

75  
112 2-7



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL  
México La Ciudad de la Esperanza



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

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

**PROGRESION DE LA NEFROPATIA POR DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 EN PRESENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL  
ESENCIAL ASOCIADA**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR:

**DR. RUBEN ALBERTO MALDONADO IBARRA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

**DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO.**

-2004-3

TESIS CON  
FALLA DE URGEN



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).

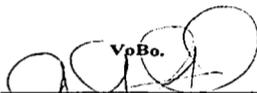
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## **Progresión de la Nefropatía por Diabetes Mellitus tipo 2 en presencia de Hipertensión Arterial Esencial asociada**

**Investigador:**

**Dr. Rubén Alberto Maldonado Ibarra**  
**Residente de 4° año de Medicina Interna**

**VoBo.**



**Dr. José Juan Lozano Nuevo**  
**Profesor titular del curso de Medicina Interna de la**  
**Secretaría de Salud del Distrito Federal**

**VoBo.**

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez**  
**Director de Enseñanza e Investigación de la**  
**Secretaría de Salud del Distrito Federal**

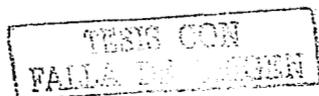
**Progresión de la Nefropatía por Diabetes Mellitus tipo 2 en presencia de Hipertensión Arterial Esencial asociada**



**Dr. José Juan Lozano Nuevo**

**Director de tesis**

**Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Hospital General de Ticomán**



**Dedicatoria:**

**A todos los investigadores que nos precedieron y a los que nos sucederán.**

**A mi madre por todo el apoyo que me ha brindado.**

**A Carolina, cuya entrada en mi vida es lo mejor que pudo haberme pasado.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo de tesis doctoral.

NOMBRE: Ruben Alberto

Real Domado Ibarra

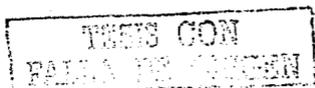
FECHA: 17 de Septiembre de 2005

SIGNA: [Firma]

TRABAJA CON  
VALORES DE ÉXITO

## INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCION	
Diabetes Mellitus tipo 2.....	3
Hipertensión arterial esencial.....	3
Nefropatía diabética.....	4
4. JUSTIFICACION.....	10
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPOTESIS.....	11
7. OBJETIVOS.....	12
8. MATERIAL Y METODOS	
Diseño de la investigación.....	13
Definición de universo.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de no inclusión.....	14
Tamaño de muestra.....	14
Determinación de variables.....	16
Plan de análisis estadístico.....	17
Diseño de maniobra.....	18
Recursos.....	18
9. RESULTADOS.	
Descripción.....	19
Análisis estadístico.....	22
Análisis de los resultados.....	25
10. DISCUSION.....	26
11. CONCLUSION.....	29
12. REFERENCIAS.....	30
ANEXOS.....	35



## 1. RESUMEN

### **Progresión de la nefropatía por Diabetes Mellitus tipo 2 en presencia de Hipertensión Arterial esencial.**

**Introducción:** La frecuencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) así como de sus complicaciones, se ha incrementado entre nuestra población en décadas recientes. Ambas enfermedades provocan entre otras complicaciones, daño renal crónico y se presentan frecuentemente asociadas.

**Objetivo:** Investigar la probabilidad de que los pacientes con nefropatía por DM2 e HAS previa al establecimiento del daño renal, tengan un deterioro más rápido de la tasa de filtrado glomerular (TFG) que aquellos pacientes con diagnóstico de nefropatía por DM2 aislada, pese a tener un adecuado control de ambos padecimientos.

**Material y Métodos:** Estudio de cohorte. Se incluyeron 48 pacientes en control a través de la Consulta externa dividiéndose en dos grupos:

- Sujetos: 24 pacientes con nefropatía por DM2 e HAS de inicio previo al establecimiento de la nefropatía.

- Testigos: 24 pacientes con nefropatía por DM2 sin diagnóstico de HAS previa al daño renal.

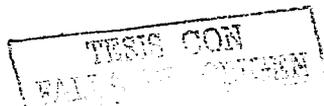
Se mantuvo manejo farmacológico y se les vigiló durante un año. Se realizaron mediciones periódicas de glucemia, tensión arterial, depuración de creatinina en 24 hrs (DCr24hr) y proteinuria.

Se evaluó la TFG mediante la DCr24hr y se consideró como complicación a observar un deterioro mayor al esperado para nefropatía diabética, de acuerdo a la literatura (disminución de la TFG de 1 ml/min cada mes)

**Resultados:** Sujetos: 16 de 24 pacientes presentaron la complicación a observar (disminución media de la TFG 1.32 ml/min/mes), mientras que 8 pacientes no (disminución de la TFG 0.6 ml/min/mes). En el total del grupo la disminución de la TFG fue de 1.08 ml/min/mes. Testigos: 11 de 24 pacientes tuvieron una disminución de la TFG mayor de 1 ml/min/mes (disminución media de la TFG 1.25 ml/min/mes), mientras que en 13 pacientes fue igual o menor a dicha cifra (disminución media 0.53 ml/min/mes). En el total del grupo la disminución promedio de la TFG fue de 0.86 ml/min/mes. RR 1.46, IC<sub>95</sub> = 1.46 (0.95 - 1.97), resultado no significativo. XMHI de 1.44

**Conclusiones:** En el presente estudio no se encontró una asociación significativa entre la presencia de HAS previa al daño renal y un mayor riesgo de deterioro acelerado de la función renal en pacientes con nefropatía diabética por DM2, siempre que la HAS y la DM2 sean adecuadamente controladas.

Palabras clave: Nefropatía, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Tasa de Filtrado Glomerular, proteinuria.



## 2. ABSTRACT

### **Progesion of the diabetic nephropathy secondary to Diabetes Mellitus type 2 in the presence of asociated Essential Hypertension**

**Introduction.** The frecuenca of Diabetes Mellitus type 2 (DM2), Hypertension (HT) and its complications has risen in the last previous decades in the population of our country. Both illness are cause of many complication acutes and chronics, as chronic renal damage; and they appear frecuently in asociation.

**Objetive.** To assess the probability of that patients with diabetic nephropathy secondary to DM2, whom have the previous diagnosis of HT, may show a quickned lower of the glomerular filtration rate (GFR) in comparision to patients with diagnostic of diabetic nephropathy secondary to isolated DM2, nevertheless to have an optimum pharmacologic control of both illness.

