

# Manejo de la enfermedad renal crónica

Management of the chronic renal disease

Hurtado-Arístegui, Abdías<sup>1</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública debido al notable crecimiento de su incidencia y prevalencia<sup>(1-6)</sup>, así como por su elevada morbilidad y mortalidad<sup>(7-9)</sup>. El costo del tratamiento de la ERC es alto y se incrementa cuando el paciente requiere iniciar un tratamiento sustitutivo de la función renal por lo que es considerada como una enfermedad catastrófica<sup>(10-13)</sup>. Estos aspectos hacen necesario que los conceptos sobre el manejo de la ERC deben ser compartidos entre el especialista y el médico general.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Un comité de expertos K/DOQI<sup>(14)</sup>, ha propuesto que el diagnóstico de ERC debe ser establecido por la presencia de los siguientes criterios:

- Daño renal: anomalías histopatológicas o alteraciones en las pruebas de sangre u orina o en los estudios de imagen, por 3 meses o más, con o sin disminución de la filtración glomerular.
- ERC: filtración glomerular (FG) menor de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, por tres meses o más, con o sin daño renal.

Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular
• I	Daño renal con FG elevada o normal	> 90 mL/min
• II	Daño renal con disminución leve de FG	60-89 mL/min
• III	Disminución moderada de FG	30-59 mL/min
• IV	Disminución severa de FG	15-29 mL/min
• V	Insuficiencia renal	<15 mL/min (o diálisis)

Jefe del Servicio de Nefrología Carlos Monge Cassinelli, Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima; Profesor Principal de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

## ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Para estimar el nivel del filtrado glomerular se sugiere el uso de formulas que toman en cuenta la concentración de creatinina sérica (Cr) y otras variables como edad, sexo, raza, y peso<sup>(14)</sup>. Se recomienda las siguientes ecuaciones:

Cockcroft-Gault:

$$\text{depuración Cr (mL/min/1,73m}^2\text{)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ si es (mujer)} / 72 \times \text{Cr}$$

Modificación de la dieta en la enfermedad renal (*modification of diet in renal disease* o MDRD):

$$\text{Filtración glomerular (mL/min/1,73m}^2\text{)} =$$

$$186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si es de raza negra})$$

## FISIOPATOLOGÍA

Diversas enfermedades pueden afectar a los riñones, las mismas que pueden o no dejar un daño estructural. Una vez producido el daño, se observa una progresión de la enfermedad renal que habitualmente es constante, irreversible e independiente del insulto inicial. La teoría que mejor explica este comportamiento se denomina 'del glomérulo hiperfiltrante', la que sugiere que la pérdida de masa renal produce un incremento de la filtración glomerular en los glomérulos remanentes. Este cambio en la hemodinámica glomerular se considera una respuesta de adaptación para evitar la disminución de la tasa de filtración glomerular pero, por otro lado, ocasiona la pérdida progresiva de la función renal y la progresión de la enfermedad<sup>(15-16)</sup>.

Otros estudios muestran una mejor relación entre el deterioro de la función renal con el daño túbulo intersticial que con el daño glomerular<sup>(17-19)</sup>. Los mecanismos por los que el daño intersticial produce una disminución de la filtración glomerular son variados: incremento de la llegada de fluido a la mácula densa debido a la atrofia tubular (lo que disminuye la filtración glomerular), presencia de glomérulos sin túbulos, alteración del flujo sanguíneo (injurias por isquemia), la pro-

teinuria masiva, debido a que las macromoléculas filtradas dañan las células tubulares<sup>(20-21)</sup>.

Además de los factores antes mencionados hay nueva información que asocia la progresión de la ERC con: la presencia de células que infiltran el parénquima renal dañado, la producción de citoquinas inflamatorias, la angiotensina II que promueve la fibrogénesis renal directamente o por inducción del factor de crecimiento transformante beta (TGF)- $\beta$ <sup>(22-24)</sup>.

