

Recomendaciones transdisciplinarias para el manejo del paciente con Enfermedad Renal Diabética

Elaboradas en forma conjunta por la Sociedad Argentina de Diabetes y la Sociedad Argentina de Nefrología

Asesora: Alicia Elbert

Coordinadora del Comité de Nefropatía SAD: Florencia Aranguren.

Secretario: Guillermo De Marziani

Coordinadora del Comité de Metabolismo de la SAN: Luciana González Paganti

Mail de contacto floraranguren@yahoo.com.ar

Resumen en español:

El manejo adecuado de la Enfermedad Renal Diabética ha demostrado mejorar la evolución de esta frecuente patología que afecta aproximadamente al 40% de las personas con diabetes en el mundo y en la Argentina. Las medidas que han demostrado mejorar la evolución de la enfermedad son el diagnóstico temprano, el adecuado alcance de las metas (de peso, de presión arterial, de glucemia, de lípidos), la alimentación, la actividad física y la indicación de algunos grupos farmacológicos como los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, los inhibidores del cotransporte SGLT2, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, y los agonistas del receptor de GLP1. Además, ciertas medidas como el control del calcio, del fósforo y de la anemia han logrado mejorar los resultados renales, así como el correcto manejo de sustancias nefrotóxicas en esta población de pacientes. Por eso hemos incluido estos temas en esta actualización que tiene como propósito evaluar cuales de estas medidas presentan aval científico para recomendarlas

Resumen en inglés:

The appropriate management of Diabetic Kidney Disease has been shown to improve the evolution of this common pathology that affects approximately 40% of people with diabetes in the world and in Argentina. The appropriate that have been shown to improve the evolution of the disease are the early diagnosis, the adequate achievement of goals (weight, blood pressure, blood glucose, lipid), the diet, the physical activity and the indication of some pharmacological groups: such as renin angiotensin aldosterone system inhibitors, SGLT2 cotransport inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, and GLP1 receptor agonists. Furthermore, certain strategies such as the control of calcium, phosphorus and anemia improve renal outcomes, as well as the correct management of nephrotoxic substances in this patient population. That

is why we have included these topics in this update, which aims to evaluate which of these have scientific measures to recommend them.

Palabras clave: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; bloqueador del receptor de angiotensina II; nefropatía; diálisis; agonista del receptor de GLP-1; objetivos glucémicos; guía; HbA1c; hemodiálisis; KDIGO; estilo de vida; sistema renina-angiotensina; inhibidor de SGLT2; finerenona

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Diabética presenta una prevalencia de alrededor del 40% según algunas series de Argentina y del mundo, y si bien en los últimos años se han aprobado nuevos enfoques y tratamientos para enlentecer su progresión continúa siendo la principal causa de ingreso a diálisis. Por eso consideramos prioritario conocer los nuevos avances y trabajar en forma transdisciplinaria para lograr los objetivos centrados en el paciente. Con este espíritu nos hemos reunido profesionales de la Sociedad Argentina de Diabetes y de la Sociedad Argentina de Nefrología para debatir y confeccionar estas recomendaciones basadas en la evidencia científica tras realizar una búsqueda sistemática de las publicaciones de los últimos 5 años, seleccionando las más relevantes. Luego de distribuir los temas entre los autores realizamos una jornada en noviembre del 2023 donde cada mesa de trabajo expuso sus conclusiones, las cuales fueron debatidas entre los aproximadamente 30 expertos presentes hasta arribar a las conclusiones de cada mesa de trabajo que quedaron plasmadas en este documento a modo de capítulos.

Capítulo 1. Diagnóstico de Diabetes y de Enfermedad Renal

Barada C, Dain A, González J.P, Gómez Martín C, Robaina Sindín J.

Diagnóstico de diabetes en diferentes estadios de Enfermedad Renal Crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define por la presencia de alteraciones en la estructura y/o en la función renal, por un período mayor de tres meses y con implicancias para la salud^{1 2}.

La categoría del Filtrado Glomerular (FG) se establece en cinco estadios (E1 a E5) y el E3 se subdivide en E3a y E3b, según la tasa del FG (TFG) esté entre 59 a 45 o entre 44 a 30 mL/min/1,73 m², respectivamente.

Además, se deberá categorizar la albuminuria para cualquier grado de FG. Para simplificar la evaluación y el pronóstico, se propusieron tres categorías de albuminuria: A1, A2 o A3, según resulte: A1 < 30, A2 30-300 o A3 > 300 mg/g; las equivalencias en mg/mmol son A1 < 3, A2 3-30 y A3 > 30, y en albuminuria en orina de 24 horas son A1 < 30, A2 30-300 y A3 > 300 mg/24 horas (Figura 1).

La clasificación adecuada de la ERC debe considerar la causa, las categorías de la TFG (E1-E5) y en ausencia de otros marcadores de daño renal, la excreción urinaria de albúmina en forma persistente (A1-A2-A3).

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una complicación microvascular que se presenta en aproximadamente entre el 20-40% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), con variabilidad geográfica, etaria y étnica. El aumento de su prevalencia se relaciona con la creciente epidemia de DM representando la principal causa de ERC e insuficiencia renal en la mayoría de los países, incluyendo Argentina.

¿Cómo hacer screening de la diabetes mellitus en la enfermedad renal? ¿en todos los estadios es igual?

Se debe pesquisar la DM en todos los pacientes con algún grado de enfermedad renal (ER), pero especialmente en los siguientes grupos de riesgo:

- Adultos mayores de 35 años
- Pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Antecedentes familiares de DM en primer grado
- Pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV)
- Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (FRCV): Hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo
- Ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticos americanos)
- Pacientes con enfermedades autoinmunes (celiaquía, hipotiroidismo, etc.)
- DM inducido por fármacos: corticoides, inhibidores de la calcineurina, antiretrovirales, antipsicóticos, etc.
- DM post trasplante de órganos (DMPT)
- Antecedentes de DM gestacional
- Antecedentes de prediabetes
- Síndrome de ovario poliquístico u otros indicadores de insulinoresistencia (acantosis nigricans, acrocordones)
- Pacientes sintomáticos: astenia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, etc.
- Infecciones urinarias recurrentes
- Cambios cognitivos, estado confusional, demencia, deterioro funcional y depresión.
- Cociente Triglicéridos/HDL Colesterol ≥ 3.0 en adultos, como marcador de insulinoresistencia ³.