**Material and methods.** Cohort study, including 48 patients divided in two groups: Subject group. 24 patients with Diabetic Nephropathy secondary to DM2 and HT of establishment previous to the beginning nephropathy.

Witness group. 24 patients with diabetic nephropathy without diagnosis of HAS previous to the renal damage.

They all keep on pharmacological management and were watched during a year. Periodical mesturement of glycemia, blood pressure, 24-hour urinary creatinine clearance, and proteinuria was performed.

The GFR was evaluated through the 24 hour urinary creatinine clearance. A diminution of GRF  $>1$  ml/min/month was considered as the complication to observe, since that is the speed of GRF diminution for diabetic nephropathy in agreement with the literature.

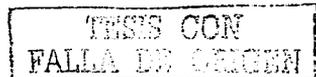
**Results.** Subjects: 16 of 24 patients show the complication to watch (mean diminution of GRF 0.6 ml/min/month), while 8 patients did not (mean diminution of GRF 0.6ml/min/month). In the totality of the group the diminution was of 1.08 ml/min/month.

Witness: 11 of 24 patients show the complication to watch (mean diminution of GRF 1.25 ml/min month), while 13 patients did not (mean diminution of GRF 0.53 ml/min month) In the totality of this group the mean diminution of TFG was of 0.86 ml/min/month

RR 1.46,  $CI_{95} = 1.46(0.95, 1.97)$ , non significative result. Square chi of Mantel-Haenszel 1.44

**Conclusion.** In the present study, we can not find a significative asociation of the presence of HT previous to the beginning of nephropathy and an increased risk of acceleration in the speed of renal deterioration, whenever DM2 and HT are in adequate control.

**Keywords:** Nephropathy, Diabetes mellitus type 2, Essential Hypertension, Glomerular Filtration Rate, proteinuria



### **3. INTRODUCCIÓN.**

#### **Diabetes Mellitus Tipo 2**

Se denomina Diabetes Mellitus a un conjunto de padecimientos metabólicos caracterizados por hiperglucemia debidos a defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. De acuerdo al Reporte del Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus publicado en 1997 (E.U.A.) se divide en 4 tipos principales (1), siendo la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) la más común en nuestro medio. Este tipo se caracteriza por la resistencia a la insulina, con frecuencia acompañada de una deficiente producción de la misma. Si la DM2 no es adecuadamente controlada puede derivar en complicaciones tanto agudas como crónicas, destacando entre estas últimas por su frecuencia el daño vascular en dos formas: microangiopatía manifestada como nefropatía y retinopatía; y macroangiopatía que desemboca en afección coronaria y vascular periférica, entre otras (1,2,3).

#### **Hipertensión Arterial Esencial**

En la población general, la tensión arterial (TA) se distribuye en una curva característica, habiéndose observado una mayor frecuencia de morbi-mortalidad cardiovascular a medida que nos acercamos a la zona de mayores cifras de TA. No existe una cifra umbral verdadera que identifique claramente el peligro potencial, sin embargo es posible establecer divisiones de acuerdo al incremento del riesgo cardiovascular observado con diferentes cifras de TA (4). Actualmente se acepta como límite para presión normal la cifra de 139/89



mmHg, siendo posible diagnosticar como portador de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) a aquel paciente que presente lecturas de TA mayores a esta cifra en dos o mas consultas después del estudio inicial (5). Cuando no es posible identificar una causa especifica de la HAS, se denomina *Esencial*, en tanto que cuando esta causa existe, se denomina *secundaria* (4,5,6). La HAS, de no ser adecuadamente controlada, puede producir alteraciones funcionales graves, frecuentemente de carácter irreversible en diversos órganos, particularmente corazón, retina, sistema nervioso central y riñón (4,5,6,7). La HAS se presenta con mayor frecuencia entre pacientes portadores de DM2 que entre la población general, observándose hasta en el 50% de los pacientes con DM2, aunque en el momento del diagnóstico de DM2, aproximadamente el 20 % ya se conoce hipertenso (8).

#### Nefropatía Diabética

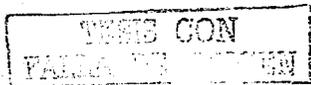
La insuficiencia renal crónica (IRC) por nefropatía diabética (NPD) secundaria a DM 2, es una de las principales causas de incapacidad entre los pacientes diabéticos y la principal causa de insuficiencia renal en el mundo (6,7,9). Esto es debido a la destrucción de un gran número de unidades funcionales renales a lo largo de un periodo prolongado, daño que se va extendiendo hasta que se hace manifiesto en el paciente. Una vez establecida la NPD, la función renal del paciente se deteriora de manera más o menos constante, siendo aceptado que la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuye en aproximadamente 1 ml/minuto cada mes, en los pacientes con NPD secundaria a DM 2 (2,5,6). Generalmente se utiliza como referencia de la TFG la capacidad renal para depurar la creatinina sérica en 24 hrs (DCr24hrs) expresada en ml/min.

Es importante conocer la velocidad a la que disminuye la función renal en estos pacientes, pues es la referencia que se tomará a la hora de evaluar los tratamientos farmacológicos, dietéticos o de otra índole, encaminados a hacer más lento el deterioro de la función renal. Dicho conocimiento sirve también para establecer pronósticos respecto al tiempo que podría pasar hasta el momento en que el paciente requiera el uso de diálisis en cualquiera de sus formas (6,7).

La fisiopatología de la nefropatía diabética no se conoce del todo. Se sabe sin embargo, que los niveles elevados de glucosa favorecen la glucosilación de las proteínas estructurales (2,3,6,11), con el consecuente daño a la membrana basal glomerular y pérdida de la capacidad de selección por carga electrostática de las moléculas filtradas, así como daño celular directo. Por otra parte, la acumulación de polioles en células renales puede alterar las células estructural y funcionalmente. La microangiopatía resultante es el principal mecanismo de daño e insuficiencia funcional renal (6,11).

Algunos autores mencionan una predisposición posiblemente genética para el desarrollo de NPD, pues se reporta una frecuencia mayor de esta complicación en algunas familias, particularmente en la Diabetes Mellitus tipo I (DM1) en comparación con otras familias que cuentan con el mismo diagnóstico. Se menciona que también el polimorfismo genético de enzimas relacionadas con el metabolismo del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad se asocia con predisposición a la nefropatía, particularmente en mujeres (12).