## ETIOLOGÍA

La ERC puede ser ocasionada por enfermedades que afectan directamente al riñón como las glomerulonefritis primarias, enfermedad poliquística, uropatía obstructiva o por enfermedades sistémicas de curso crónico como la diabetes mellitus e hipertensión arterial. La prevalencia de estas enfermedades está documentada en los registros de programas de diálisis de Latinoamérica y EE UU<sup>(25-26)</sup>, los que muestran como primera causa a la diabetes mellitus tipo 2 con una frecuencia de 33% a 37,9%, con un crecimiento continuo en los últimos años<sup>(27)</sup>. En segundo lugar, se ubica la hipertensión arterial (nefroesclerosis) con 24,6% a 32%; y, en tercer lugar, las glomerulonefritis primarias 9% a 16%. Existe un importante número de pacientes en quienes no se puede determinar la causa de la ERC, 3,9% a 1%.

## MANEJO

El despistaje de la ERC debe hacerse en poblaciones de riesgo como los diabéticos, hipertensos, obesos, dislipídicos, personas con antecedente familiar de nefropatía y consumidores de antiinflamatorios no esteroideos. En estos pacientes se deberá evaluar la presencia de marcadores de daño renal y controlar la enfermedad de fondo.

En pacientes con ERC establecida se procurará disminuir la velocidad de la progresión del daño renal, la que depende de la presencia y severidad de diversos factores como son: hipertensión arterial (el más estudiado y el de mayor impacto al ser modificado), proteinuria, sobrepeso, hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia y obesidad. El control de estos factores puede disminuir la velocidad de deterioro de la ERC.

### Hipertensión

La hipertensión arterial es uno de los factores de mayor importancia en la progresión de ERC. Los niveles mayores de presión arterial se asocian a mayor riesgo de daño renal<sup>(28-29)</sup>. Por otro lado, las elevaciones modestas de la presión se asocian a riesgo cardiovascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo<sup>(30)</sup>.

El control de la hipertensión constituye la base del manejo terapéutico de la ERC y es la medida de mayor impacto en la progresión de la enfermedad renal<sup>(31-33)</sup>. El objetivo es redu-

cir la presión arterial a niveles óptimos: menos de 130/80 mm Hg<sup>(34-35)</sup>, en presencia de hipertensión y proteinuria mayor de un gramo en 24 horas se sugiere tratar hasta conseguir cifras inferiores a 125/75 mm Hg<sup>(31)</sup>. Habitualmente se requerirán de dos o más drogas para alcanzar las metas sugeridas<sup>(32-33,36-38)</sup>; sin embargo, las drogas que no debe faltar en el manejo del paciente con ERC son aquellas que bloqueen el sistema renina-angiotensina, como: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II)<sup>(34-35,39-40)</sup>. A estas drogas se adicionarán diuréticos (de preferencia los de asa si la función renal es menor de 30 mL/min), calcio antagonistas o beta-bloqueadores con la finalidad de alcanzar la presión arterial deseada.

### Proteinuria

Los pacientes con proteinuria tienen mayor riesgo de desarrollar ERC. Existe una relación entre el grado de proteinuria y la velocidad del deterioro renal<sup>(41,42)</sup>, también se ha demostrado que la microalbuminuria predice la aparición de daño renal en población con y sin diabetes<sup>(43-45)</sup> y es un marcador independiente de riesgo cardiovascular<sup>(46,47)</sup>. La proteinuria induciría la progresión del daño renal, a través de efectos inflamatorios y profibróticos a nivel tubulointerstial.<sup>(19,48)</sup>

La mayor reducción de la proteinuria se asocia a una mejor preservación de la función renal<sup>(49-51)</sup>. El tratamiento de la proteinuria debe basarse en el uso de IECA o ARA II, debido a que estas drogas disminuyen la proteinuria por diversos mecanismos<sup>(37,38,52,53)</sup>. Algunos autores sugieren el uso combinado de IECA y ARA II para lograr una inhibición más completa del sistema renina-angiotensina<sup>(54,55)</sup>, controlar el fenómeno de escape de los IECA –que se caracteriza por el retorno a valores normales de angiotensina y aldosterona luego de un tiempo de uso<sup>(56)</sup>–, y mantener la inhibición de la degradación de bradiquinina mediada por los IECA.