Métodos de detección y criterios diagnósticos:

Los métodos de detección de la DM, serán los mismos que para los pacientes sin ERC⁴.

- Glucemia en ayunas
- Glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO). En personas en hemodiálisis, la glucemia 2 horas poscarga fue más sensible para diagnosticar DM, que la glucemia en ayunas.⁴
- Glucemia al azar con síntomas de DM
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- No se recomienda la medición de Insulinemia por su alta variabilidad ni el HOMA, ya que requeriría por lo menos el promedio de tres determinaciones.

- Para realizar el diagnóstico DMPT la glucemia capilar aleatoria vespertina ≥ 200 mg/dL es más sensible que la glucemia en ayunas. No se recomienda el uso de HbA1c en los primeros 6 a 12 meses del trasplante.⁶

Criterios diagnósticos⁴. (Tabla 1)

Variables que interfieren en la determinación de la HbA1c.

Es importante reconocer que la HbA1c es una medida indirecta de los niveles promedio de glucosa en sangre y se debe tener en cuenta otros factores que pueden afectar la glicación de la hemoglobina independientemente de la glucemia, como ferropenia, la hemodiálisis, el embarazo, el tratamiento del VIH, terapia con eritropoyetina, pérdida de sangre reciente o transfusión, edad, etnicidad, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, etc. (Tabla 2)^{7 8}.

Su determinación tiene baja confiabilidad en estadios avanzados E4-E5, por lo que es necesario evaluar, antes de indicar su realización, algunas de las variables que interfieren en su determinación (ver tabla 2). La precisión y exactitud declinan en estas etapas, especialmente en la diálisis. Por lo antedicho, se recomienda no utilizar la HbA1c como criterio diagnóstico en E4-E5.

¿Cómo hacer detección de la enfermedad renal en la diabetes mellitus?

En personas con DM el tamizaje de ERC debería comenzar al momento del diagnóstico en DM2 y en el caso de DM1 luego de los 5 años del comienzo de la enfermedad. En este último grupo de personas, es importante considerar grupos clínicos de alta vulnerabilidad, por ejemplo, adolescentes, mal control metabólico con otras complicaciones microvasculares, alta variabilidad glucémica, entre otros. En estos es conveniente el testeo antes de los 5 años⁹.

Métodos de pesquisa

Los métodos de pesquisa de ER en la DM, consisten en la valoración de la TFG y la determinación de la albuminuria, en ausencia de otros marcadores de daño renal.¹⁰

La TFG puede ser estimado (TFGe) por fórmulas matemáticas a partir del valor de la creatinina plasmática con método estandarizado especialmente en pacientes con filtrados por debajo de 60 ml/min/1.73m² ya que el "clearance de creatinina medido" sobrestima su valor a medida que progresa la ERC.

Actualmente se recomienda la fórmula CKD-EPI 2021, que es más precisa que la MDRD, tanto para el valor antes mencionada como para filtrado >60 ml/min/1,73 m² y en mujeres.^{1 10}

Deben tenerse en cuenta las limitaciones del cálculo de FGe por CKD-EPI en enfermedades neuromusculares, caquexia, anorexia nerviosa, desnutrición, obesidad, pacientes sometidos a cirugía bariátrica entre otras situaciones clínicas.¹¹

La importancia de medir la albuminuria está dado por ser un marcador precoz de lesión renal, así como pronóstico de la progresión ERC; también es un predictor de ECV y de mortalidad CV. Si no es tratada adecuadamente, predice en el 80% de los pacientes el desarrollo de ERC en el transcurso de los siguientes 20 años⁵.

La National Kidney Foundation (NKF) recomienda el uso de la relación albuminuria/creatininuria (RAC) en una muestra aislada de orina (primera

micción de la mañana - chorro medio), lo que disminuye errores en la recolección y disminuye la variabilidad. Se considera positiva una excreción urinaria de albúmina, definida como RAC ≥ 30 mg/g, en 2 de 3 muestras tomadas durante un período de 3 a 6 meses¹².

Debe remarcar que valores de RAC mayores a 5 mg/g, usualmente considerados "normales", según algunos trabajos, ya marcarían un aumento del riesgo CV¹³.

Al momento de realizar la recolección de orina se deben tener en cuenta factores que pueden afectar los resultados, como son la descompensación metabólica, la infección urinaria, la HTA descompensada, la insuficiencia cardíaca (IC) congestiva descompensada, la fiebre, el ejercicio físico intenso (no realizar ejercicio el día previo a la recolección), la ingesta aumentada de proteínas, la contaminación con flujo vaginal o sangre, la drogas que alteran la hemodinamia renal (AINE, IECA, ARAII, etc)⁴.

¿Qué complicaciones o comorbilidades debemos pesquisar y con qué frecuencia, en los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica?

En la Tabla 3 describimos las complicaciones/comorbilidades más frecuentes o habituales asociadas a la ERC y la DM, los métodos para realizar su pesquisa y tratamiento a tiempo, y su frecuencia de realización.

1. ECV: es la complicación más frecuentemente asociada a ERC en personas con DM, siendo a su vez la principal causa de mortalidad. Las entidades más relevantes son: patología isquémica trombotica (angina estable e inestable, IAM, ACV, etc), IC, arritmias y muerte súbita. Hay una relación estrecha entre la TFG y la albuminuria, con la mortalidad CV. Pacientes con FG < 60 ml/min/1,73m² (especialmente aquellos < 45 ml/min) y/o con albuminuria ≥ 30 mg/g, tienen alto riesgo CV.^{14 17}
2. Microvasculopatías: retinopatía diabética (RP), polineuropatía diabética sensitivo-motora (PND).¹⁵
3. Pie diabético: debido a su doble origen vascular y neuropático. Es fundamental la evaluación del pie de manera rutinaria. En caso de infección o lesiones, requiere el seguimiento estrecho de un equipo multidisciplinario.¹⁸
4. Depresión, ansiedad y trastornos neurocognitivos.¹⁵⁻¹⁷
5. Deterioro del estado nutricional, sarcopenia y caquexia.^{15 17}
6. Osteoporosis y riesgo de fracturas.
7. Enfermedad hepática no alcohólica (EHNA).^{15 18}
8. Otras patologías renales asociadas: hiperuricemia y litiasis renal, infecciones urinarias, etc.