La NPD constituye la principal causa de insuficiencia renal terminal, y es una de las



principales causas de muerte entre los pacientes diabéticos, presentándose con una frecuencia mayor en pacientes con DM1 que en pacientes con DM2. Entre los primeros la prevalencia de aproximadamente el 40%, apareciendo tras una evolución de 15 a 20 años, siempre que el paciente esté en tratamiento. Los pacientes con DM tipo 2 presentan una prevalencia de entre el 5 y el 20% en un periodo similar. Pese a ello es mucho más frecuente observar en la práctica habitual a pacientes con nefropatía por DM2 dada la mayor prevalencia de este tipo de diabetes entre la población general.

En el paciente diabético la nefropatía tiende a manifestarse aproximadamente hasta después de 15 años partir del diagnóstico de la diabetes, presentándose inicialmente un periodo de hiperfunción, seguido de la aparición de microproteinuria, macroproteinuria y, finalmente, retención de azoados, siendo entre éstos la creatinina el principal indicador de la función renal. Es posible conocer el estado de la función renal en un momento dado utilizando la determinación de albuminuria y la depuración de creatinina. Dado que la disminución de la depuración de creatinina es más o menos constante, de graficarse, aparece como una línea recta, por lo que es posible usarla como factor indicativo y predictivo del deterioro de la función renal (2,5,6,14). La HAS también tiende a producir daño glomerular, por lo que su presencia es un factor que puede acelerar el deterioro renal tanto anatómica como funcionalmente (15).

Es posible dividir la evolución de la NPD de acuerdo a parámetros determinados, como el filtrado glomerular, el flujo plasmático renal, la albúmina urinaria y la presencia de hipertensión arterial, mediante una clasificación propuesta por Mogensen y colaboradores (2,8), la cual establece cinco estadios progresivos de deterioro renal de la siguiente manera:

**Estadio I:**

- Desde la detección de la enfermedad hasta cinco años.
- Hiperfunción renal, con tasa de TFG aumentada y microalbuminuria, las cuales corrigen si hay un adecuado control de la glucemia.

**Estadio II:**

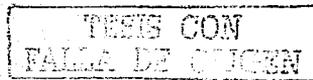
- Aproximadamente de los 5 a los 8 años de evolución de la diabetes.
- Deterioro glomerular sin manifestaciones clínicas, TFG normal o ligeramente disminuida, se presenta microalbuminuria al estrés o al ejercicio.
- En esta fase una dieta rica en proteínas predispone a un aumento de la TFG con un mayor riesgo de daño renal posterior. Una reducción dietética de proteínas y un adecuado control metabólico disminuye el daño y el deterioro en la función renal.

**Estadio III:**

- Aproximadamente entre los 8 y los 15 años de evolución de la enfermedad.
- Se caracteriza por la presencia de albuminuria de entre 20 y 500 mg en 24 hrs. La TFG suele ser normal.
- Inicia aumento de la tensión arterial. La presencia de albuminuria elevada es un factor de mal pronóstico para la función renal

**Estadio IV:**

- Aproximadamente entre 15 y 20 años de evolución de la diabetes.
- Nefropatía franca. Proteinuria de 500mg o mayor en 24 hrs, disminución franca del



filtrado glomerular a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min/mes,

- Presencia de hipertensión en una gran proporción de los casos.

Estadio V:

- Inicia entre 20 y 25 años de evolución de la DM.

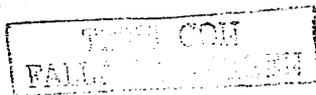
- Insuficiencia renal crónica terminal. Presencia de síndrome nefrótico, aparición de síndrome urémico.

- Alta mortalidad, frecuentemente en término menor de 1 año.

Se ha reportado una mayor prevalencia de nefropatía e insuficiencia renal en aquellos pacientes portadores de diabetes mellitus que presentan antecedentes familiares de HAS, con una mayor frecuencia entre pacientes con DM 1. Existe evidencia en modelos animales (ratones) que sugiere la posibilidad de una mayor sensibilidad renal al estrés oxidativo de carácter hereditario que los predispondría a un deterioro renal más rápido, si bien no existen pruebas de ello en humanos (8,12,16).

Se ha planteado que en el caso de los pacientes con DM2, un factor predisponente importante sea la alimentación hipercalórica e hiperproteica, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante (2,6), además de una posible sensibilidad mayor al estrés oxidativo en las células renales de estos pacientes (16).

La insulina influye en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, disminuyendo su concentración. Por ello, en los pacientes con hiperinsulinemia por resistencia a la insulina posiblemente exista una disminución en la producción de las PGI2 y PGE2, aumentando



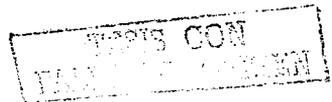
las resistencias vasculares y elevando en consecuencia la tensión arterial (2,17).

Por ello es frecuente que los pacientes que presentan Diabetes Mellitus cuenten con tendencia a la elevación de las cifras de TA y el desarrollo de HAS, necesitando con frecuencia la prescripción de fármacos antihipertensivos (17,18).

La HAS produce daño renal por aumento de la presión glomerular y una esclerosis progresiva, disminuyendo con ello aún más la función renal, además de aumentar de manera importante las complicaciones cardiovasculares y en sistema nervioso central. Las cifras elevadas de TA aumentan el nivel de proteinuria, contribuyendo al deterioro renal (2,6,19,20).

Ello indica la necesidad de un estricto control de las cifras de TA, por lo que una vez que se ha decidido el uso de medicamentos se requiere elegir un fármaco que mejore cifras de TA, además de favorecer mejoría de función renal (2,6,19).

En la actualidad son ampliamente utilizados en estos casos los medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina 2 (bloqueadores AT2), ya que se ha demostrado que poseen acciones para prevenir el avance del daño renal crónico, o al menos para hacerlo más lento. Con base en esta terapia se observa una disminución de la proteinuria, y disminución en la velocidad del deterioro renal (2,6,19,21). En pacientes diabéticos que no presentan hipertensión arterial pero sí proteinuria es posible indicar dosis menores de antihipertensivo.