### Obesidad

En pacientes obesos con proteinuria habitualmente se encuentra glomerulosclerosis focal y segmentaria, y la mitad de estos pacientes desarrollan ERC<sup>(57-58)</sup>. Por otro lado, los pacientes con incremento del índice de masa corporal o con diagnóstico de síndrome metabólico tienen mayor riesgo de desarrollar ERC<sup>(59-62)</sup>. La indicación de bajar de peso debe estar incluida en las recomendaciones de prevención de ERC<sup>(63)</sup>.

### Lípidos

La ERC se acompaña de trastornos en los lípidos, en particular con niveles bajos de HDL y elevados de triglicéridos. Estas anormalidades contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular y a la progresión de la ERC, a través de injuria glomerular e interstial<sup>(64-65)</sup>. El tratamiento de la dislipidemia,

en particular con estatinas, puede disminuir la proteinuria y el deterioro de la función renal, aunque los resultados son modestos y controversiales<sup>(66)</sup>.

### Restricción de proteínas

El efecto de la restricción proteica en la progresión de la enfermedad renal permanece incierto pese a décadas de estudios clínicos<sup>(67-72)</sup> y metaanálisis<sup>(73-76)</sup>. Sin embargo, se recomienda restricción proteica de 0,6 a 0,8/kg de peso corporal para pacientes con ERC (estadios 3 a 5) con vigilancia del estado nutricional en forma periódica.

### Anemia

La anemia es una complicación común de la ERC y un poderoso predictor de complicaciones y muerte cardiovascular<sup>(77)</sup>. La corrección de la anemia se asocia a una mejoría en los desenlaces antes mencionados tanto en pacientes con ERC estadio 3-4<sup>(78,79)</sup> como en pacientes en diálisis<sup>(80,81)</sup> además de disminuir la progresión de la ERC<sup>(82,83)</sup>. Estudios no controlados en pacientes antes de entrar a diálisis demuestran resultados cardiovasculares favorables al corregir la anemia<sup>(84-86)</sup>, sin embargo, estudios controlados no han demostrado que la corrección de la anemia disminuya la masa ventricular<sup>(87-88)</sup>. El manejo debe iniciarse por descarte del déficit de hierro (saturación de transferrina < 20% y ferritina < 100 mg/L), en cuyo caso hay que iniciar hierro por vía parenteral debido a la pobre absorción por vía oral. Una vez que se ha repletado los depósitos de hierro puede usarse la eritropoyetina (EPO) recombinante humana. La dosis inicial es de 25 U/kg por vía subcutánea tres veces por semana, esta vía es aconsejada por su mejor biodisponibilidad, menor requerimiento y frecuencia de dosis y menos efectos colaterales. El objetivo es llevar la hemoglobina a valores entre 11 a 12 g/dL<sup>(89)</sup>. Las transfusiones no deben ser usadas debido a que disminuyen los niveles de EPO circulante, son de alto riesgo para transmitir infecciones, sensibilizan al paciente y pueden causar sobrecarga de hierro.

### Ácido úrico

La elevación del ácido úrico predice el desarrollo de ERC<sup>(90,91)</sup> y es un marcador de riesgo cardiovascular<sup>(92,93)</sup>. La disminución del ácido úrico con alopurinol previene la injuria renal en modelos animales<sup>(94,95)</sup> y en humanos<sup>(96)</sup>.