La frecuencia del seguimiento y los parámetros específicos de la ER pueden variar según edad, duración de la DM, control glucémico y comorbilidades. Además, es importante individualizar el cuidado de cada paciente. La detección temprana de las complicaciones y comorbilidades, junto con un manejo médico adecuado y un estilo de vida saludable, son pilares claves en la atención integral de personas con DM y ER para prevenir complicaciones graves y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía:

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 3: S1-S150.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(suppl 2):S1-S266.
3. Chauhan A, Singhal A, Goyal P. TG/HDL Ratio: A marker for insulin resistance and atherosclerosis in prediabetics or not? *J Family Med Prim Care.* 2021 Oct;10(10):3700-3705
4. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes* 2023; 41(1):4-31
5. Elbert A, Schreier L, Galli C, et al: Prevalence of impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes in hemodialyzed patients when applying new diagnostic criteria. *J Ren Nutr* 2006;16: 300–303.
6. Torres Ramírez A, Rodríguez Rodríguez AE, Porrini E. Diabetes tras el Trasplante Renal. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/298>. Última actualización: junio 2023.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S15–S33
8. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S17–S38
9. Sridhar VS, Limonte CP, Groop PH, Heerspink HJL, Pratley RE, Rossing P, Skyler JS, Cherney DZI. Chronic kidney disease in type 1 diabetes: translation of novel type 2 diabetes therapeutics to individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024 Jan;67(1):3-18. doi: 10.1007/s00125-023-06015-1. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37801140.
10. Tuttle K, Bakris G, Bilous RW, et al; Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 1 October 2014; 37 (10): 2864–2883.
11. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, Mariat C, Eriksen BO, Palsson R, Rule AD, van Londen M, White C, Schaeffner E. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J.* 2021 Feb 22;14(8):1861-1870
12. Stevens P, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3:S1–S150
13. Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Sampietro G, Capitoni E, Gaspari F, Rubis N, Ene-Iordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Investigators. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1717-24.)
14. Birkeland KI, Bodegard J. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-1618.

15. Hussain S, Chowdhury TA. The Impact of Comorbidities on the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):231-242.
16. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Jan;38(1):180-200.
17. Forbes, A., & Gallagher, H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clinical Medicine*, 2020 Mar;20(2), 128-132
18. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Sep;18(9):525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7. Epub 2022 Jun 6.

KDIGO 2012 Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²) Categorías, descripción y rangos			ALBUMINURIA (mg/g)☉ Categoría, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente aumentada	Moderadamente elevada	Severamente elevada
			> 30	30 – 300	≥ 300
E1	Normal o elevado	90-104			
E2	Ligeramente disminuido	60-74			
E3 a	Ligera o moderadamente disminuido	45-59			
E3 b	Moderado o gravemente disminuido	30-44			
E4	Gravemente disminuido	15-29			
E5	Falla renal	< 15			

Figura 1 : Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, progresión y riesgo cardiovascular. Blanco riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existe otros marcadores definitorios alterados clínicos o estructurales; gris claro: riesgo moderado; gris oscuro: riesgo alto; negro: riesgo muy alto.☉La albuminuria se expresa como índice albuminuria/creatininuria. Adaptado Kidney Int 2013; 3:1:1-150

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES			
VARIABLE	NORMOGLUCEMIA	PREDIABETES	DIABETES
GLUCEMIA EN AYUNAS	<100mg/dl	100-125mg/dl	≥126mg/dl
GLUCEMIA 2 horas post PTOG	<140mg/dl	140-199mg/dl	≥200mg/dl
GLUCEMIA AL AZAR + síntomas *			≥ 200mg/dl
HbA1c	<5,7%	5,7-6,4%	≥6,5%

*síntomas: poliuria, polidipsia y/o pérdida de peso

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de pruebas anormales de la misma muestra o en dos muestras de pruebas separadas.

Adaptado de American Diabetes Association, Clin Diabetes 2023;41(1):4-31

Variables que interfieren en la determinación de HbA1c	
VALORES SUBESTIMADOS	VALORES SUPRAESTIMADOS
Hemorragias y pérdidas recientes de sangre Algunos tipos de anemia. Hemólisis Hemoglobinopatías Terapia con eritropoyetina*, hierro, vitamina B12, vitamina E, vitamina C Transfusiones Disminución de la vida media de eritrocitos* Esplenomegalia Hipertrigliceridemia Antiretrovirales	Carbamilación de la HbA1c* Acidosis urémica* Deficiencia de hierro*, vitamina B12 Alcoholismo, opiáceos Incremento vida media de los eritrocitos Esplenectomía Hiperbilirrubinemia
*Variables a considerar en E4-E5 de ERC	

Tabla 2: Variables que interfieren en la confiabilidad de los resultados de la HbA1c.

Patología asociada	Método de Pesquisa	Frecuencia Sugerida
Enfermedad cardiovascular	Electrocardiograma, ecocardiograma, PEG. Control de PA y lípidos	Anual o según riesgo cardiovascular
Retinopatía Diabética	Examen de fondo de ojo.	Anual o más frecuente si fuera necesario.
Neuropatía Diabética	Examen de sensibilidad táctil y vibratoria. ROT. Examen clínico del pie.	Anual o más frecuente si fuera necesario.
Pie Diabético	Examen clínico de los pies, detección de pulsos arteriales. Ecodoppler o Doppler arterial de MMII	Anual o más frecuente si fuera necesario.
Depresión y Ansiedad	Evaluación de síntomas psicológicos, cuestionarios de depresión y ansiedad, estudios neurocognitivos.	En cada visita de seguimiento. Opcional VNC >65 años/adulto mayor frágil
Hiperuricemia y Gota	Niveles de ácido úrico en sangre. Ecografía renal.	Regularmente, especialmente en enfermedad renal avanzada (cada 3 o 6 meses)
Osteoporosis	DMO/Metabolismo óseo-mineral/RX columna dorsal y lumbar	Periódicamente según filtrado glomerular, especialmente en mujeres posmenopáusicas (DMO cada 2 años), hasta estadio 3b se evalúa como población general.

