 1998;9:203-11.
2. Knowles HCJ. Long term juvenile diabetes treated with unmeasured diet. *Trans Assoc Am Phys* 1971;84:95-101.
3. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
4. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-94.
5. Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1778-82.
6. Chowdhury TA, Dyer PH, Kumar S, Barnett AH, Bain SC. Genetic determinants of diabetic nephropathy. *Clin Sc* 1999;96:221-230.
7. Trocha AK, Schmidtke C, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Berger M, et al. Effects of intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: mortality and morbidity results of a prospective controlled 10-year study. *J Hypert* 1999;17:1497-1503.
8. Mogensen CE. Management of early nephropathy in diabetic patients. *Annu Rev Med* 1995;46:79-94.
9. Viberti GC, Bilous RW, MacKintosh D, Bending JJ, Keen H. Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1983;286:598-602.
10. Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992;41:920-923.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
12. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Antihypertensive therapy in renal patients. Benefits and difficulties. *Nephrom* 1999;83:202-213.
13. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohle RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;34:809-917.
14. Tomson CRV. Recent advances. *Nephrology*. *BMJ* 2000;320:98-101.
15. Bakris GL, Williams B: Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonist alone or combined: does the progression of diabetic renal disease differ? *J Hypertens* 1995;13(Suppl 2):95-101.
16. Sawicki PT, Muhlhauser I, Didjurgeit U, Berger M. Effects of antihypertensive care in diabetic nephropathy. *J Diabetic Complicat* 1995;9:315-317.
17. Luno J, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F. Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;(Suppl 1):112-119.

Recibido: 26 de octubre del 2000. Aprobado: 15 de enero del 2001.

Dr. *Emilio Bustillo Solano*. Independencia No. 173 Sur CP 60200, Sancti Spiritus, Cuba.