### Calcio-fósforo

Los pacientes con ERC desarrollan: disminución del calcio, elevación del fósforo, metabolismo alterado de la vitamina D<sub>3</sub>, incremento de la secreción basal de paratohormona (PTH). Estas alteraciones ocasionan lesiones esqueléticas (osteodistrofia), calcificaciones vasculares y anemia.

El tratamiento incluye: a) restricción del fósforo de la dieta y uso de agentes quelantes (carbonato de calcio, acetato de calcio, clorhidrato de sevelamer) para mantener el fósforo menor de 5,5 mg/dL; b) uso de suplemento de calcio en la dieta para mantener el calcio mayor de 8,5 mg/dL; c) uso de

calcitriol en casos de hipocalcemia o de PTH dos a tres veces por encima de lo normal.

Las alteraciones en el metabolismo calcio fósforo están muy estudiadas como factores de progresión de ERC<sup>(97)</sup>. Los efectos benéficos de la restricción de fosfato se han demostrado en ratas sin poder establecer si el beneficio está relacionado a cambios en la hemodinámica renal, disminución de la calcificación vascular o por otras vías<sup>(98-100)</sup>.

### Referencia de los pacientes con ERC

Considerando la elevada prevalencia de ERC y los costos elevados del tratamiento, la temprana identificación de estos pacientes permitirá un tratamiento que pueda disminuir la progresión de la enfermedad, mejorar la morbimortalidad y disminuir los costos de tratamiento<sup>(101-102)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con ERC que ingresan a diálisis tienen menor mortalidad temprana y tardía si es que estos pacientes fueron referidos al nefrólogo 4 a 6 meses antes del ingreso a diálisis<sup>(103-107)</sup>. Por tanto, se sugiere una derivación temprana de estos pacientes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83.
2. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis.* 2006;3:A57.
3. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004;141:95-101.
4. Lameire N, Jager K, van Biesen W, et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int Suppl.* 2005;99:S30-8.
5. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005;365:331-40.
6. Cusumano A. Latin American Registry of Dialysis and Transplantation: The Latin American Dialysis and Transplantation Registry (RLDT) annual report 2004. *Ethn Dis.* 2006;16(Suppl 2):S2-10.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
8. Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. *Am J Med Sci.* 2006;331:150-3.
9. Gullion CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH. Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:212-20.
10. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 11):8-12.
11. Pons R, Torregrosa E, Hernandez-Jaras J, Garcia H, et al. Estimation of the cost in the pharmacologic treatment of chronic renal failure. *Nefrologia.* 2006;26:358-64.
12. Joyce AT, Iacoviello JM, Nag S, Sajjan S. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2829-35.
13. Wyszewianski L. Families with catastrophic health care expenditures. *Health Serv Res.* 1986;21:617-34.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:Suppl 1:S1-S266.
15. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982;307:652-659.
16. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm

- shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996;49:1774.
17. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol.* 1970;1:631-641.
  18. Mackensen-Haen S, Bader R, Grund KE, Bohle A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of proximal tubules and impairment of glomerular filtration rate. *Clin Nephrol.* 1981;15:167-171.
  19. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: Final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med.* 2004;43:9-17.
  20. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: Key event in renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:31-37.
  21. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. C6 mediates chronic progression of tubulointerstitial damage in rats with remnant kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:928-936.
  22. Okada H, Kalluri R. Cellular and molecular pathways that lead to progression and regression of renal fibrogenesis. *Curr Mol Med.* 2005;5:467-74.
  23. Jaber BL, Madias NE. Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? *Am J Med.* 2005;118:1323-30.
  24. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Angiotensin II and progressive renal insufficiency. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4:403-7.
  25. Cusumano AM. Latin American Registry of Dialysis and Renal Transplantation. The Latin American Dialysis and Renal Transplantation Registry Annual Report 2002. *Kidney Int Suppl.* 2005;97:S46-52.
  26. Prevalence of reported ESRD. [http://www.usrds.org/2006/ref/B\\_prevalence\\_06.pdf](http://www.usrds.org/2006/ref/B_prevalence_06.pdf), acceso el 14 de diciembre 2006.
  27. Vora JP, Ibrahim HA, Bakris GL. Responding to the challenge of diabetic nephropathy: the historic evolution of detection, prevention and management. *J Hum Hypertens.* 2000;14:667-85.
  28. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334:13-8.
  29. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension.* 2003;41:1341-5.
  30. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:923-8.
  31. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754-62.
  32. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. For the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661.
  33. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(Suppl 1):S1-S290.
  34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
  35. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
  36. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(suppl 2):B54-B64.
  37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
  38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.
  39. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA.* 2002;288:2421-2431.
  40. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244-52.
  41. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:765-775.
  42. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med.* 1998;339:1448-1456.
  43. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310:356-60.
  44. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl.* 2004;92:S18-21.
  45. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003;42:617-22.
  46. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898-903.
  47. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901-6.
  48. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:277-81.
  49. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003;63:2254-2261.
  50. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65:2309-2320.
  51. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:1131-1140.
  52. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996(11); 334: 939-945.
  53. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244-252.
  54. Nakao, N, Yoshimura, A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003 361: 117-124.
  55. Jacobsen, P, Andersen, S, Rossing, K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1874-1880.
  56. Ihara M, Urata H, Kinoshita A, et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension.* 1999;33:1399-405.
  57. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med.* 1986;146:1105-1109.
  58. Praga M, Hernandez E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1790-8.
  59. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 871-80.
  60. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1453-9.
  61. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006;3;144:21-8.
  62. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease (More than a fat chance?). *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2773-2774.
  63. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1480-1486.
  64. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:F262-72.
  65. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl.* 2005;99:S87-93.
  66. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2006-16.
  67. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1994;330:877-884.
  68. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the MDRD Study. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2616-2626.
  69. Ihle B, Becker G, Whitworth J, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1989;321:1773-1777.
  70. Maschio G, Oldrizzi L, et al. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.* 1982;22:371-376.
  71. Rosman J, Ter Wee P, Meijer S, et al. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet.* 1984;2:1291-1296.

72. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al. Northern Italian Cooperative Study Group. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet*. 1991;337:1299-1304.
73. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:954-961.
74. Fouque D, Laville M, Boissel J, Wang RP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1986-1992.
75. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:627-632.
76. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2):CD001892
77. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1803-1810.
78. Collins AJ. Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:Suppl 2:ii2-ii6.
79. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light PD. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:348-355.
80. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:610-619.
81. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63:1908-1914.
82. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephron*. 1997;77:176-185.
83. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:307-312.
84. Portolés J, Torralbo A, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:541-548.
85. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:250-256.
86. Valderrábano F. Improvement and prevention of left ventricular hypertrophy in predialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:78A-78A.
87. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:148-156.
88. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:799-811.
89. IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines/doqi/pdoc.html#an>, acceso el 4 de enero 2007.
90. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:642-650.
91. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2888-2897.
92. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim SG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:225-234.
93. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41:1183-1190.
94. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67:237-247.
95. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol*. 2003;23:2-7.
96. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:51-9.
97. Ritz E, Gross ML, Dikow R. Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2005;99:S66-70.
98. Ibbels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med*. 1978;298:122-126.
99. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med*. 1993;122:16-26.
100. Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int*. (2004 Suppl 90):S13-17.
101. Eknoyan G, Levey AS, Levin NW, et al. The national epidemic of chronic kidney disease: What we know and what we can do. *Postgrad Med*. 2001;110:23-29.
102. Nissenson AR, Pereira BJG, Collins AJ, et al. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:1177-1183.
103. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1281-6.
104. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:310-8.
105. Winkelmayer WC, Owen WF Jr, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:486-92.
106. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1808-14.
107. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int*. 2005;67:1038-46.

Correspondencia a: Abdías Hurtado, E-mail: