

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**“EVALUACION DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO DE PACIENTES CON
NEFROPATIA DIABETICA EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA
REFERIDOS AL SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

PRESENTA: DR. JOSE IRVING LANDERO OCHOA.

ASESOR DE TESIS: DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Materiales y Métodos:	
Planteamiento del Problema.....	13
Justificación.....	13
Objetivos.....	13
Diseño del estudio.....	14
Población y tamaño de la muestra.....	14
Criterios de Inclusión.....	14
Criterios de Exclusión.....	15
Variables Nominales.....	15
Variables Ordinales.....	15
Variables Discontinuas.....	15
Variables Continuas.....	15
Procedimiento.....	15
Cronograma de Actividades.....	16
Análisis estadísticos.....	16
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	16
Relevancia o expectativa.....	16
Recursos disponibles.....	17
Recursos a solicitar.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Referencias.....	28

RESUMEN

Antecedentes: La Nefropatía Diabética (ND) es definida como el decline de la tasa de filtrado glomerular en el contexto de Diabetes de larga evolución, usualmente acompañada de proteinuria en rangos nefróticos y otras complicaciones finales de órganos. Es la causa más común de insuficiencia renal crónica y de necesidad de diálisis en muchas partes del mundo derivando en implicaciones terapéuticas, sociales y económicas que la convierten en un problema de Salud Pública a nivel mundial. La evidencia creciente indica que algunos de estos resultados adversos pueden ser prevenidos o retrasados por detección temprana y tratamiento.

Objetivo: Conocer el abordaje diagnóstico y de tratamiento de pacientes con nefropatía diabética en los servicios de medicina interna, que fueron referidos a la consulta externa de nefrología.

Material y Método: Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo y transversal con la inclusión de pacientes con ND, de ambos sexos, mayores de 18 años, registrados en consulta de primera vez en el servicio de Nefrología (N) de Enero a Mayo del 2007, y referidos por los servicios de Medicina Interna (MI) del Hospital General de México. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos con la aplicación de una encuesta conteniendo las variables de estudio.

Resultados: Se revisaron un total de 699 expedientes clínicos obteniendo una población de 312 pacientes (44.6%) con ND dentro de la consulta de primera vez del servicio de Nefrología. De éstos solo 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio (32.05%) predominando el sexo femenino en un 56%. El 26 y el 34 % de la población, no contaron con reporte de depuración de creatinina (DC_{24h}) y determinación de proteinuria en orina de 24 horas respectivamente. De acuerdo a la DC_{24h} , el 23, 24 y 21% de la población se clasificaron en un estadio III, IV y V de insuficiencia renal crónica respectivamente. El 33% de la población presentó proteinuria en rangos nefróticos, 29% macroalbuminuria o proteinuria evidente y 3% microalbuminuria. De estos, el 53.85% recibió IECA, 6.15% ARA II, 23.08% otro tipo de antihipertensivo y el 16.92% se encontró sin tratamiento.

Conclusiones: Se requiere unificación de criterios en la solicitud de estudios de extensión y manejo de ND además de tiempo adecuado de referencia a N por los servicios de MI, que

disminuyan la progresión a los estados IV y V de insuficiencia renal crónica y las implicaciones terapéuticas, económicas y sociales que conllevan.

Palabras clave: nefropatía diabética, depuración de creatinina, proteinuria.

Evaluación del Protocolo de estudio de pacientes con Nefropatía Diabética en los servicios de Medicina Interna referidos al servicio de Nefrología del Hospital General de México.

INTRODUCCION

La nefropatía diabética es definida por algunos autores como el decline de la tasa de filtrado glomerular en el contexto de la Diabetes de larga evolución, usualmente acompañada de proteinuria en rangos nefróticos y otras complicaciones finales de órganos, tales como la retinopatía¹. Más ampliamente, la nefropatía diabética, es una enfermedad progresiva e irreversible caracterizada por un incremento en la presión sanguínea, microalbuminuria, proteinuria y un continuo decline en la tasa de filtrado glomerular. Sin la intervención terapéutica los niveles de creatinina se incrementan y los pacientes desarrollan Enfermedad Renal en Estado Terminal². Aproximadamente, de un cuarto a un tercio de los pacientes con diabetes mellitus desarrollan manifestaciones renales. A causa de la grande prevalencia de diabetes en la población general, la diabetes ha llegado a ser la causa principal que conduce a Enfermedad Renal en Estado Terminal en los Estados Unidos^{3,4}. Cabe señalar en este momento, que Insuficiencia Renal no es sinónimo de enfermedad renal en estado terminal. “Enfermedad renal en estado terminal” es un término administrativo en los Estados Unidos. Indica que un paciente es tratado con diálisis o trasplante, lo cual es una condición para el pago de los servicios de salud por el Programa de tratamiento médico de enfermedad renal en estado terminal en dicho país. La clasificación de enfermedad renal terminal (para abreviar), no incluye pacientes con insuficiencia renal quienes no son tratados con diálisis o trasplante. Así, aunque el término de enfermedad renal terminal provee una simple clasificación operacional de pacientes de acuerdo al tratamiento, no precisamente define un nivel específico de función renal⁵.

Los Factores de riesgo que conducen a Enfermedad Renal Terminal son la Diabetes y la Hipertensión y, concomitantemente al incremento de la incidencia de estas, se ha visto incremento en la incidencia de enfermedad renal terminal. Como resultado, la nefropatía diabética, es ahora la causa más común de insuficiencia renal crónica y de la necesidad de diálisis en muchas partes del mundo. En los Estados Unidos, la diabetes (principalmente tipo 2) es el diagnóstico primario en aproximadamente el 45% de los nuevos casos de

diálisis, mientras que la hipertensión es el diagnóstico primario en el 30% de los nuevos casos^{2,6}. Así, la nefropatía diabética representa 30 a 35% de los casos de tratamiento sustitutivo renal en los Estados Unidos. La nefropatía complica 30% de los casos de diabetes mellitus tipo 1 y alrededor de 20% de los de tipo 2. No obstante, la mayoría de los diabéticos con enfermedad renal terminal padece diabetes mellitus tipo 2, debido a la mayor prevalencia en el mundo de ésta. Se espera que la diabetes mellitus tipo 2 se incremente al doble en los próximos 15 años, y la incidencia de enfermedad renal terminal se espera continúe en aumento⁷.

Los factores de riesgo para la aparición de nefropatía diabética consisten en hiperglucemia, hipertensión arterial, hipertensión e hiperfiltración glomerulares, proteinuria y posiblemente, tabaquismo, hiperlipidemia y polimorfismos génicos que afectan el eje renina-angiotensina-aldosterona.

En la década pasada, la terapia antihipertensiva agresiva ha tenido un efecto significativo sobre la lenta progresión de la enfermedad renal en la nefropatía diabética establecida^{2,8}.

Fisiopatología.

La hipertensión y la hiperfiltración glomerulares constituyen los primeros trastornos renales de la diabetes experimental y humana, y se produce en el plazo de días a semanas después del diagnóstico. La Oligoalbuminuria, así llamada por la eliminación anormal de albúmina (30 a 300mg en 24 hrs.), se encuentra por debajo de los límites de detección de las tiras reactivas ordinarias y aparece unos 5 años después de hipertensión e hiperfiltración glomerulares sostenidas en la diabetes mellitus tipo 1. La Oligoalbuminuria es la primera manifestación del daño de la barrera de filtración glomerular y predice una nefropatía manifiesta. La proteinuria que se detecta con las tiras reactivas y que alcanza en último término niveles nefróticos, suele aparecer entre 5 y 10 años después del inicio de la oligoalbuminuria (es decir 10 a 15 años después del inicio de la diabetes) y se asocia a hipertensión y pérdida progresiva de la función renal. Además, los pacientes presentan rasgos de enfermedad tubulointersticial como Hiperkalemia o acidosis tubular renal tipo IV.

La enfermedad renal terminal se desarrolla generalmente a los 5 a 10 años del comienzo de la nefropatía manifiesta.

La evolución de la nefropatía diabética es más breve en la diabetes mellitus de tipo 2, y muchos pacientes presentan nefropatía establecida e hipertensión en menor tiempo. La nefropatía diabética se diagnostica de ordinario por el cuadro clínico, sin necesidad de biopsia renal. Las claves más importantes son tamaño normal o aumentado de los riñones, signos de retinopatía diabética proliferativa y sedimento urinario benigno^{9,10}.

Curso Clínico.

Las características clínicas de los estadios de la nefropatía diabética son mejor entendidos en el escenario de la diabetes mellitus tipo 1, pues la mayoría de estos pacientes jóvenes no posee enfermedad sistémica coexistente que pueda producir enfermedad renal, y el tiempo de inicio de la diabetes es abrupto usualmente. De esta forma, la subsiguiente lesión renal después de un periodo promedio de 10 años o más, puede regularmente ser atribuida exclusivamente al estado diabético sin necesidad de una biopsia renal. La Nefropatía Diabética en la Diabetes Mellitus tipo 1 puede ser convenientemente caracterizada dentro de diferentes estados clínicos, lo cual difiere con respecto a hemodinámica renal, presión sanguínea sistémica, tasa de excreción urinaria de albúmina y el nivel de la tasa de filtrado glomerular.

Estado I. Después de la detección de Diabetes Mellitus tipo 1, prontamente el riñón manifiesta hipertrofia renal (nefromegalia) flujo sanguíneo renal elevado e incremento de la tasa de filtrado glomerular¹¹. La tasa de excreción de albúmina urinaria es típicamente normal, aunque se puede manifestar una microalbuminuria transitoria evocada por estrés, ejercicio físico, pobre control glicémico y enfermedad febril intercurrente. La presión sanguínea está típicamente dentro de rangos normales en este estado. El incremento de la tasa de filtrado glomerular puede exceder el 20 a 40% de los valores control en los diabéticos tipo 1 y, cerca del 15% en los diabéticos tipo 2. La hipertrofia renal, la hiperperfusión y la tasa de filtrado glomerular elevada son potencialmente reversibles, al menos en parte, con terapia de insulina y control riguroso de la glucosa. Estudios tempranos han sugerido que los pacientes diabéticos tipo 1 quienes tienen una tasa de filtrado

glomerular excesivamente alta (cerca de 150 a 170ml/min) durante este estado, tienen un riesgo incrementado de desarrollo futuro de nefropatía diabética⁹.

Estado II. Hay un leve espesamiento de la membrana basal glomerular 18 a 24 meses después del inicio de la diabetes tipo 2 y puede ser pronunciado desde 3.5 a 5 años. La microalbuminuria inducida por el ejercicio es la única evidencia clínica de involucro renal durante este estado, el cual puede extenderse de 4 o 5 a 15 años, seguidos del diagnóstico de diabetes¹¹. Una vez que ha transcurrido una mediana de 10 años o más desde el inicio de la diabetes, una minoría de los pacientes (alrededor del 30%) puede entrar al estado de nefropatía diabética incipiente (o latente), la cual se caracteriza por microalbuminuria fija (tasa de excreción urinaria de albúmina de al menos 30mg/24hrs.). La glucosilación de la membrana basal ocurre, y puede resultar en el incremento de la filtración de proteínas. En este estado clínicamente silente, el espesamiento de las membranas basales tubulares y glomerular se desarrolla con algún grado de expansión de la matriz mesangial. Hay hipertrofia persistente de los glomérulos y el epitelio tubular, y la tasa de filtrado glomerular puede aún estar elevada o en rangos normales. La presión sanguínea sistémica puede incrementarse dentro de rangos normales, pudiendo no alcanzar los niveles a los cuales se establece la hipertensión arterial (140/90 de acuerdo a la OMS). El desarrollo de expansión de la matriz mesangial significativa en este estado, se considera ser el homólogo patológico de la nefropatía diabética clínica. Una multitud de estudios clínicos han establecido que los pacientes con diabetes quienes desarrollan microalbuminuria fija están en alto riesgo de progresar en aproximadamente 5 a 7 años en la próxima fase⁹.

Estado III. Este estado ocurre típicamente 15 años después del inicio de la Diabetes Mellitus tipo 1 y se caracteriza por la progresión de la microalbuminuria a proteinuria evidente o macroalbuminuria (ahora detectable por una tira urinaria regular). La macroalbuminuria se refiere a una tasa de excreción urinaria de albúmina de al menos 300mg/24hrs., lo cual corresponde a proteinuria evidente definida como al menos 500mg de proteínas totales en la orina de 24 hrs. En este estado, la presión sanguínea llega a elevarse¹². El manejo farmacológico y no farmacológico óptimos, pueden hacer lento el curso cuesta abajo hacia la insuficiencia renal, pero la historia natural de la enfermedad es típicamente progresiva. Histológicamente hay una glomeruloesclerosis nodular o difusa, así

como signos tempranos de arteriosclerosis y fibrosis tubulointersticial. Aunque la tasa de filtrado glomerular declina de los valores previamente supernormales en este estado, los niveles de creatinina sérica pueden aún permanecer dentro de los rangos normales, así no pueden detectarse grados leves de insuficiencia renal.

Estado IV. La progresión a nefropatía avanzada o estado IV, toma lugar en los próximos 4 a 6 años. La enfermedad renal terminal que requiere de terapia de reemplazo renal, sigue en 1 a 3 años. Este estado es marcado por proteinuria en rangos nefróticos (mayor de 3.5g de proteína urinaria en 24 hrs.), hipertensión evidente y disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de los rangos normales a una velocidad promedio de 1ml por minuto si el paciente no toma medicación antihipertensiva. La velocidad de pérdida de la tasa de filtrado glomerular varía considerablemente entre individuos y puede ser influenciada negativamente por una serie de factores, especialmente la presencia y severidad de la hipertensión. El grado de proteinuria también tiene un impacto principal sobre la supervivencia renal.

Estado V. Caracterizado por las manifestaciones de los signos y síntomas urémicos que definen a la insuficiencia renal en estado terminal, con disminución de la tasa de filtrado glomerular que requiere el inicio de terapia sustitutiva de la función renal o transplante.

Dado este desenlace y las implicaciones terapéuticas, sociales y económicas requeridas en la evolución de la enfermedad, la nefropatía diabética como causa de enfermedad renal en estado terminal, es considerada un problema de salud pública a nivel mundial. Los principales resultados de la enfermedad renal crónica, a pesar de las causas, incluyen progresión a insuficiencia renal, complicaciones de la disminución de la función renal, y enfermedad cardiovascular. La evidencia creciente indica que algunos de estos resultados adversos pueden ser prevenidos o retrasados por detección temprana y tratamiento¹³. Desafortunadamente la enfermedad renal crónica es subdiagnosticada y subtratada, resultando en la pérdida de oportunidades de prevención¹⁴, en parte por falta de acuerdo en una definición y clasificación de los estados de progresión de la enfermedad renal crónica¹⁵ y una pérdida de aplicación uniforme de simples pruebas para detección y evaluación⁵.

En Febrero del 2002, el K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de la Fundación Nacional Renal (National Kidney Foundation-NKF) publicó 15 guías clínicas prácticas sobre enfermedad renal crónica¹⁶. Los objetivos de las guías son: 1) definir la enfermedad renal crónica y clasificar sus estados, a pesar de las causas subyacentes; 2) evaluar las medidas de laboratorio para la evaluación clínica de la enfermedad renal; 3) asociar los niveles de función renal con las complicaciones de la enfermedad renal crónica; y 4) estratificar los riesgos de pérdida de la función renal y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estas guías definen la enfermedad renal crónica como daño renal o disminución de la función renal (decremento del filtrado glomerular) por tres o más meses. El daño renal es usualmente determinado por marcadores más que por biopsia renal. La proteinuria persistente es el principal marcador de daño renal¹⁷. Una relación de albúmina/creatinina mayor de 30mg/g en muestras de orina es usualmente considerado anormal. Se han propuesto puntos de corte específicos de sexo mayores de 17mg/g en hombres y mayor de 25mg/g en mujeres¹⁸. Otros marcadores de daño incluyen anormalidades en el sedimento urinario, anormalidades en las mediciones químicas en orina y sangre, y hallazgos anormales en los estudios de imagen. Personas con una tasa de filtrado glomerular normal pero con marcadores de daño renal, tienen riesgo aumentado de resultados adversos de enfermedad renal crónica.