Enfermedad Hepática no Alcohólica	Pruebas de función hepática, ecografía abdominal	En pacientes con factores de riesgo, como obesidad o dislipidemia, ECV. FIB-4. Elastografía (si corresponde)
Alteración nutricional: obesidad/desnutrición	Examen clínico y antropométrico, bioimpedancia*, fuerza prensora*	En cada visita de seguimiento
Anemia y ferropenia	Hemograma, saturación de transferrina	E3 anual, E4-5 cada 6 meses. Enfermedad renal estadio 3-5 con anemia cada 3 meses

Tabla 3: Comorbilidades, métodos de detección y frecuencia

PEG: prueba de esfuerzo graduado; PA: presión arterial; ROT; reflejos osteotendinosos; RX: radiografía; MMII: miembros inferiores; VNC: valoración neurocognitiva; DMO: densidad mineral ósea; Estadio 3b: enfermedad renal crónica con filtrado glomerular entre 30-44ml/min/1.73m²; ECV: enfermedad cardiovascular; FIB-4: índice para valorar fibrosis hepática; E3: enfermedad renal crónica estadio 3; E4-5: enfermedad renal crónica estadio 4 y 5.

***bioimpedancia y fuerza presora según disponibilidad**

Capítulo 2. Control metabólico en diferentes estadios de ERC

Alejandra Cicchitti, Bárbara Arinovich, Elisa Morales, Inés Argerich.

1. ¿Cómo controlar la glucemia en los pacientes con ER?

En población con Diabetes Mellitus (DM) y Enfermedad Renal Crónica (ERC), el control glucémico puede estar sujeto a condiciones que dificultan su cumplimiento, considerando que en etapas avanzadas de la ERC experimentan frecuentemente una mayor “variabilidad glucémica” (VG).

La evaluación metabólica medida por HbA1c^{1,2} se altera por condiciones asociadas con ERC.

Ver Tabla 2. Capítulo 1 (Variables que interfieren en la determinación de la HbA1c)

La evidencia sugiere que la Albumina Glicada (AG) sería un marcador glucémico y factor pronóstico superior a fructosamina y HbA1c en poblaciones en estadio (E) 4-5 de ERC o en tratamiento de hemodiálisis (HD) no habiendo datos suficientes respecto a la utilidad de estos parámetros en estadios iniciales de ERC y en diálisis peritoneal (DP). Ante alteraciones del metabolismo de la albúmina (ejemplo: proteinuria en rango nefrótico) los resultados deben interpretarse con cautela³.

Debido a las limitaciones mencionadas se sigue utilizando la HbA1c como referente de control glucémico, siempre considerando dichas limitaciones.

El automonitoreo capilar (AMG) se asocia a lecturas erróneas por presencia de hipoxia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia o aumento de la bilirrubina⁴. No permite detectar presencia de hipoglucemias asintomáticas o nocturnas y no provee información dinámica de las variaciones de niveles de glucemia.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) en la ERC, nos permite obtener nuevas métricas: tiempo en rango (TIR), tiempo en hiperglucemia (TAR), en hipoglucemia (TBR), variabilidad glucémica (VG) y el indicador de gestión de glucosa (IMG), que son de utilidad en estos pacientes con ERC, para quienes la confiabilidad de la HbA1c es baja. El IMG es un valor aproximado de HbA1c calculado a partir del nivel promedio de glucosa del MCG de los últimos 14 días⁵. Algunos de estos sistemas requieren calibración capilar. Hay factores que interfieren con las mediciones como anemia, hipoxia o administración de oxígeno, altos niveles de ácido úrico y utilización de altas dosis de aspirina, paracetamol, o ácido ascórbico.

Las guías de recomendaciones en DM y ERC (KDIGO2022)⁶ promueven el uso combinado de HbA1c con MCG, como base fundamental para el manejo de los pacientes con DM y ERC. (recomendación 1C)

KDIGO 2022 sugiere el uso de la HbA1c con las siguientes consideraciones:

Frecuencia de medición de HbA1c (Adaptado de ⁷) Ver tabla 1

El IMG derivado del MCG, una medida de glucosa en sangre promedio que se calcula a partir de MCG y es expresado en unidades de HbA1c (%), puede

usarse cuando la HbA1c no concuerda con los datos de AMG, sin embargo, se deben esperar más estudios para confirmar su beneficio clínico, por ser estos pacientes excluidos de la mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad.

Usar solo la HbA1c como factor de buen o mal control metabólico para los pacientes con DM, no refleja la VG ni las hipoglucemias, características que afectan la calidad de vida de los pacientes con DM y ERC. Sin embargo, no hay una clara ventaja en el uso de MCG o AMG en pacientes con ERC en tratamiento con antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemia⁵. Deben individualizarse los objetivos pre y postprandiales, basado en el conocimiento del paciente, y el régimen de tratamiento, sobre todo si incluye insulina.

2- ¿A qué debemos llamar adecuado control metabólico?

La evidencia respecto a cuál es el nivel óptimo del control glucémico en los diferentes E de ERC no es contundente. La elección de un objetivo glucémico adecuado (control intensivo o control moderado) debe individualizarse según las comorbilidades y el estado funcional del paciente, equilibrando el beneficio potencial de un mejor control glucémico, con los riesgos de hipoglucemia, la presencia de enfermedades cardiovasculares, la esperanza de vida y el aumento de peso.⁸

KDIGO⁶ recomienda un objetivo individualizado de HbA1c 6,5 % a <8,0 % para pacientes con DM y ERC. Los objetivos glucémicos deben ser flexibles y adaptados a las características de cada paciente y sus condiciones de vida (figura 1)

ADA⁹ recomienda un objetivo inicial de HbA1c <7% para reducir las complicaciones microvasculares en pacientes con DM (1y2) sin riesgo de hipoglucemia y metas más altas (<8%) para pacientes con esperanza de vida limitada, en quienes los riesgos pueden superar los beneficios.

Para alcanzar un valor de HbA1c ≤ 7 %, se requiere una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL y una glucosa postprandial < 180 mg/dL.

Las recomendaciones del Consenso Internacional de Tiempo en Rango¹⁰, incorpora los conceptos de TIR tiempo diario en objetivo deseado (70-180 mg/dl), TBR niveles de glucosa menores de 70 mg/dl, y TAR cuando superan los 180 mg/dl. La población con ERC se considera grupo de pacientes de alto riesgo para la toma de decisiones.