Hay otros fármacos cuyo uso ha demostrado mayores beneficios que riesgos, tales como los calcio-antagonistas y en menor medida los beta-bloqueadores, pero, dado que los beneficios más patentes se han observado con los IECA y los bloqueadores AT2, es preferible su manejo con ellos (22,23,24), particularmente en el caso de estos últimos, ya que fármacos como el irbesartán han demostrado gran efectividad y seguridad aún en etapas avanzadas de daño renal y en presencia de afección hepática (24).

#### **4. JUSTIFICACION**

La DM2 y la HAS son enfermedades crónico-degenerativas que en la actualidad muestran una elevada prevalencia en nuestro país y han tendido a aumentar su incidencia durante las últimas décadas. Se presentan asociadas frecuentemente y ambas son potencialmente generadoras de insuficiencia renal crónica, si bien lo hacen por mecanismos diferentes. Es importante conocer la evolución de los pacientes que padecen ambos padecimientos de manera simultánea. Ello puede ayudar a establecer pronósticos, evaluar tratamientos y prever el momento en que un paciente tendrá necesidad del uso de diálisis.

#### **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Para poder determinar cuan efectivo puede ser un tratamiento encaminado a disminuir el deterioro renal en pacientes portadores de DM2 e HAS es importante conocer el estado de la función renal y la velocidad del deterioro. Pese a que es muy difundido el dato del deterioro de la función renal secundario a nefropatía diabética sola, no existen datos igualmente difundidos respecto al deterioro de la función renal en pacientes que presenten

la asociación de DM 2 e HAS. En modelos animales se ha observado entre aquellos que padecen HAS esencial, una mayor susceptibilidad renal a sufrir deterioro, con respecto a sujetos que no la padecen.

Por ello, dado que en la literatura no se ofrece un dato específico, se propone realizar seguimiento de pacientes con DM 2 y nefropatía diabética, con el fin de determinar si la presencia de HAS esencial previa esta asociada con un deterioro renal más rápido que el reportado en la literatura para portadores de DM aislada

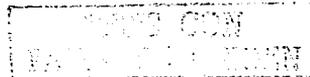
## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPOTESIS**

### **Pregunta de Investigación.**

¿La presencia de HAS acelera la falla renal en pacientes con NPD?

### **Hipótesis.**

Si la DM se asocia a HAS esencial, la NPD se verá acelerado con respecto a su evolución natural como patología aislada.



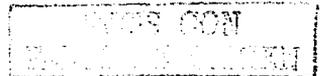
## **7. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Investigar la probabilidad de que los pacientes con NPD por DM2 presenten una disminución de la TFG mas rápida cuando se encuentra HAS asociada, pese a tener un control aceptable de la TA y la glucemia

### **Objetivos particulares.**

- Identificar y dar seguimiento a pacientes con NPD secundaria a DM2 que presenten HAS no atribuible al daño renal.
- Comparar la evolución de la TFG de los pacientes antes descritos con la que presenten pacientes con NPD por DM2 aislada.
- Determinar si existen diferencias significativas entre ambos grupos



## **8. MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño de la investigación**

Cohorte.

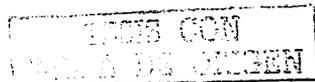
### **Definición de Universo.**

Se incluirán pacientes portadores de DM2 y pacientes portadores de DM2 e HAS, ambos grupos con NPD, que tengan un adecuado de glucemia y TA al momento de inclusión, tratados a través de la consulta externa del Hospital General de Ticuán, en donde se atiende a población abierta.

### **Criterios de inclusión:**

**Sujetos:** Pacientes con diagnóstico de NPD establecida secundaria a DM2 y HAS asociada, cuya hipertensión sea previa al daño renal. Deben encontrarse al momento de ingreso al estudio con adecuado control de glucemia y TA, debiendo mantenerse apegado a manejo farmacológico para ambas entidades.

**Testigos:** Pacientes con NPD secundaria a DM2 sin antecedentes de HAS, con adecuado control de glucemia al momento de ingreso al estudio.



**Criterios de exclusión:**

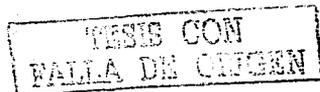
Descontrol metabólico grave (glucemia  $\geq 180\text{mg/dl}$ ) o de la TA ( $>140/90$ ) en al menos dos mediciones, hospitalización por descompensación metabólica o por otra enfermedad grave, proteinuria  $\geq 1$  g/día en 2 o más ocasiones, infección de vías urinarias persistente o grave documentada o uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos durante el periodo entre las mediciones. Falta de apego a tratamiento farmacológico para HAS y/o para DM2

**Criterios de no inclusión:**

Enfermedades del tejido conectivo, Antecedentes de glomerulonefritis, nefrolitiasis, Descontrol metabólico persistente, malformaciones renales congénitas, nefropatía avanzada o terminal, HAS secundaria a daño renal previa al inicio del estudio.

**Tamaño de la Muestra:**

No habiendo estudios previos iguales al presente consideramos seguir la recomendación de Mejía Aranguré y cols. (25), quienes en estos casos utilizan un estudio piloto para calcular la muestra. En este caso, al no haber un estudio piloto como tal, haremos uso de los datos obtenidos durante la fase inicial del trabajo, provenientes de 20 pacientes.



Con el estudio piloto se elaboró la siguiente tabla:

	↓ DCr24hr >1 ml/min/mes	↓ DCr24hr ≤1 ml/min/mes	
Sujetos (DM2+HAS)	6	4	10
Testigos (DM2)	2	8	10
	8	12	20

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

Donde:

$n = ?$  (número de muestra)

$(z_{\alpha/2} + 2z_{\beta})^2 = 7.849$  (valor para  $\alpha$  de 0.95)

$p^2 = 0.6$  (Sujetos que presentan complicación).

$p_1 = 0.2$  (Testigos con complicación).

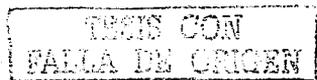
$r = 1$  (relación entre sujetos y testigos).

$d = a - c = 0.4$  (diferencia en la frecuencia de la complicación entre sujetos y testigos)

$p = \frac{p^2 + p_1}{1+r}$  ...que sustituyendo es igual a 0.4

$$n = \frac{7.849 \times 0.4 \times (1 - 0.4) \times (1 + 1)}{(0.4)^2 (1)}$$

Al realizar el cálculo de muestra mediante esta fórmula se obtiene 23.54 testigos y 23.54 sujetos, por lo que se tomarán un total de 24 sujetos y 24 testigos.