La tasa de filtrado glomerular es la mejor medida de función renal en general en salud y enfermedad. El nivel normal de la tasa de filtrado glomerular varía de acuerdo a edad, sexo y talla corporal. El filtrado glomerular en adultos jóvenes es aproximadamente de 120 a 130ml/min por 1.73m^2 y declina con la edad. Un nivel de filtrado glomerular menor de 60ml/min/ 1.73m^2 representa pérdida de la mitad o más del nivel adulto de función renal normal. Por debajo de este nivel, la prevalencia de complicaciones de enfermedad renal crónica se incrementa.

Aunque el decline relacionado a la edad en el filtrado glomerular ha sido considerado parte normal del envejecimiento, la disminución de la tasa de filtrado glomerular en el anciano es un predictor independiente de resultados adversos, tales como enfermedad cardiovascular y muerte. De esta forma, la definición de enfermedad renal crónica es la misma a pesar de la edad. A causa de que el filtrado glomerular declina con la edad, la prevalencia de enfermedad renal crónica se incrementa con la edad;

aproximadamente el 17% de las personas mayores de 60 años tienen una tasa de filtrado glomerular estimada menor de 60ml/min/1.73m².

Las guías definen la insuficiencia renal como 1) un filtrado glomerular menor de 15ml/min por 1.73m², el cual es acompañado en la mayoría de los casos por signos y síntomas de uremia, o 2) una necesidad de inicio de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante). Aproximadamente 98% de pacientes con insuficiencia renal en los Estados Unidos, inicia diálisis cuando su filtrado glomerular es menor de 15ml/min por 1.73m².¹⁹

Dado que la estimación del filtrado glomerular es el mejor indicador global del nivel de función renal, los médicos deberían estimar el nivel de filtrado glomerular con las ecuaciones predefinidas que toman en cuenta la concentración de creatinina sérica o algunas o todas las siguientes variables: edad, sexo, raza, y talla corporal. Las ecuaciones del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y de Cockcroft-Gault proveen estimaciones útiles de la tasa de filtrado glomerular en el adulto. Tales ecuaciones son: $C_{Cr}(\text{mil}/\text{min}) = (140 - \text{edad} \times \text{peso}) / (72 \times S_{Cr})$ y multiplicar por 0.85 en caso de ser mujer (Ecuación de Cockcroft-Gault); y, $GFR (\text{mil}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.210 \text{ si es afroamericano})$, ecuación de MDRD.^{5,20}

De acuerdo a los valores obtenidos en la tasa de filtrado glomerular se ha estratificado a la enfermedad renal crónica en 5 estadios, que la NKF ha publicado, y los cuales son independientes de los estados de clasificación de la nefropatía diabética referidos anteriormente por los hallazgos histopatológicos, de proteinuria, filtrado glomerular y clínicos. Esta clasificación ha sido útil para determinar algunas intervenciones e inicio de tratamiento específicos. Se refiere en la siguiente tabla.

Estados de la Enfermedad Renal Crónica (NKF)

Estado	Descripción	Filtrado glomerular ml/min/1.73m ²	Detección, evaluación y manejo
I	Daño renal con FG normal o aumentado	>90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de condiciones coexistentes. Enlentecer la progresión. Reducción de riesgos de enfermedad cardiovascular.
II	Daño renal con disminución leve del FG	60-89	Estimación de la progresión

III	Disminución moderada en el FG	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones
IV	Disminución severa en el FG	15-29	Referencia al nefrólogo y consideración para terapia de reemplazo renal.
V	Insuficiencia Renal	<15	Reemplazo renal (si la uremia está presente)

FG Filtrado Glomerular.

La estimación de la tasa de filtrado glomerular parece proveer ventajas sobre la medida de la creatinina sola en la evaluación clínica de la función renal. Sin embargo, la apropiada interpretación del filtrado glomerular estimado requiere atención a sus limitaciones²⁰.

Una reducción persistente en el filtrado glomerular a menos de 60ml/min/1.73m² es definido como enfermedad renal crónica^{5,16}. Sin embargo, en este rango, la interpretación del filtrado glomerular estimado depende del contexto clínico. Pacientes con marcadores de daño renal, tales como proteinuria o anomalías en los estudios de imagen o en la biopsia renal, tienen enfermedad renal crónica aún si el filtrado glomerular estimado es de 60ml/min/1.73m² o mayor. Pacientes sin marcadores de daño renal quienes tienen filtrado glomerular estimado de 60ml/min/1.73m² o mayor, improbablemente tienen enfermedad renal crónica. La decisión clínica en estos casos dependerá de otras características de los pacientes, tales como la presencia o ausencia de factores de riesgo para la enfermedad o sus complicaciones, en este caso, la presencia de diabetes mellitus; lo que hará prudente monitorizar más frecuentemente la tasa de filtrado glomerular, ajustar la dosis de medicaciones que son excretados por vía renal y evitar medicamentos tóxicos para el riñón.

La relación recíproca entre el filtrado glomerular y los niveles de creatinina sérica, hacen difícil al clínico apreciar el nivel y tasa de cambio del filtrado glomerular por simple monitoreo de la creatinina sérica. Por ejemplo: en un hombre blanco de 50 años de edad, un incremento en la creatinina sérica de un valor inicial de 1mg/dl a uno final de 2mg/dl, refleja una disminución del filtrado glomerular a 46ml/min/1.73m²; pero un incremento mayor en el nivel de la creatinina sérica desde 2mg/dl a 3mg/dl refleja una fuerte disminución del filtrado glomerular a un valor de 14ml/min/1.73m².

La disminución de la función renal se asocia con muchas complicaciones, tales como hipertensión, anemia, enfermedad ósea, malnutrición, y disminución de la calidad de vida¹⁶. Estas complicaciones pueden ser tratadas efectivamente, y especialmente si se detectan tempranamente^{21,22}. De acuerdo a esto, las pruebas de las complicaciones sobre la enfermedad renal crónica se podrán iniciar en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 de la NKF.

Por otro lado, las complicaciones relacionadas a la enfermedad renal crónica, y el riesgo de insuficiencia renal severa es más alta en pacientes con estados 4 o 5 de la enfermedad^{23,24,25}. La referencia con retraso al nefrólogo antes del inicio de la diálisis es asociado con incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad^{26,27}. Así, es importante referir a cualquier paciente con una tasa de filtrado glomerular estimada menor de 30ml/min/1.73m² al nefrólogo para manejo conjunto.

MATERIALES Y METODOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento actual no hay información sobre la uniformidad del abordaje de los pacientes diabéticos con nefropatía en los servicios de Medicina Interna en el Hospital General de México, que incluiría el monitoreo adecuado de la tasa de filtrado glomerular, la determinación de proteinuria en orina de 24 hrs., el manejo farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II en caso de proteinuria y, la referencia adecuada al nefrólogo. El presente protocolo de estudio, pretende evaluar el abordaje de los pacientes con nefropatía diabética captados y protocolizados por los servicios de Medicina Interna y que posteriormente son enviados al servicio de nefrología.

JUSTIFICACION

La Nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal en estado terminal e insuficiencia renal a nivel mundial, cuya incidencia está en aumento concomitantemente con el incremento de pacientes con diabetes mellitus (sobre todo tipo 2). Los pobres resultados en la intervención terapéutica y los altos costos de su tratamiento con mal pronóstico de vida de los pacientes una vez iniciado el tratamiento sustitutivo de la función renal, hacen importante y necesaria su monitorización en todos los pacientes diabéticos. Sin embargo como se ha mencionado ya, la falta de unificación de criterios de detección, manejo y referencia adecuada de pacientes, hacen necesario llevar a cabo un estudio de la realización oportuna de determinación del grado de proteinuria y del filtrado glomerular (depuración de creatinina en orina de 24 hrs.) en cada paciente diabético antes de ser referido al servicio de nefrología. Lo anterior con la finalidad de dar tratamiento oportuno de acuerdo al Estado de nefropatía diabética encontrado, de las complicaciones propias de la patología, así como plantear oportunamente un tratamiento sustitutivo de la función renal adecuado.

OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Conocer el abordaje diagnóstico y de tratamiento de pacientes con nefropatía diabética en los servicios de medicina interna, que fueron referidos a la consulta externa de nefrología.