Objetivos en MCG (Ver Figura 2)

Pacientes con FG < 60 ml/min son más propensos a sufrir hipoglucemias, motivado por falla en gluconeogénesis renal, mayor vida media de fármacos (insulina, sulfonilureas), malnutrición, alteración de hormonas de contra regulación,¹ lo que se asocia a aumento de mortalidad (> riesgo arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y muerte súbita) Varios estudios demuestran mayor morbilidad y mortalidad asociado a hipoglucemia

Estudios de morbilidad y mortalidad por hipoglucemia (Ver tabla 2)

3- ¿El control metabólico ha demostrado prevenir la aparición de ERD?

Existe evidencia indiscutible que indica que optimizar el control metabólico en DM permite reducir el riesgo de aparición o enlentecer la progresión de la ERC (nivel evidencia A)

El estudio UKPDS¹² en DM2, con 20 años de seguimiento (1977-1997) y el UKPDS 64 (5097 pacientes), demostró que tener DM2 incrementaba el riesgo de terapia de reemplazo renal en 12 veces, así como la albuminuria persistente se asocia a riesgo de 8 a 10 veces de progresar a ERC y de 10 a 100 veces incremento de mortalidad.

El DCCT¹³, (1983-1993) demostró que la terapia intensiva (media HbA1c 7,2%) vs terapia convencional (media HbA1c 9,0%) redujo notablemente los riesgos nefropatía (52%), y estas reducciones fueron estadísticamente asociadas a la diferencia en los niveles medios de HbA1c. En el seguimiento (EDIC 1994) los niveles medios de HbA1c en la rama intensiva vs rama convencional convergieron (HbA1c 7.5% - 8%). Los efectos beneficiosos de terapia intensiva sobre las complicaciones microvasculares persistieron. Las diferencias en las complicaciones durante EDIC se atribuyeron a las diferencias en los niveles de HbA1c durante DCCT. Estas observaciones dan lugar al concepto de **memoria metabólica**¹⁴,

Hallazgos similares posteriores del UKPDS¹⁵ en el seguimiento a 44 años observó que el control intensivo de glucemia, tanto con insulina como con sulfonilureas determinaron una disminución del 26% en complicaciones microvasculares. Estos hallazgos refuerzan el planteo de detección y tratamiento intensivo de DM2 lo más tempranamente posible.

4- ¿Está medida ha demostrado tratar la albuminuria?

En una revisión sistemática de Cochrane¹⁶ incluyendo 11 estudios comparando objetivo de HbA1c <7% vs control estándar. HbA1c<7% reduce riesgo de aparición de albuminuria (cuatro estudios, 19 846 participantes): RR 0,82; IC del 95%: 0,71 a 0,93; I2 = 61%, evidencia moderada). Igualmente, el control estricto reduce riesgo de progresión de albuminuria (cinco estudios, 13 266 participantes): RR 0,59; IC del 95%: 0,38 a 0,93; I2 = 75%, evidencia moderada).

En DCCT/EDIC a 30 años en pacientes con DM1 con objetivo de HbA1c < 7%, el riesgo de desarrollar albuminuria se redujo en un 34% y un 56% respectivamente, después de 9 años de seguimiento.¹⁷ Tras una mediana de seguimiento de 22 años, el control glucémico intensivo se asoció a una reducción de riesgo del 50% de presentar TFGe por debajo de 60 ml/min/1.73m2.

5- ¿Esta medida ha demostrado tratar la caída del filtrado glomerular (TFG)?

En el estudio ADVANCE-ON¹⁸ de seguimiento de 9.9 años mostró que un control intensivo de la glucosa continúa protegiendo contra el desarrollo de ERCT (E5, trasplante renal o muerte renal) en pacientes con DM2. Los más beneficiados fueron aquellos con función renal preservada, efectos intermedios en E1-2 y efectos menores en E3 o mayor al inicio del estudio.

En el estudio de Atherosclerosis Risk in Communities¹⁹ que involucra a 1871 adultos con DM2 en su mayoría, seguidos durante 11 años, hubo una relación gradual entre niveles más altos de HbA1c e incidencia de ERC (definido como un TFGe < 60 mL/min) independiente de otros factores de riesgo, incluso en ausencia de albuminuria y retinopatía. Sin embargo, un aumento significativo del riesgo para el desarrollo de la ERC sólo fue evidente para los valores de HbA1c > 7%.

6-¿Esta medida previene o trata las complicaciones cardiovasculares?

La mortalidad cardiovascular aumenta sostenidamente a medida que disminuye la TFGe, a partir de niveles de TFGe de 75mL/min/1,73 m². Incluso la insuficiencia renal subclínica se asocia a un aumento significativo de MACE y de hospitalización por IC, los estudios muestran un aumento progresivo del riesgo de dichos eventos cuando RAC es superior a 10 mg/g ²⁰.

En el estudio ACCORD el control intensivo de la glucosa se asoció con mayores tasas de mortalidad CV y por todas las causas²¹. Un estudio de seguimiento de ACCORD ha sugerido que el exceso de mortalidad asociada al control intensivo fue predominante en pacientes con ERC (E 1-3). El riesgo de MACE fue 87% mayor en participantes con ERC en comparación con aquellos sin ERC (HR = 1,87, IC95%: 1,65-2.11) ²². La frecuencia de hipoglucemia grave se asoció a mayor mortalidad CV y a su vez, fue mayor en quienes tenían menor FG y/o mayor excreción de albúmina en orina. ²³

Conclusiones

Los pacientes con diabetes y ERC presentan gran variabilidad glucémica. Si bien las HbA1c presenta limitaciones, sigue siendo referente de control glucémico. El uso de AMG y MCG se recomienda en asociación a la HbA1c considerando las características clínicas y de tratamiento de cada paciente. Si bien las normas de tratamiento actual en diabetes jerarquizan el riesgo cardiovascular, no debemos olvidar el objetivo de buen control metabólico individualizado, según la situación clínica del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020 Oct 1;41(5):756–74.
- 2- Ian H. de Boer, Kamlesh Khunti, Tami Sadosky, Katherine R. Tuttle, Joshua J. Neumiller, Connie M. Rhee, Sylvia E. Rosas, Peter Rossing,

George Bakris; Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 1 December 2022; 45 (12): 3075–3090.