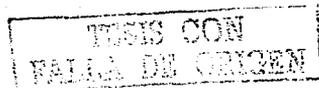


### Determinación de variables

**Diabetes Mellitus tipo 2.** Se considerarán como pacientes portadores de DM2 a aquellos que cumplan con los criterios aceptados de acuerdo al Reporte del Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus (EUA) (1,2) y sus posteriores actualizaciones. La glucemia se medirá en miligramos sobre decilitro (mg/dl). Se buscará que cuenten con adecuado control glucémico ( $<140$  mg/dl por ser pacientes que presentan complicación crónica), o al menos que no alcancen o superen el umbral renal para glucosa sérica ( $<180$ mg/dl) (6).

**Hipertensión Arterial Sistémica Esencial.** Se considerará como portadores de HAS a aquellos pacientes que cumplan con los criterios establecidos en el séptimo Reporte Del Comité Nacional Conjunto Para La Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Sanguínea Alta de los EUA (5) y que hayan sido detectados como hipertensos antes del establecimiento de la nefropatía. Se medirá en milímetros de mercurio (mmHg)

**Nefropatía diabética.** Se considerará como pacientes con nefropatía establecida a aquellos que presenten una proteinuria clínica a partir de 500 mg cada 24 hrs, no atribuible a otras condiciones patológicas en al menos 2 ocasiones (1,2,6,7,10,14). Se evaluará el deterioro de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) utilizando como referencia la Depuración de Creatinina en 24 hrs (DCr24hr)(2,6), la cual se medirá en ml/min. Los pacientes deberán contar con al menos dos mediciones con un intervalo de 10 a 12 meses.



**Sujetos.** Se considerarán casos a aquellos pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética, que presenten diagnóstico previo de HAS esencial con adecuado control tanto de DM2 como de HAS

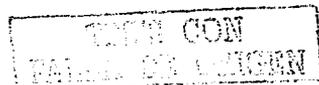
**Testigos.** Pacientes con nefropatía diabética con diagnóstico previo de DM2 aislada, con adecuado control de la misma.

**Factor de riesgo.** En este caso se considerará como factor de riesgo a la presencia de HAS esencial asociada.

**Resultado o complicación a observar.** Deterioro de la función renal mayor al reportado en la literatura para nefropatía diabética secundaria a DM2 aislada, es decir una disminución de la TFG mayor a 1 ml/min/mes se considerará como presencia de complicación. La disminución en la depuración de creatinina ( $\downarrow$ DCr24hrs) será tomada como referencia de la TFG(2,6)

**Plan de análisis estadístico**

Se evaluará el Riesgo Relativo en expuestos con intervalo de confianza de 95%, y se calculará la  $X^2$  de Mantel-Haenszel (26,27)



### **Diseño de manobra**

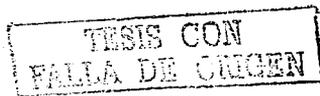
Se captarán pacientes portadores de DM2 e HAS a través de la consulta de Medicina Interna, que cumplan con las características antes descritas a quienes se solicitarán mediciones de proteinuria y DCr24hr basales y una cuantificación un año después. Se evaluará la evolución de la función renal de acuerdo a lo reportado en la literatura para pacientes portadores de DM2. Se realizarán asimismo al menos 4 mediciones de glucemia, una inicial, una final, y dos intermedias; y una vigilancia domiciliaria de TA. En todos los casos se continuará tratamiento farmacológico tanto para DM2 como para HAS, manejándose además IECA a dosis bajas (12.5mgcada12-24 hrs) en aquellos pacientes que presenten albuminuria persistente sin cifras elevadas de TA.

### **Recursos**

**Recursos humanos.** Se requeriría la cooperación de al menos dos médicos (médicos de base o residentes de Medicina Interna), personal de enfermería, Técnicos de laboratorio clínico, y personal de archivo clínico

**Recursos físicos.** Consultorio médico con mesa de exploración, esfigmomanómetros, laboratorio clínico equipado para realizar mediciones requeridas.

**Financiamiento.** Secretaría de Salud del Distrito Federal, pacientes.



## 9. RESULTADOS

### **Descripción**

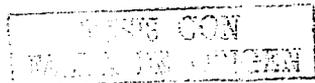
Se incluyeron 48 pacientes, todos portadores de DM2, con nefropatía diabética establecida, 24 de ellos pertenecían al grupo de sujetos, quienes eran portadores de HAS esencial previa al establecimiento de la nefropatía, mientras que 24 correspondían al grupo control, quienes antes del establecimiento de la nefropatía presentaban DM2 de manera aislada.

	Sujetos	testigos
Edad	53 a 73 años	48-65 años
Mujeres	18	16
Hombres	6	8
Total	24	24

Se vigilaron los niveles de glucemia, TA, proteinuria, con el fin de evaluar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El punto inicial del estudio fue la primera determinación de la TFG medida a través de la DCr24hr y el punto final fue la medición de la misma un año después. Se realizaron además mediciones intermedias de la DCr24hr (1 a 2 mediciones) como parte de la vigilancia de la evolución de los pacientes. Se consideró que el paciente presentaba el resultado o complicación a observar si la TFG disminuía más de 1 ml/min/mes ( $\downarrow$ DCr24hr  $>$ 1 ml/min/mes). En caso de presentar un deterioro de la TFG igual o menor a 1 ml/min/mes ( $\downarrow$ DCr24hr  $\leq$ 1 ml/min/mes), se consideró al resultado o complicación a observar como ausente.

El grupo de sujetos estaba integrado por 24 pacientes (18 mujeres y 6 hombres), con diagnóstico de DM2 (evolución 12 a 21 años, media 17.1 años), NPD e HAS esencial (evolución de 9 a 24 años, media de 12.4 años). De estos pacientes 19 estaban siendo tratados con hipoglucemiante oral (Glibenclamida/metformín 11 pacientes, glibenclamida 3 pacientes, Tolbutamida 5 pacientes), 5 pacientes eran manejados con insulina NPH. Todos tomaban uno o más fármacos antihipertensivos (Captopril 11 pacientes, captopril/hidroclorotiazida 3 pacientes, nifedipina de acción retardada 6 pacientes, Prazosina 3 pacientes, Losartán 1 paciente). Ocho pacientes presentaron elevación de TA por arriba de 139/89 mmHg en una ocasión, mientras que 3 pacientes rebasaron esa cifra de TA en dos ocasiones, respondiendo favorablemente a ajuste de dosis de antihipertensivo. Cuatro pacientes requirieron ajuste del tratamiento hipoglucemiante: se incrementó hipoglucemiante oral en tres pacientes y un paciente requirió disminución de dosis de insulina por tendencia a disminución de niveles de glucemia, sin llegar a presentar datos de hipoglucemia clínicamente ni mediciones de glucemia menores de 70 mg/dl. Dos pacientes requirieron manejo con antibiótico por IVU (Trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días) y uno por infección de vías respiratorias altas (amoxicilina 500 mg por vía oral cada 8 horas durante 7 días) con favorable respuesta.