Objetivos secundarios:

Conocer la incidencia de nefrópatas diabéticos referidos a la consulta externa de primera vez del servicio de Nefrología, y los principales servicios de referencia.

Conocer el grado de daño renal de los pacientes referidos a la consulta externa de nefrología por los servicios de medicina interna.

Preguntas de investigación.

¿Se realiza la determinación del grado de proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 hrs. en los pacientes con nefropatía diabética, previo a su referencia al servicio de nefrología?

¿Se da manejo farmacológico para la macroproteinuria?

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y transversal. Se llevó a cabo con la revisión de expedientes de los pacientes registrados en las listas de consultas de primera vez del servicio de Nefrología, comprendiendo el periodo de Enero a Mayo del 2007. La selección de pacientes se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión indicados en el apartado correspondiente, llevando a cabo la revisión de expedientes en el Archivo Clínico de la Consulta Externa Unidad 401, y obteniendo al final de la misma, una muestra representativa de 100 pacientes.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisó una muestra representativa de pacientes que acuden a la consulta de primera vez del servicio de Nefrología del Hospital General de México O. D., incluyendo únicamente a los pacientes referidos por los servicios de Medicina Interna del mismo. Se revisaron los expedientes clínicos correspondientes, en búsqueda de las variables a medir de acuerdo con la encuesta elaborada y presente en el Apéndice. El tamaño de la muestra

fue de 100 pacientes referidos y vistos en la consulta externa de nefrología de Enero a Mayo del 2007.

CRITERIOS DE INCLUSION

Ser paciente con nefropatía diabética en la consulta de primera vez del servicio de nefrología.

Haber sido evaluado y referido por algún servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Ser mayor de 18 años de edad.

Tener expediente completo, coincidiendo primera nota de Nefrología con fecha de registro como consulta de primera vez.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Ser paciente con nefropatía diabética en consulta subsecuente de Nefrología.

Haber sido referido por algún servicio diferente de Medicina Interna, o de otra Institución.

Ser menor de 18 años.

Expediente clínico incompleto.

VARIABLES NOMINALES

La presencia de Depuración de Creatinina y de Proteinuria en Orina de 24 hrs.

Tratamiento presente con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) ó Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II).

VARIABLES ORDINALES

Grado de Nefropatía Diabética; Género, Tipo de Diabetes Mellitus.

VARIABLES DISCONTINUAS

Número de años de diagnóstico de Diabetes Mellitus.

VARIABLES CONTINUAS

Edad; Valor de Depuración de creatinina.

PROCEDIMIENTO

Se llevará a cabo la revisión de los listados de consulta externa de nefrología, identificando y extrayendo el número de expedientes de pacientes de primera vez catalogados con nefropatía diabética. Posterior a ello se realizará una revisión de dichos expedientes para obtener las variables referidas anteriormente. Una vez obtenidos los datos, se hará el análisis estadísticos de los mismos que dará pie a los resultados y conclusiones de este protocolo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Recolección de datos a través de la revisión de expedientes clínicos del 5 de Noviembre del año 2007 al 14 de Diciembre del 2007.

Análisis estadísticos y elaboración de resultados del 17 de Diciembre al 4 de Enero del año 2008.

Presentación de conclusiones y elaboración de informe final para corrección del 7 al 31 de Enero del 2008.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizaran las variables expuestas anteriormente, a través del método analítico, con el fin de determinar media y mediana. De acuerdo a los resultados lograremos definir los grados de nefropatía diabética en los que son referidos los pacientes por los servicios de medicina interna a la consulta de nefrología y el adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico. Además de identificar en cierta forma la incidencia de nefropatía diabética como causa de insuficiencia renal crónica, las edades promedio de la presencia de casos, la distribución por géneros, y el tipo de diabetes mellitus mayormente asociada, que estadísticamente se correlaciona con la incidencia de ésta última.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente protocolo, no implica mayores aspectos éticos que revisar. Esto, debido a que la realización del mismo no requiere la participación directa de los pacientes implicados en él. La confidencialidad de los datos obtenidos se mantendrá segura, y la evaluación se llevará a cabo con los datos obtenidos de los expedientes clínicos revisados. Se evaluará el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes de acuerdo a las variables predeterminadas para el estudio de pacientes con nefropatía diabética, y por lo tanto, no implicará la realización de procedimientos que impliquen costo adicional al paciente o a la institución, o que pongan en riesgo alguno la integridad física y emocional del mismo.

RELEVANCIA O EXPECTATIVA

El presente protocolo pretende servir como base para la elaboración de un documento de Tesis de postgrado, con el beneficio y el fin de dar información acerca del manejo y referencia adecuados de pacientes con nefropatía diabética por los servicios de medicina interna. Con ello, unificar criterios de manejo y referencia adecuados, para evitar mayores complicaciones asociadas a la insuficiencia renal crónica. Además, con la información recabada abrir nuevas ideas de líneas de investigación sobre el manejo de la nefropatía diabética, así como de la repercusión a largo plazo sobre el tratamiento de sustitución de la función renal y la expectativa de vida de dichos pacientes.

RECURSOS DISPONIBLES

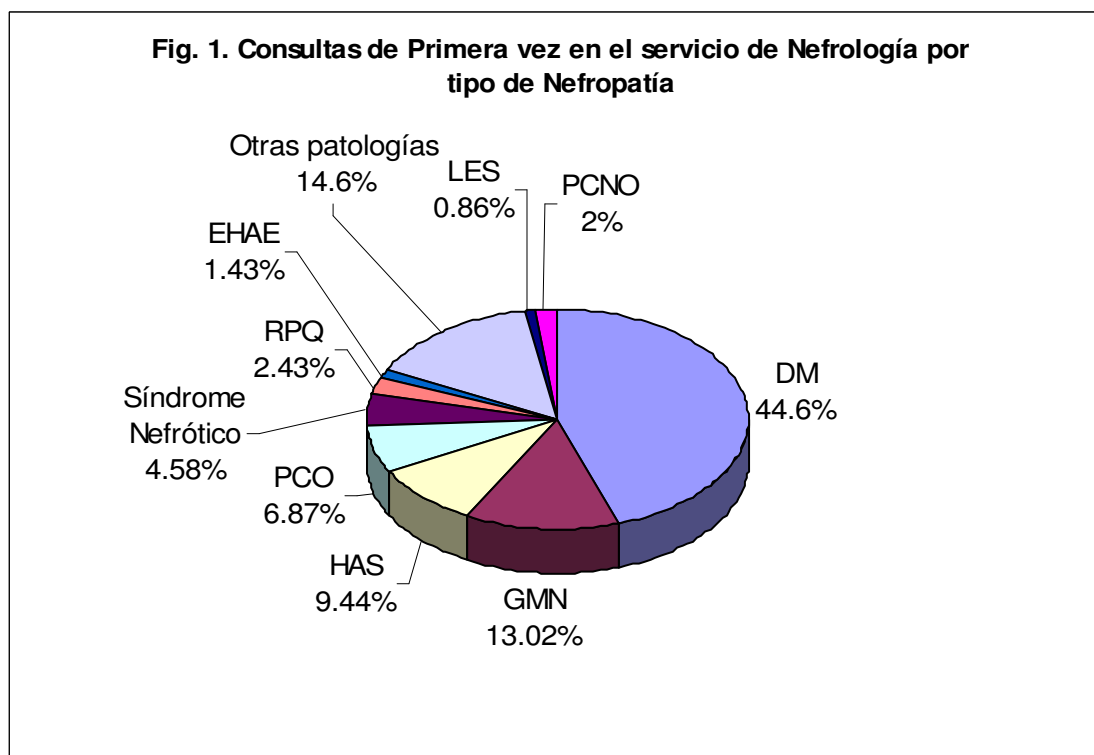
Se cuenta con el archivo clínico del Hospital General de México así como las listas de expedientes de los pacientes referidos a la consulta externa de nefrología, las cuales serán solicitadas en la consulta externa para la extracción de los números de expedientes requeridos. El investigador realizará dicha recolección y revisión de expedientes clínicos con ayuda del personal de archivo clínico.

RECURSOS A SOLICITAR

No se requiere de ningún material extra para llevar a cabo este protocolo, lo necesario en cuanto a papelería y material para la manufactura final serán provistos sobre la marcha por el mismo investigador.

RESULTADOS

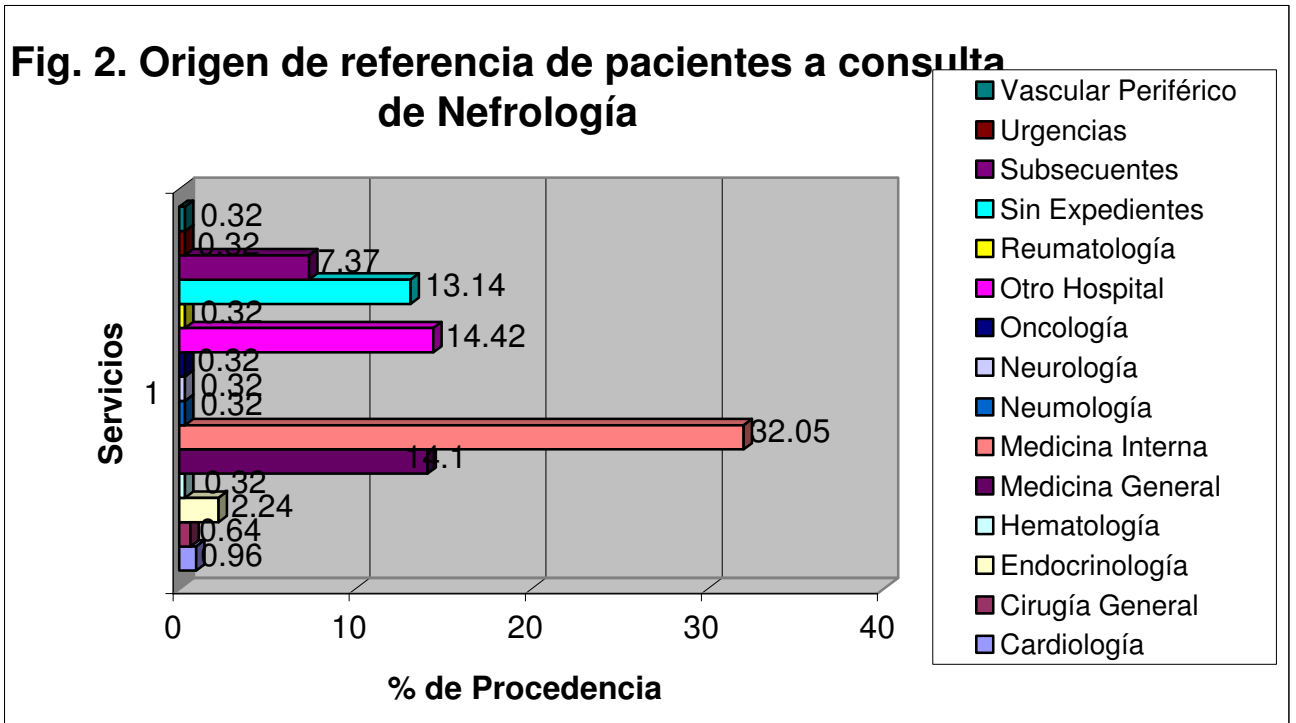
Se revisó una población de 699 pacientes quienes fueron registrados como consultas de primera vez en el servicio de Nefrología del 2 de Enero del 2007 al 31 de Mayo del 2007. De estas consultas, 312 (44.64%) fueron por nefropatía diabética, siguiendo en turno las clasificadas como glomerulonefritis (91 consultas, 13.02%) y posteriormente las neuropatías secundarias a Hipertensión arterial sistémica con 66 consultas registradas (9.44%). En un grupo aparte se reunieron nefropatías primarias, y otras etiologías menos frecuentes abarcando en total un 14.6% de las consultas ofrecidas (Fig. 1).



Enfermedad Hipertensiva Asociada al Embarazo, EHAE; Glomerulonefritis, GMN; Nefropatía por Hipertensión Arterial, HAS; Nefropatía Lúpica, LES; Pielonefritis crónica no obstructiva, PCNO; Pielonefritis Crónica Obstructiva, PCO; Riñón Poliquístico, RPQ.

Posteriormente se revisaron los 312 expedientes correspondientes a los pacientes clasificados con nefropatía diabética. De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo de éstos, una población de estudio de 100 pacientes (32.05%) referidos de la consulta externa de Medicina Interna, descartando 23 expedientes (7.37%) que fueron registrados como consultas de primera vez siendo pacientes subsecuentes en realidad. El resto de los expedientes fueron descartados por tener otro origen de referencia: otros hospitales (14.42%), consulta externa de medicina general (14.10%), externos

(generalmente acudiendo de su domicilio, o foráneos) con 38 expedientes (12.18%), y otros servicios (urgencias, cardiología, endocrinología, oncología, neumología, cirugía general, urología, hematología, neurología, reumatología y vascular periférico) con un 6.72% (Fig. 2). También se excluyeron 41 pacientes (13.14%) por no contarse con notas de nefrología o faltar expediente que revisar para determinar su origen.



De la población en estudio, el 56% fueron mujeres (Fig. 3), con una mediana de edad de 56 años, y predominando el grupo de edad comprendido entre los 51 a 60 años de edad con un 39% de la población (Fig. 4). En cuanto al tipo de Diabetes mellitus predominó el tipo 2, con un 96% (Fig. 5), y un tiempo de evolución de la enfermedad entre 16 y 20 años (25%) (Fig. 6), seguido del grupo con un tiempo de evolución entre los 6 a 10 años (20%). Evaluando el tipo de tratamiento obtuvimos un 77% con uso de hipoglucemiantes orales, seguido del 19% con insulina y un 4% que no tuvo terapia alguna (Fig. 7).