- 3- Rossing P. HbA1c and beyond, *Nephrol Dial Transpl*, 2023 Jan 23;38 (1), 34–40.
- 4- Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O. Interferences and Limitations in Blood Glucose Self-Testing: An Overview of the Current Knowledge. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Aug 22;10(5):1161-8.
- 5- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2275-2280.
- 6- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
- 7- Comendatore V, Curcio D, Facio ML, González A, Nacler E, Ortiz M et al. Herramientas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal diabética. En Alicia Elbert, editor. *Diabetes Mellitus y riñon : Enfoque transdisciplinario*. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal 2022. P 43-65.
- 8- Ling J, Ng JKCC, Lau ESH, Ma RCW, Kong APS, Luk AOY, Kwok JSS, Szeto CC, Chan JCN, Chow E. Continuous Glucose Monitoring Metrics in the Assessment of Glycemia in Moderate-to-Advanced CKD in Diabetes. *Kidney Int Rep*. 2022 Apr 6;7(6):1354-1363.
- 9- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1): S97-S110.
- 10- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603.
- 11- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Tuttle KR. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022 Jan 1;31(1):72-81.

- 12-Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):225-32.
- 13-Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):686-93.
- 14-Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care.* 2021 Sep 21;44(10):2216–24.
- 15-Holman RR (2022). Clinical outcomes at 44 years: do the legacy effects persist? [Webinar]. Session: S22 UKPDS 44-Year Follow-up Symposium. Hybrid 58th EASD Annual Meeting. Disponible en: www.easd.org/media-centre/#!/resources/ukpds-perspective-legacy-effects-and-44-year-follow-up-data
- 16-Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 8;6(6):CD010137.
- 17- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16.
- 18-Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):694-700.
- 19-Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med.* 2008 Dec 8;168(22):2440-7.
- 20-Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Jul 20;29(9):1352-1360.

21-Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

22-Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, Applegate WB, Puntakee Z, Yale JF, Cushman WC; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2015 Mar;87(3):649-59.

23- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7):575-591.

Población		HbA1c	Confiabilidad	MCG
1	Alcanza objetivo	2 veces al año	Alta	Ocasionalmente útil
2	NO alcanza objetivo o cambio en terapéutica	Trimestral		
3				
4		La frecuencia debe ser individualizada considerando las interferencias	Baja	Probablemente útil
5				
Diálisis				
Trasplante (luego de 1 año de estabilidad)		Realizar según estadio ERC		

Tabla 1 Frecuencia de medición de HbA1c (Adaptado de ⁷)

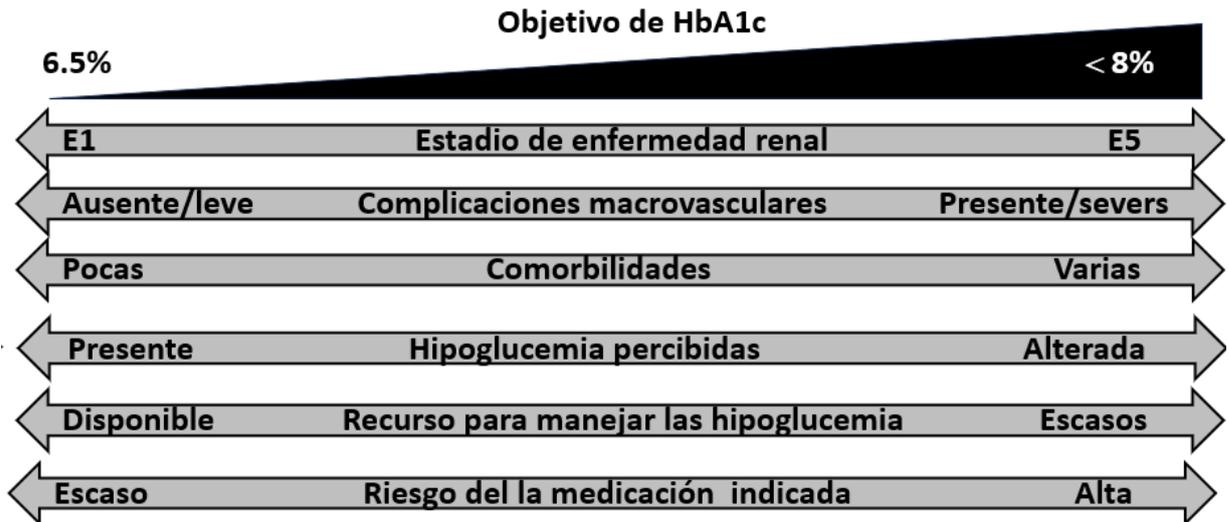


Figura 1: Factores para la toma de decisiones del objetivo de la HbA1c.
Adaptado de ⁶