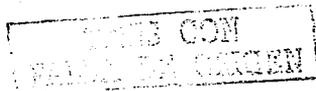
Se observó una media de DCr24hrs inicial de 57.1 ml/min (rango 49.3 ml/min a 63.1 ml/min), y una media de DCr24hr final de 44.1 ml/min (rango de 34.6 ml/min a 54.6 ml/min) con una  $\downarrow$ DCr24hr de 1.08 ml/min/mes. En este grupo 16 pacientes presentaron una  $\downarrow$ DCr24hr  $> 1$  ml/min (media de  $\downarrow$ DCr24hr 1.32 ml/min/mes), mientras que 8 pacientes presentaron una  $\downarrow$ DCr24hr  $\leq 1$  ml/min (media de  $\downarrow$ DCr24hr de 0.6 ml/min/mes).



una  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}} > 1$  ml/min (media de  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}}$  1.32 ml/min/mes), mientras que 8 pacientes presentaron una  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}} \leq 1$  ml/min (media de  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}}$  de 0.6 ml/min/mes).

El grupo testigo estaba integrado por 24 pacientes, 16 mujeres y 8 hombres, con diagnóstico de DM2 (evolución de 13 a 19 años media 15.7 años) y NPD, 21 de estos pacientes eran manejados con hipoglucemiante oral (glibenclamida/metformín 8 pacientes, Glibenclamida 7 pacientes, Tolbutamida 5 pacientes, glimepirida 1 paciente), mientras que 3 pacientes eran manejados con insulina NPH subcutánea. Durante el transcurso del seguimiento 6 pacientes presentaron elevación de cifras de TA por arriba de 139/89 en al menos una ocasión por lo que fue necesario iniciar tratamiento antihipertensivo a dosis plenas (captopril 25mg cada 8 hrs) en dos casos, consiguiéndose adecuado control durante el restante tiempo de seguimiento. Los pacientes con cifras de TA normales con proteinuria en fueron manejados con captopril a dosis no antihipertensiva (12.5mg cada 12-24 hrs). 4 pacientes presentaron datos de IVU con respuesta favorable a tratamiento con antibiótico (trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg por vía oral durante 10 días en dos casos, Ciprofloxacino 500 mg por vía oral en los dos casos restantes)

Se observó una media de  $\text{DCr}_{24\text{hr}}$  inicial de 58.8 ml/min (rango de 47.4 ml/min a 68.6 ml/min) y una media de  $\text{DCr}_{24\text{hrs}}$  final a los 12 meses de 48.4 (rango de 34.1 ml/min a 63.2 ml/min) con una  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}}$  media de 0.86 ml/min/mes. En este grupo 11 pacientes presentaron una  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}} > 1$  ml/min (media de  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}}$  1.25 ml/min/mes), mientras que 13 pacientes presentaron un ritmo de deterioro menor (media  $\downarrow\text{DCr}_{24\text{hr}}$  de 0.53 ml/min/mes)



## 10. Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se elaboró la siguiente tabla de 2x2

	↓DCr 24hrs>1 ml/min/mes	↓DCr 24hrs≤1 ml/min/mes	
Sujetos (DM2+HAS)	16	8	24
Testigos (DM2)	11	13	24
	27	21	48

en donde:

a	b	ni
c	d	no
mi	mo	

### Medidas de frecuencia

Incidencia de expuestos (Ic):  $a/ni$

Sustituyendo se obtiene:

$$a/ni = 16/24$$

$$a/ni = 0.66$$

**Incidencia de expuestos = 0.66**

Incidencia de no expuestos (IE):  $c/no$

Sustituyendo se obtiene:

$$c/no = 11/24$$



$$c/no = 0.45$$

$$\text{Incidencia no expuestos} = 0.45$$

### Medidas de Asociación

$$\text{Riesgo relativo (RR): } \frac{a/ni}{c/no}$$

Sustituyendo se obtiene:

$$RR = \frac{16/24}{11/24}$$

$$RR = \frac{0.66}{0.45}$$

$$RR = 1.46$$

$$\text{Intervalo de confianza 95\% (IC}_{95}\text{): } RR \pm Z\alpha \sqrt{\frac{1-Ri}{ni Ri} + \frac{1-Ro}{no Ro}}$$

donde

$$Ri = a / ni$$

$$Ro = c / no$$

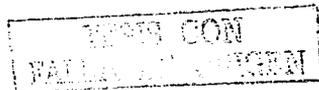
$$Z\alpha = 1.96$$

Sustituyendo se obtiene :

$$IC_{95} = 1.46 + 0.51 = 1.97$$

$$1.46 - 0.51 = 0.95$$

$$IC_{95} = 1.46 (0.95-1.97)$$



**Medidas de asociación de efecto**

X de Mantel y Haenszel (XMH<1.96):  $\frac{ad - bc}{\sqrt{\frac{mi \cdot mo \cdot ni \cdot no}{n-1}}}$

Sustituyendo se obtiene:

$$XMH < 1.96 = \frac{(16 \times 13) - (8 \times 11)}{\sqrt{\frac{(27 \times 21 \times 24 \times 24)}{48 - 1}}}$$

$$XMH < 1.96 = \frac{208 - 88}{\sqrt{\frac{326592}{47}}}$$

$$XMH < 1.96 = \frac{120}{\sqrt{6948.76}}$$

$$XMH < 1.96 = \frac{120}{83.34}$$

$$XMH < 1.96 = 1.44$$



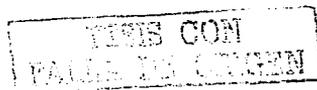
### Análisis de los resultados

En el presente estudio se comparó la evolución de la función renal entre dos grupos de pacientes con nefropatía secundaria a diabetes mellitus tipo 2 con el fin de verificar la magnitud de la aceleración del deterioro renal en presencia de hipertensión arterial esencial controlada de inicio previo al establecimiento del mencionado daño renal.

En el grupo sujeto se observó con mayor frecuencia la aparición de la complicación a observar, encontrándose en una proporción de 0.66 respecto al total del grupo, mientras que en el grupo testigo la proporción fue menor con una proporción de 0.45 de pacientes con la complicación a observar.

El incremento del riesgo de un deterioro acelerado de la función renal del grupo con el factor de riesgo se evaluó mediante el cálculo del riesgo relativo (1.46) el cual indicaba un riesgo mayor para los pacientes del grupo de expuestos al factor de riesgo de presentar un deterioro de la función renal más rápido que los pacientes del grupo testigo. Sin embargo al tomar en consideración el intervalo de confianza al 95% se hace evidente que el mencionado incremento en el riesgo queda anulado por el hecho de que este intervalo atraviesa el 1 en su límite inferior.

Si bien la  $\chi^2$  cuadrada de Mantel y Haenszel fue superior a 1 (1.44), no supera la cifra estimada para un valor crítico de  $\alpha$  de 0.05 con un grado de libertad (3.481), por lo que la hipótesis nula debe ser aceptada, es decir, no existe asociación de efecto demostrable.



## 10. Discusión

Los pacientes con diagnóstico de DM2 de larga evolución, presentan por lo general cierto grado de afección renal, existiendo al parecer cierta tendencia familiar y étnica para el desarrollo de nefropatía entre ciertos grupos. Así, es más frecuente entre nativos americanos y mestizos, entre quienes existe además una mayor prevalencia de DM2 (2,4,10) Dado que esta es principalmente la composición de nuestra población, este dato reviste una particular importancia. Se ha observado que entre los pacientes diabéticos con diagnóstico de HAS esencial presentan una mayor frecuencia de daño renal, por lo que se ha puesto énfasis en la investigación de la influencia de las cifras de TA sobre la evolución de la función renal.

Es un hecho demostrado que la elevación en las cifras de TA, particularmente en el caso de la tensión arterial sistólica (TAS), se asocia con la aparición de proteinuria o su incremento, por lo que la presencia de HAS es un factor de riesgo para disfunción renal (2,3,4,6,16,28). Se ha observado también que la TAS elevada incrementa el riesgo de aceleración de daño renal, particularmente en presencia de proteinuria importante ( $\geq 1$ g/día) (29,30), y que un control estricto de las cifras de TA conduce a una disminución del riesgo renal, cardiovascular y de todas las complicaciones asociadas con HAS en la generalidad de los pacientes (1,2,4,6,18,19,24,29,30).

Existe también información en el sentido de que entre los pacientes diabéticos con antecedentes familiares de HAS presentan una mayor tendencia a desarrollar falla renal en una proporción mayor que el resto de los pacientes, lo cual pudiera ser atribuible a



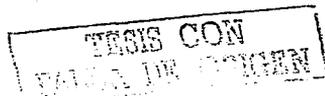
disfunción de bombas moleculares a nivel renal (8,12,16).

Se consideró investigar la probabilidad de que la presencia de HAS no atribuible a la NPD aún controlada se asociara a un deterioro renal más rápido del que cabía esperar en pacientes con este tipo de nefropatía; y que esta asociación permitiera identificar a pacientes con mayor probabilidad de presentar más rápidamente insuficiencia renal terminal y de requerir tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis en un lapso más breve, siendo tal deterioro no solo atribuible al incremento de la presión capilar glomerular por elevación de la TA sistémica ni al daño por hiperglucemia o proteinuria.

Se buscó que los pacientes presentaran en todo momento adecuado control de TA, glucemia y proteinuria, con el fin de investigar si los pacientes tenían un deterioro de la TFG significativamente mayor del esperado para el tipo de padecimiento que presentaban, pese a tener los principales factores de riesgo conocido adecuadamente controlados.

Los resultados obtenidos orientan en la dirección de que el principal mecanismo de daño renal por HAS en la generalidad de los pacientes, es a causa de daño por incremento de la presión en el lecho vascular glomerular, por lo que al controlar adecuadamente la TA se anula la influencia deletérea de la HAS sobre la función renal.

Los datos encontrados en el presente estudio apuntan hacia la dirección ya conocida de que la presencia de HAS constituye un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de NPD secundaria a DM2, siendo además congruente con datos obtenidos por investigadores internacionales en el sentido de que una vez controlada la albuminuria y la TA de manera

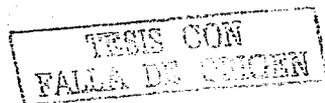


adecuada, evolucionarán de manera similar a los pacientes con DM2, si bien presentan un mayor riesgo de presentar daños orgánicos a consecuencia de un posible descontrol eventual de alguna de sus patologías, dado que es mayor el número de variables a controlar y mayor el número de fármacos o de las dosis de estos.

El actual estudio presenta diversas limitaciones, por ejemplo lo escaso de pacientes disponibles con las características necesarias y el hecho de atender a población abierta dificulta la captación y seguimiento de los pacientes. Una limitante para el tipo de fármacos utilizados en este estudio fue la carencia de recursos económicos en una importante proporción de los pacientes, por lo que medicamentos como los bloqueadores AT2, que han demostrado importantes beneficios para la prevención del daño renal, no pudieron ser utilizados con amplitud durante tiempo prolongado por la mayoría de los pacientes.

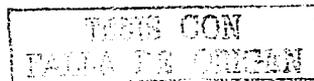
Es conveniente mencionar que no se encontró en la literatura un estudio del mismo tipo que el actual, por lo que se tomaron los primeros pacientes captados como una muestra piloto para calcular el tamaño de muestra.

En el presente estudio se encontraron datos que sugieren que el antecedente de HAS previa controlada en pacientes con nefropatía por DM2 se asocia a un mayor riesgo de deterioro acelerado de la función renal, sin embargo esta asociación no es significativa, siempre que la HAS y la DM2 sean adecuadamente controladas.



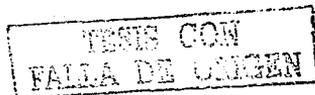
## **11. Conclusión**

De acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, la presencia de HAS adecuadamente controlada no influye en la evolución de la función renal de pacientes portadores de nefropatía diabética por DM2.



## 12. Referencias bibliográficas

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report Of The Expert Committee On The Diagnosis And Clasification Of Diabetes Mellitus Diabetes care 1998; 21 (Supl 1): S5 - S19.
2. Rodés, J; Guardia, J; et al. Medicina Interna. Vol. II. 1ª Edición. Editorial Masson. España, 1998
3. Markku, L; et al. Beneficios del control estricto de la glucosa y presión arterial en la Diabetes Mellitus tipo 2. Circulation 1999; 6(7): 289-291
4. Braunwald, E; et al. Tratado de Cardiología, Vol. I . 5ª Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, 2001
5. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289(19): 2560-2571
6. Fauci, AS; Braunwald, E; Isselbacher, KJ; et al. Harrison's Principios de Medicina Interna. Vol. I, Edición 14, Editorial McGraw-Hill Interamericana. México 1999
7. Kobrin S; Shreeman, A; et al. Preventing progression and complications of renal



disease. Hospital Medicine 1997 ; 33(11): 11-40

8. Gerstein, HC; Mann, J; Yi Q; et al. Albuminuria and Risk of cardiovascular events, death and Heart Failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA, Jul 2001; 286(4): 421-426

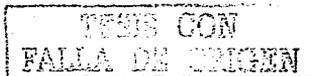
9. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. Diabetes Care 2000; 23( Supl 1): S5-S9, S32-S41, S68- S71

10. Forsblom, C; Groop, P; et al. Predictors of progression from Normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. Diabetes care 1998; 21(11): 1932-1938

11. Kilpatrick, ES; Rumley, AG; Dominiczak, MH; et al. Glycated Hemoglobin Values: Problems in assessing blood glucose control in Diabetes Mellitus. British Medical Journal; 309(696): 983

12. Durlach, A; Clavel, C; Girard-Globa, A; et al. Sex-dependent association of a genetic polymorphism of cholesterol ester transfer protein with high-density lipoprotein cholesterol and macrovascular pathology in type II diabetic patients. J Clin endocrinol and metab 1999; 84(10): 3656-60

13. Gall, MA; Ilougaard, P; Borch-Johnsen, K; et al. Risk factors of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus: Prospective observational study. British Medical Journal 1997, 314: 78-79



14. Bennett S.H., C.E. Mogensen et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with Diabetes Mellitus: recomendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an *ad hoc* committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. American Journal of Kidney diseases 1995; 25: 107-112

15. Mogensen C.E. Combined high blood presure and Glucose in type 2 diabetes: Double Jeopardy. BJM 1998;117: 693-694

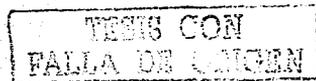
16. Fagerudd, JA; et al. Predisposition to esential hypertension and development of Diabetic Nephropathy in IDDM. Diabetes 1998; 47: 439-444

17. Lloyd A; et al. Insuline, Prostaglandines and the patogenesis of hipertension. Diabetes 1991; 40: 1223-1228

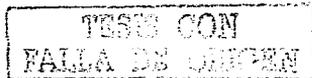
18. Thomas, W; Shen, Y; Molitch, ME; et al. Rise in albuminuria and blood presure in patients who progressed to diabetic nephropathy. J.Am Soc Nephrol 2001; 12: 333-340

19. Toto, RD; Mitchell, HC; Smith, RD; et al. "Strict" Blood Presure and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. Kidney International 1995; 48: 851-859

20. Schmitz, A; Vaeth, M; Mogensen, CE. Systolic blood presure relates to the rate of progression of Albuminuria in NIDDM. Diabetologia 1994; 37(12): 1251-1258



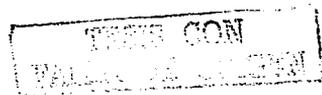
21. Hollenberg, NK; Raji, L. Angiotensin converting enzyme inhibition. An assessment of implications for therapy. Arch of Internal Medicine 1993; 153: 2426-2435
22. Mogensen, C.E.; Hansen, K.W.; Nielsen, S.; et al. Monitoring Diabetic Nephropathy: glomerular filtration rate and abnormal albuminuria in diabetic renal disease: reproductibility, progresion and efficacy of antihypertensive intervention. Am Jour Kidney 1993; 22(1): 174-187
23. Slataper R; Vicknair, N; Sadler, R; et al. Comparative effects of diferent antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. Arch. of Internal medicine 1993; 153: 973-80
24. Marino; Vachharajani; et al. Pharmacokinetics of the irbesartan are not altered in special population. J. of cardiovascular pharmacology 2002; 40(1): 112-122
25. Mejia-Arangur , JM; Fajardo-Gutierrez A; et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación pediátrica. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1995; 52(6): 381-91
26. Dawson-Sanders, B; Trapp, RG. Bioestadística médica. 2  edición. Ed Manual Moderno. México 1997
27. Piedrola, GG; Del Rey, CJ; Domínguez, CH; et al. Medicina Preventiva y salud pública. Ediciones científicas y técnicas S.A. España, 1991



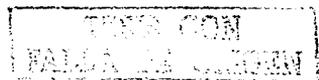
28. Arauz-Pacheco, C; Parrot, MA; Raskin, P; et al. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Supl 1): S80-S82

29. Jafar, TH; Stark, PC; Schmid CH; et al. Progression of kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann of Intern Med*. 2003; 139: 244-252

30. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-1053



## Anexos



**Hoja de recolección de datos**

Paciente:            Edad:            Sexo:

	Inicial	2 m	4m	6m	8m	10m	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							

Paciente:            Edad:            Sexo:

	Inicial	2m	4m	6m	8m	10m	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							

Paciente:            Edad:            Sexo:

	inicial	2m	4m	6m	8m	10m	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							

Paciente:            Edad:            Sexo:

	Inicial	2m	4m	6m	8m	10m	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							

Paciente:            Edad:            Sexo:

	Inicial	2m	4m	6m	8m	10	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							

Paciente:            Edad:            Sexo:

	Inicial	2m	4m	6m	8m	10m	12m
DCr24hr							
Proteinuria							
Glucemia							
TA							



Concentrado de datos de evolución renal (DCr24hr)

Sujetos

Paciente	DCr24hr Inicial	DCr24hr Final	↓DCr24hr (ml/min/mes)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

Testigos

Paciente	DCr24hr Inicial	DCr24hr Final	↓DCr24hr (ml/min/mes)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

TRABAJE CON  
FALLA DE RINONES