Fig.3. Distribución por Género de Población de estudio

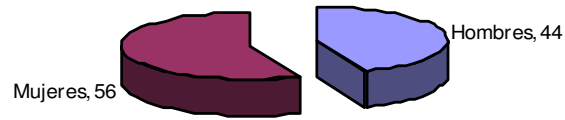


Fig. 4. Distribución en grupos de edades de Nefrópatas Diabéticos

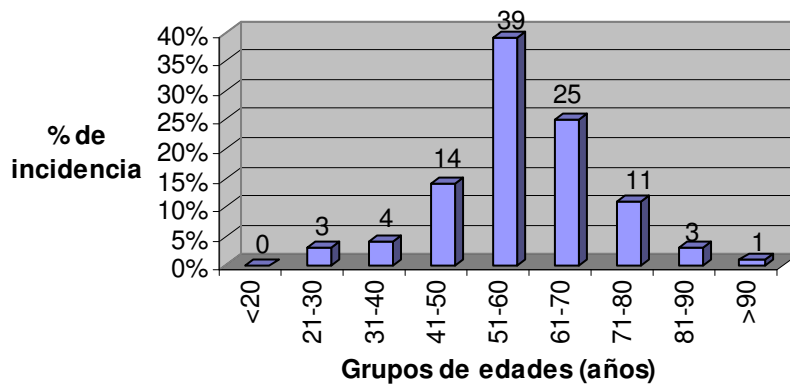


Fig. 5. Distribución por tipo de Diabetes

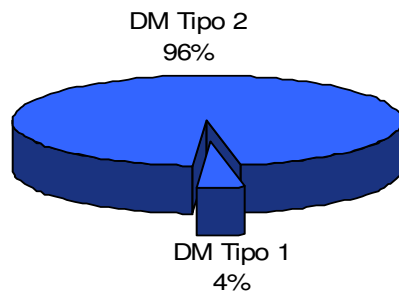


Fig. 6. Tiempo de evolución de DM al momento de referencia

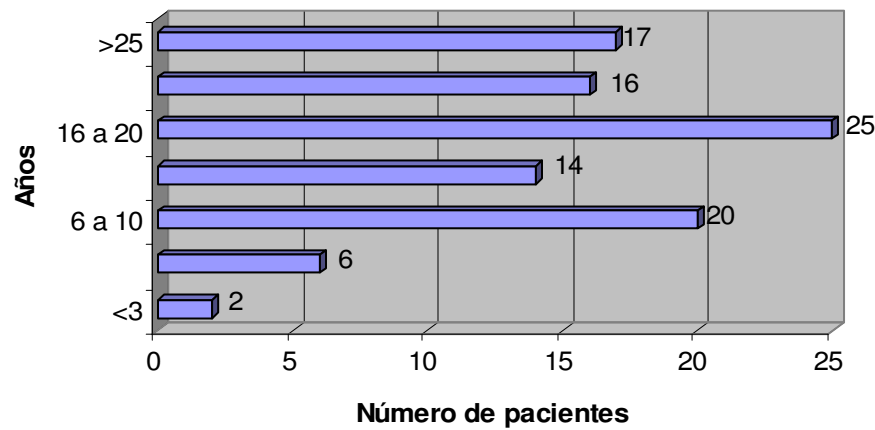
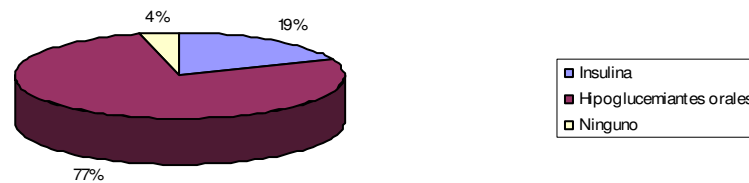
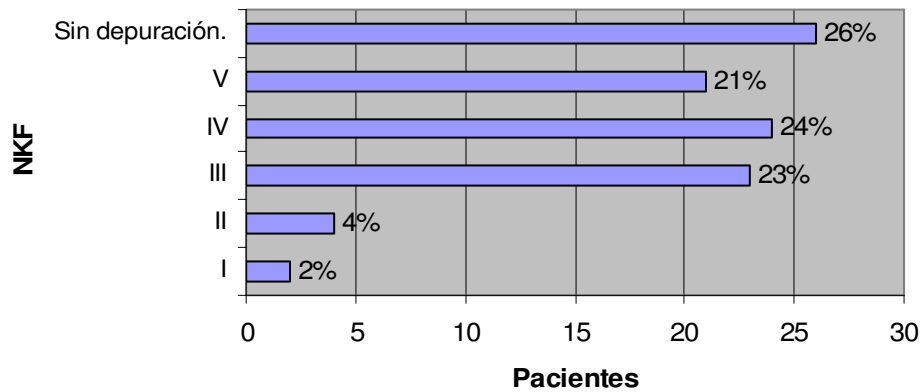


Fig. 7. Tratamiento recibido para Diabetes Mellitus



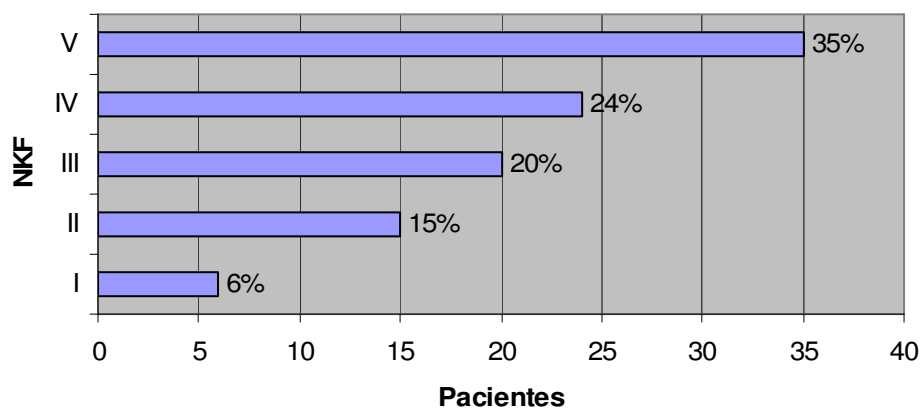
De los 100 pacientes revisados, el 26 % no contó con reporte de depuración de creatinina en orina de 24 hrs. y al 34% tampoco se le solicitó determinación de proteinuria en orina de 24 hrs. De acuerdo al reporte de depuración de creatinina realizada, el 24% de los pacientes fue clasificado como un estadio IV de Insuficiencia renal crónica, 23% en un estadio III y el 21% en un estadio V que implica requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal (Fig. 8). De acuerdo al cálculo de depuración de creatinina realizado por la fórmula de Cockcroft, estos datos variaron, correspondiendo un 35% al estadio V, un 24% al estadio IV y un 20% al estadio III (Fig. 9).

Fig. 8. Distribución de pacientes de acuerdo a la NKF, por depuración de creatinina en orina de 24 hrs.



NKF – National Kidney Foundation.

Fig. 9. Distribución de pacientes de acuerdo a la NKF, por fórmula de Crockcoft



NKF – National Kidney Foundation

De acuerdo a los reportes de proteinuria en orina de 24hrs. obtuvimos un 33% en rangos nefróticos ($\geq 3.5g$), 29% con macroalbuminuria o proteinuria evidente, y 3% con microalbuminuria (Fig. 10). De estos pacientes, dentro del grupo con proteinuria por debajo de rangos nefróticos (macroalbuminuria o proteinuria evidente), 17 estaban recibiendo IECA, 1 recibió ARA II, 7 otro tipo de antihipertensivos y 7 no recibieron tratamiento alguno. Dentro del grupo de proteinuria en rangos nefróticos, 18 pacientes estaban siendo

tratados con IECA, 3 con ARA II, 8 con otro tipo de antihipertensivos y 4 más sin tratamiento (Fig. 11).

Fig. 10. Grado de Proteinuria de nefrópatas diabéticas estudiados

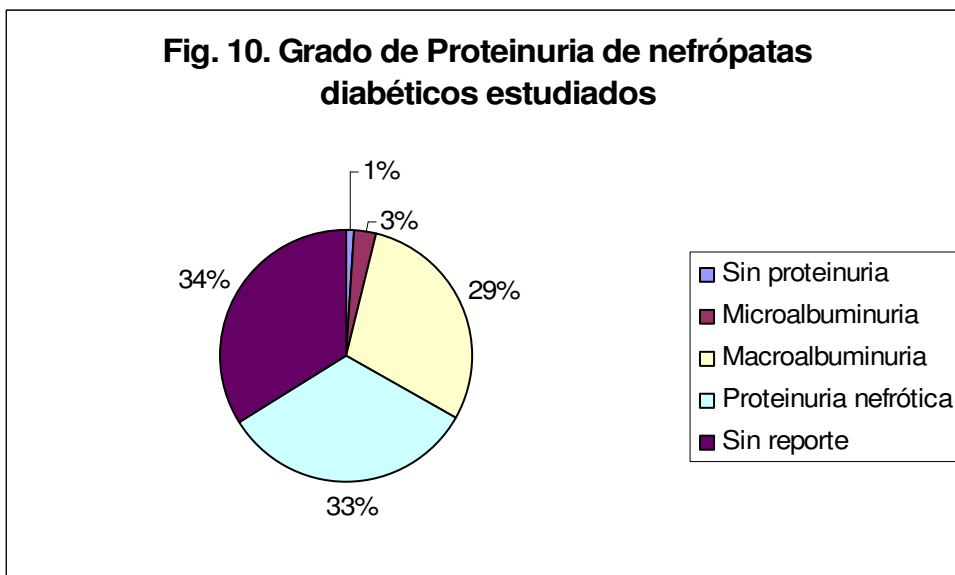
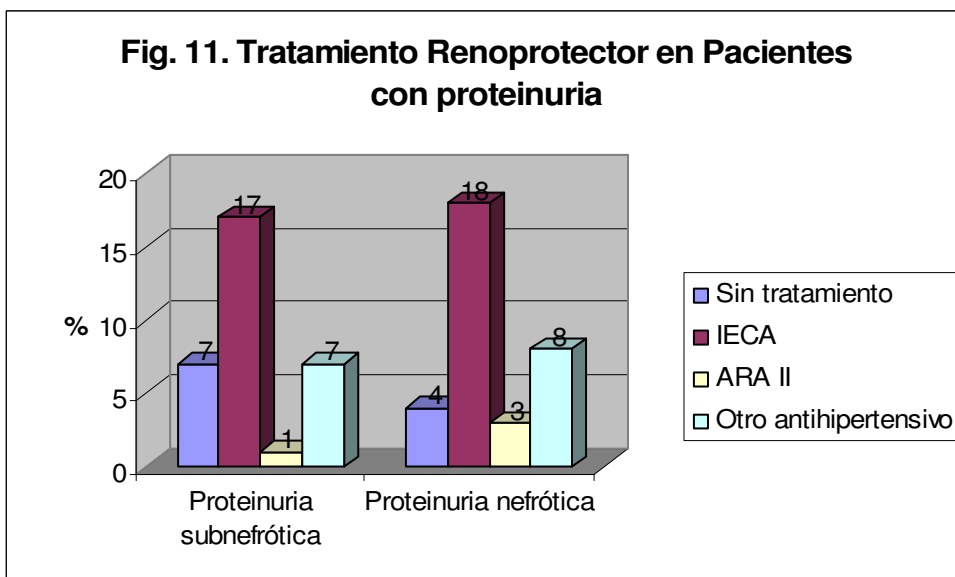


Fig. 11. Tratamiento Renoprotector en Pacientes con proteinuria



IECA, Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA II, Antagonista de Receptor de Angiotensina II

También revisamos la presencia de Hipertensión arterial y el tratamiento antihipertensivo independientemente de la presencia o no de proteinuria. El 15% de los pacientes se reportaron sin Hipertensión arterial, 27 pacientes fueron reportados con diagnóstico reciente (menor a un año), 24 con diagnóstico de uno a dos años, 22 con 3 a 9 años de diagnóstico, 5 con diagnóstico de 10 a 15 años, y 7 con diagnóstico mayor a 15

años. Un 46% se encontró recibiendo tratamiento con IECA, el 4% con ARAII, un 23% con otro tratamiento antihipertensivo (betabloqueador, calcio antagonista o diurético), y el 12% restante sin tratamiento alguno (Fig. 14).

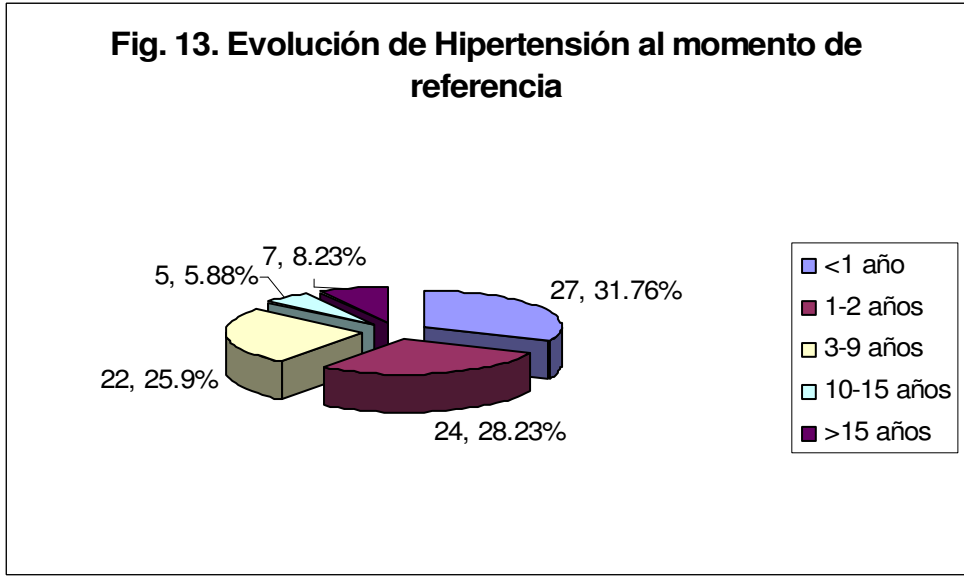
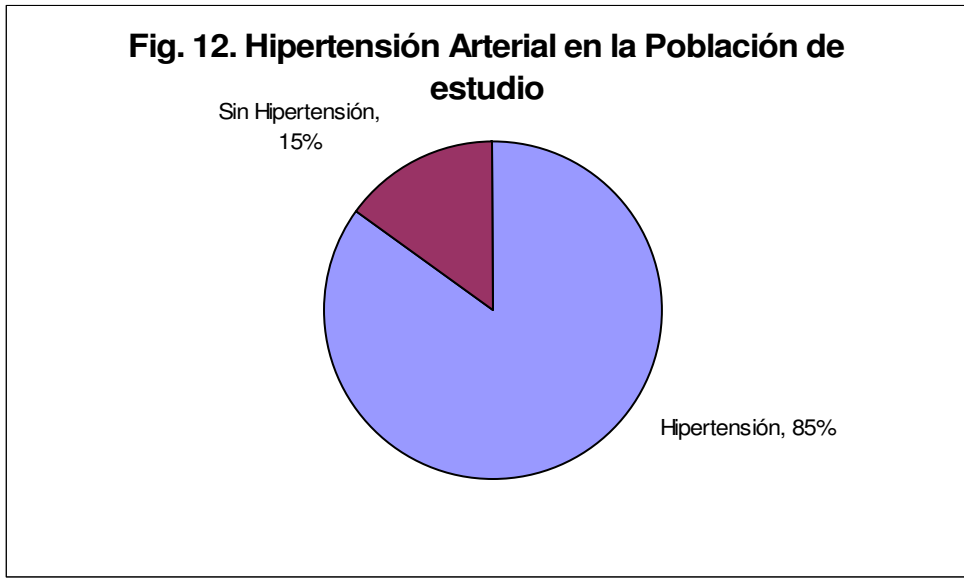
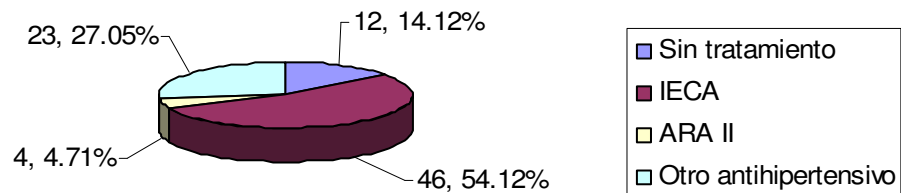


Fig. 14. Tratamiento Antihipertensivo al momento de referencia



IECA, Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA II, Antagonista de Receptor de Angiotensina II

DISCUSION.

Como ya hemos mencionado, la Nefropatía diabética ha llegado a ser la causa principal de enfermedad renal en estado terminal, constituyendo un problema de Salud Pública debido al impacto provocado por las implicaciones terapéuticas, sociales y económicas durante la evolución de la misma. El presente protocolo corrobora dicha incidencia después de obtener 312 pacientes (44.64%) con diagnóstico de nefropatía diabética enviados a la consulta externa de nefrología en los meses de enero a mayo del 2007, constituyéndose en la primera causa o etiología de las nefropatías vistas en dicho periodo; teniendo en segundo lugar a las glomerulopatías primarias y hasta el tercer lugar (9.44%) a la nefropatía por Hipertensión Arterial Sistémica, siendo ésta la segunda causa a nivel mundial.

A pesar de la alta afluencia de pacientes diabéticos con nefropatía, solo el 32.05% de éstos fue visto y enviado de la consulta externa de Medicina Interna, siendo la mayoría referido de otros hospitales o de la consulta externa de Medicina General, y el resto de otros servicios del interior del Hospital o capturados provenientes de su domicilio, por lo que el estudio de los mismos, valoración y manejo no podría considerarse el óptimo o adecuado.

En cuanto a la población de estudio, se podría considerar a la nefropatía diabética algo uniforme en cuanto a la incidencia por géneros, aunque se encuentre ligeramente más alta en el sexo femenino. Se reafirma a la Diabetes Mellitus tipo 2 como la causa

subyacente en la mayoría de los pacientes (96%), debido a su alta incidencia; con una evolución de la enfermedad en años, de mayor incidencia entre los 16 y los 20 años de edad (25%) seguido por el grupo entre los 6 y 10 años (20%) con mayor riesgo de presencia de complicaciones o manifestaciones crónicas de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes se encontraba en manejo con hipoglucemiantes orales (77%), probablemente por el tipo de diabetes mellitus predominante, no pudiendo evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico ni otras medidas no farmacológicas presentes, lo que también no es el tema principal de la presente revisión. Es de llamar la atención, la predominancia aún del uso de hipoglucemiantes orales, que pudiera reflejar algunos motivos escrupulosos aún para el uso de insulina en el paciente diabético; además de su uso aún en etapas de insuficiencia renal III y IV, y probablemente V de la NKF que conllevan el riesgo incrementado y de forma progresiva de hipoglucemia. Con respecto a esto, se encontró que el 74% de los pacientes tuvieron reporte de depuración de creatinina en orina de 24 hrs. restando aún un 26% sin dicha determinación, agregando a ello un 34% de pacientes sin reporte de proteinuria en orina de 24 hrs. Esto habla de la falta de unificación de criterios para la solicitud de los mismos, quedando aún un rezago considerable de pacientes no evaluados adecuadamente, antes de su referencia al servicio de nefrología, y con ello en caso necesario, de recibir tratamiento nefroprotector en dicho lapso de tiempo.

La clasificación de la NKF entonces, de los pacientes estudiados, fue una comparación entre los valores obtenidos por filtrado glomerular de 24 hrs. y la depuración calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault, teniendo de acuerdo a la primera una predominancia de estados III, IV y V con una incidencia de 23, 24 y 21% (68% en total), y de acuerdo a la depuración calculada una distribución del 20, 24 y 35% respectivamente. Cerca del 50% de los pacientes fue adecuadamente referido a la consulta externa de Nefrología, para control de co-morbilidades, tratamiento nefroprotector, tratamiento de complicaciones más frecuentes y medidas para evitar la rápida progresión a la insuficiencia renal crónica que requiriera de tratamiento sustitutivo de la función renal. Un número considerable (21 a 35%) fue enviado para manejo terapéutico, con inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal a su ingreso o en breve, de acuerdo a la depuración de creatinina en conjunción con signos y síntomas clínicos presentes de síndrome urémico.

En cuanto a los valores encontrados de proteinuria, se obtuvo una cantidad importante de estos pacientes, con valores de 33 y 29% de ellos con proteinuria en rangos nefróticos, y proteinuria evidente por debajo de estos valores respectivamente. Aún así, de los 29 pacientes con proteinuria evidente subnefrótica, solamente 18 estaban recibiendo tratamiento con IECA y ARA II (58.62 %, 3.45%), y de los 33 pacientes con proteinuria en rangos nefróticos 21 recibieron dicho tratamiento (54.54 y 9.09% respectivamente). No evaluamos otras medidas de tratamiento de proteinuria como cese de hábito tabáquico, restricción dietética de proteínas y manejo de dislipidemias.

En cuanto a la hipertensión arterial sistémica como factor agravante de la proteinuria, y consecuentemente del daño renal, el 85% de los pacientes se encontró con dicho diagnóstico, correspondiendo un 59.99% de estos (51 pacientes) a diagnóstico reciente (menor a 2 años) que pudiera sugerir su etiología como manifestación de nefropatía diabética manifiesta, y que correlaciona con la presencia de proteinuria en el 62% (en total) de los pacientes estudiados. Como medida preventiva de la progresión del daño renal, se ha considerado mantener un adecuado control de las cifras de tensión arterial, siendo de igual efectividad el uso de otros tratamientos antihipertensivos diferentes del llevado a cabo con IECA y ARAII, teniendo como ventaja estos últimos, sus efectos benéficos a nivel renal. Esto se ve reflejado en el manejo antihipertensivo del 85.88% de los pacientes con hipertensión arterial, contando entre ellos un 27.05% que fue manejado con otro tipo de tratamiento antihipertensivo diferente a los IECA y ARAII. La adecuada terapéutica para llegar a las cifras requeridas de tensión arterial no fue motivo de esta evaluación, ni las estrategias implantadas para llevarla a cabo.

Dado el contexto y los datos obtenidos, se ve reflejada la falta de unidad en cuanto a los criterios de estudio de pacientes diabéticos con nefropatía, y el manejo antihipertensivo y nefroprotector de acuerdo a los valores encontrados de proteinuria. Además, hay aún un rezago de pacientes referidos en estado V de la NKF que debiera disminuir, con un adecuado manejo y clasificación siendo enviado a consulta de nefrología en estadios más tempranos, con mejores expectativas de manejo, prevención de complicaciones y planificación de tratamiento sustitutivo de la función renal. Existen otros factores que pudieran intervenir también en dicha clasificación, como el apego del paciente al

tratamiento y su regularidad en la consulta de Medicina Interna, o por otro lado, su referencia a dicha consulta ya con enfermedad renal avanzada.

CONCLUSIONES

La nefropatía diabética sigue siendo la principal causa de enfermedad renal crónica en estado terminal.

La diabetes mellitus tipo 2 es la etiología más frecuente de la nefropatía diabética y refleja la incidencia predominante sobre la tipo 1.

La presencia de estados avanzados de nefropatía diabética va de la mano del tiempo evolutivo de la Diabetes Mellitus.

La toma de depuración de creatinina y de proteinuria en orina de 24 horas son necesarias para la adecuada clasificación de los pacientes con nefropatía diabética, siendo importante para la instalación de medidas preventivas, manejo farmacológico y no farmacológico, y decisión de referencia a los servicios de Nefrología.

El uso de acuerdo a las guías de manejo de pacientes con nefropatía diabética, de la depuración de creatinina y de proteinuria de 24 hrs., y el manejo adecuado de medidas preventivas, tratamiento de la proteinuria y de la hipertensión arterial en los servicios de Medicina Interna, podrían disminuir la cifra de pacientes en estado V de la NKF enviados a la consulta externa de Nefrología.

Se requiere de unificación de criterios en la solicitud de estudios de extensión y el manejo de pacientes con nefropatía diabética en los servicios de Medicina Interna, así como de referencia al servicio de Nefrología que disminuya el impacto de las implicaciones terapéuticas, sociales y económicas de la misma.

Se requieren otros estudios que evalúen el adecuado manejo de los pacientes diabéticos con nefropatía, y que vigilen el alcance de las metas terapéuticas que eviten la progresión de la nefropatía a enfermedad renal crónica en estado terminal.

Se tiene aún poco uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I y Antagonistas de receptores de angiotensina II en el manejo de pacientes con proteinuria, pero se requiere evaluar además el adecuado manejo de la Hipertensión arterial con otro

tipo de antihipertensivos con alcance de las metas sugeridas en la literatura consultada, además del empleo de las medidas no farmacológicas.

REFERENCIAS

1. O'Connor AS, Schelling JR, Diabetes and the Kidney, *Am J Kidney Dis*; 2005; Vol 46, N4: pp 766-773
2. Barnett, A MD, Prevention of Loss of Renal Function Over Time in Patients with Diabetic Nephropathy, *Am J Med* 2006; Vol 119 (5A), 40S-47S
3. Thorp ML, Diabetic Nephropathy: Common Questions, *American Family Physician*, 2005; 72,1:96-99
4. Excerpts from the United States Renal Data Systems 2002 annual report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (4 suppl 2):v-ix, S7-254
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al, National Kidney Foundation Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification, *Ann Intern Med*, 2003;139,2:137-147
6. US Renal Data System. *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004. NIH Publication No 26-5-2005
7. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, et al, Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 2004; 147-157
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al, The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462
9. Mogyorósi A, Ziyadeh FN, Diabetic Nephropathy, *Massry & Glasscock's Textbook of Nephrology*, Lippincott Williams & Wilkins, Fourth edition, 2001; Chapter 45: pp874-895
10. van Dijk C, Berl T, Pathogenesis of Diabetic Nephropathy, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2004;5:237-248
11. Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA, Diabetic nephropathy and retinopathy, *Med Clin N Am* 88 (2004) 1001-1036
12. Mogensen CE, Hansen KW, Osterby R, Damsgaard EM, Blood pressure elevation versus abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in Diabetes, *Diabetes Care* 1992;15:1192-204

13. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of rennin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med*, 2002;136:604-615
14. Obrador GT, Ruthazer R, Arona P, et al. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1793-800
15. Hsu CY, Chertow GM, Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, o disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:415-8
16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266
17. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:213-29
18. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, et al. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:1114-9
19. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al, Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999;56:2227-35
20. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate
21. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43,Suppl 1:S1-S290
22. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;42:Suppl 3:S1-S202
23. Go A, Chertow G, Fan D, et al, Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351:1296-305
24. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15
25. Coresh J, Astor B, Sarnak M, Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:73-81
26. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 2002;137:479-86.

27. Obrador GT, Pereira BJB. Early referral to the nephrologists and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;31:398-417