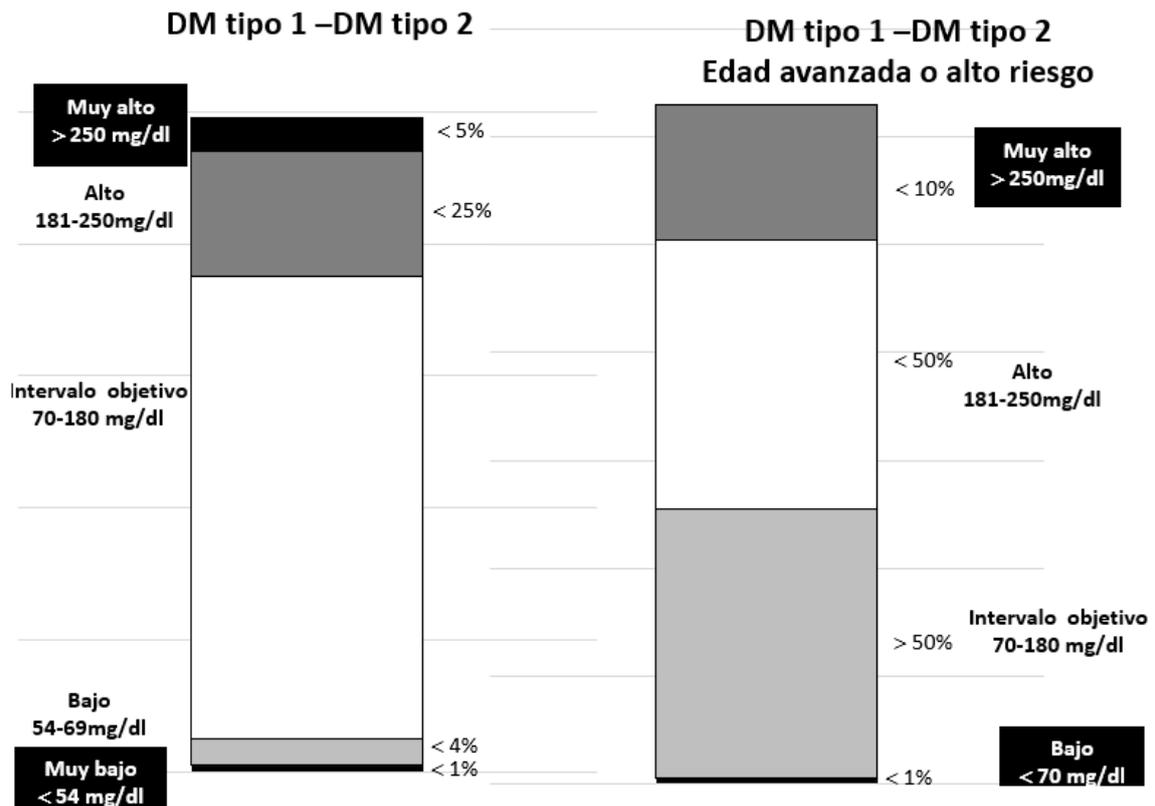


Figura 2. Objetivos con las métricas en MCG.

Autor (año)	Población estudiada (país)	Definición de hipoglucemia	Objetivos	Resultados
Rhee et al. (2018) *	30,156 Veteranos US con DM y ERC en transición a tratamiento sustitutivo (US)	Hipoglucemia relacionada a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo	Mortalidad por todas las causas en estadio de transición a tratamiento sustitutivo.	El aumento de frecuencia de hipoglucemias relacionadas a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo se asoció con > mortalidad al 1 año en estadio ERCT
Yu et al (2014) **	46.135 pacientes con ERC con y sin DM (Taiwan)	Hipoglucemia (coma hipoglucémico, hipoglucemia inespecífica y otras hipoglucemias)	Riesgo de Mortalidad global, complicaciones CV (ACV, enfermedad coronaria e Insuficiencia Cardíaca)	Hipoglucemia (independiente de DM o no) se asoció a: ↑ 1.62 riesgo ACV ↑ 1.25 riesgo enfermedad coronaria ↑ 1.49 riesgo Insuficiencia Cardíaca ↑ 2.53 riesgo de mortalidad Episodios recurrentes de hipoglucemia (>2 v) ↑ 33 v riesgo de mortalidad
Moen et al (2009) ***	243,222 pacientes con y sin DM + con y sin ERC (US)	Glucemia < 70 mg/dl. 3 grupos de hipoglucemia (<50mg/dl, 50-59 mg/dl, 60-69 mg/dl)	Mortalidad 1d post a medición de glucemia.	Todos los valores de hipoglucemia se asociaron a > mortalidad 1 día posterior al evento, más pronunciado en personas sin ERC

*Rhee CM, Kovesdy CP, You AS, Sim JJ, Soohoo M, Streja E, Molnar MZ, Amin AN, Abbott K, Nguyen DV, Kalantar-Zadeh K. Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018 Nov;72(5):701-710.

**Yu, T. M., Lin, C. L., Chang, S. N., Sung, F. C., & Kao, C. H. (2014). Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia. *Neurology*, 83(8), 686-694.

***Moen, M. F., Zhan, M., Hsu, V. D., Walker, L. D., Einhorn, L. M., Selliger, S. L., & Fink, J. C. (2009). Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(6), 1121-1127.

Tabla 2: Estudios de morbimortalidad por hipoglucemia.

Capítulo 3. Manejo de los lípidos en la ERC

Nardelli Natalia, Corral Pablo, Giménez Sergio, Lavalle Cobo Augusto, Nogueira Juan Patricio, Schreier Laura.

Perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus

La coexistencia de enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus (DM) actúan en forma sinérgica agravando las consecuencias renales y cardiovasculares (CV). La evaluación temprana del perfil lipídico permitirá establecer estrategias de tratamiento para disminuir la morbimortalidad por causas CV ateroscleróticas. El patrón lipídico característico de la ERC asociada a DM consiste, principalmente, en hipertrigliceridemia y disminución de los valores de colesterol-HDL (c-HDL). El incremento del nivel de triglicéridos es resultante de mecanismos fisiopatológicos que concurren en ambas patologías: sobreproducción hepática de VLDL, consecuencia de la insulinoresistencia y reducción de la lipólisis de sus triglicéridos por disminución de la actividad de la enzima lipoproteína-lipasa. La acumulación de los remanentes lipoproteicos constituye un significativo predictor de eventos CV^{1,2}. El cálculo del colesterol-no-HDL (colesterol-TOTAL – colesterol-HDL) es de gran utilidad, no tiene costo extra, no requiere ayuno y refleja el nivel circulante de las lipoproteínas que contienen Apolipoproteína B (apoB), así como la medida de apoB expresa el número de partículas aterogénicas^{3,4}. El colesterol-LDL (c-LDL) presenta niveles variables, aunque en etapas avanzadas de la ERC es frecuente su disminución, aun manteniendo una relación inversa con la mortalidad CV. Aunque el nivel de c-LDL no aumente, en el perfil de subclases predominan las partículas pequeñas y densas con mayor potencialidad oxidativa y aterogénica⁵. Dadas las anomalías estructurales de lipoproteínas en la ERC, se recomienda medir c-LDL por método directo y no calcularlo. La lipoproteína(a) -factor mayoritariamente genético de riesgo CV- aumenta en pacientes con ERC, especialmente en estadios terminales, como consecuencia de la alteración en su catabolismo renal, de manera aún no dilucidada⁶. Su medida es mandatoria para complementar el perfil lipídico y evaluar el riesgo CV. Ver Tabla 1

Metas lipídicas según estadio y riesgo cardiovascular

La ERC es una condición de relativa frecuencia (15% de la población mundial) que conlleva un riesgo CV elevado, equiparable a una situación de riesgo de prevención secundaria. Diferentes estudios han demostrado el beneficio marcado en la disminución de los niveles de colesterol en este grupo de pacientes⁷. Sin embargo, el beneficio del tratamiento hipolipemiante, no es similar en los diferentes estadios de la ERC, siendo el impacto en las etapas iniciales mucho mayor, llegando a los estadios finales con requerimiento de diálisis, con un beneficio controversial⁸. Las metas lipídicas, en función del c-LDL en estos pacientes, se dividen en tres grupos:

1. Estadio 3 de la ERC (tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) 30 a 59 ml/min*1,73 m²), según las Guías ESC/EAS de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias, meta de c-LDL <70 mg/dL y una reducción de al menos el 50 % desde el nivel basal;
2. Estadio 4 y los pacientes con ERC no dependientes de diálisis en estadio 5 (TFGe < 30 ml/min*1,73 m²) el objetivo del tratamiento debe ser c-LDL <55 mg/dL y una reducción de al menos el 50 % desde el valor basal;
3. En pacientes en hemodiálisis, la evidencia no es concluyente y las diferentes guías y recomendaciones no sugieren una meta específica⁹.

En referencia al valor de triglicéridos, no existe una recomendación específica en cuanto a la meta a alcanzar, adoptando el valor similar a pacientes sin ERC¹⁰.

Tratamiento hipolipemiante en enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La enfermedad CV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC. El riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) aumenta a medida que la función renal disminuye, siendo el riesgo aproximadamente el doble o triple en los estadios G3a a G4¹¹.

Los factores de riesgo no tradicionales, como cambios en las lipoproteínas y la inflamación, desempeñan un papel importante en la progresión de la EAC en pacientes con ERC¹². Un metaanálisis mostró que las estatinas reducen en un 20% el riesgo de mortalidad y eventos CV graves en personas con ERC que

no requieren diálisis. También resultan efectivas en pacientes sin enfermedad CV establecida, disminuyendo el riesgo de infarto de miocardio en casi un 50%. El tratamiento con estatinas podría prevenir 30 eventos CV y 25 muertes por cada 1000 pacientes con ERC en un lapso de cinco años¹³.

Control lipídico en la prevención de la ERC

Se sabe que la dislipemia es un factor de riesgo independiente para la ERC. Es uno de los componentes más importantes de las anomalías metabólicas que puede contribuir a la progresión de la ERC a través de la combinación del efecto directo deletéreo de las partículas aterogénicas junto al fenómeno de inflamación y estrés oxidativo¹⁴. La apoB es una apoproteína determinante de riesgo CV y es considerada una meta importante de la terapia hipolipemiente. En un reciente estudio con 146.533 personas se identificó la asociación positiva entre el nivel de apoB y ERC tanto en el estudio transversal como en el de cohorte retrospectiva¹⁵. Se observó una correlación entre niveles séricos de apoB y disminución del filtrado glomerular.

En relación a los niveles de c-HDL se ha encontrado una relación bi-modal, esto significa que tanto niveles bajos como elevados se asocian a ERC. La disfunción de HDL, tanto en niveles bajos como en elevados, explicaría la mayor tendencia a la inflamación y fibrosis a nivel glomerular lo que se asocia a menor tasa de filtrado glomerular¹⁶. Sumado al hallazgo en relación a la disfunción de HDL, debemos mencionar que las partículas remanentes se asocian a ERC. Un estudio transversal de 7.356 participantes mostró que niveles elevados de remanentes de colesterol se asociaron significativamente con un riesgo independiente para la ERC (OR: 1.344, IC 95%:1.097-1.648)¹⁷.

Tratamiento farmacológico para alcanzar las metas establecidas

Para poder alcanzar las metas de c-LDL establecidas en pacientes con ERC existen distintas opciones. Los resultados del estudio SHARP y de análisis post hoc de subgrupos de pacientes con ERC en los estudios aleatorizados con estatinas nos permiten seleccionar como primera línea de tratamiento para lograr las metas propuestas a este grupo farmacológico ya sea en monoterapia o

combinadas con ezetimibe^{18,13}. En pacientes con ERC en estadios 2 y 3, si no se logra el objetivo de c-LDL con la dosis máxima de estatina tolerada y ezetimibe o en pacientes con intolerancia a las estatinas podría utilizarse un inhibidor de PCSK9 o incluirán observándose resultados similares a los que presentan pacientes sin ERC en la reducción de los niveles de c-LDL^{19,20}. Puede considerarse también el uso de ácido bempedoico, solo²¹ o asociado a estatinas²², en pacientes con TFG ≥ 30 ml/min/1,73m²²³.

En pacientes que reciben estatinas y presentan triglicéridos >150 y <499 mg/dL también puede considerarse el agregado de ácido eicosapentaenoico²⁴.

En lo que respecta al tratamiento de la hipertrigliceridemia severa (considerada > 500 mg/dL en dos determinaciones), si bien no hay una meta específica en esta población se busca evitar los episodios de pancreatitis, el uso de fibratos demostró ser efectivo en reducir los valores plasmáticos de triglicéridos, remarcando que se debe tener precaución con el riesgo de aparición de efectos adversos en pacientes con daño renal avanzado. No se recomienda la utilización de fibratos en pacientes con ERC E4-5²⁵. Se debe evitar el uso de estatinas con gemfibrozil.

En pacientes con ERC (especialmente con TFGe <30 ml/min/1,73 m²) algunas estatinas pueden requerir ajuste de dosis (ver tabla 1). La atorvastatina se puede administrar hasta 80 mg/día independientemente del estadio de ERC^{26,27,28}. Un estudio aleatorizado²⁹ donde se comparó atorvastatina 10 mg/día versus atorvastatina 80 mg/día demostró mayor incidencia de eventos adversos y suspensión de tratamiento con dosis altas, pero esto fue similar en pacientes con y sin ERC, por lo que las precauciones no distan de las utilizadas en la población general. Se sugiere titulación progresiva y evaluar tolerancia. Agregar ezetimibe 10 mg/día a dosis moderadas de estatinas puede ser útil en quienes no toleren dosis altas, ya que este no requiere ajuste renal y presenta beneficios adicionales en cuanto a la reducción del riesgo CV³⁰.

Un estudio de vida real (n=947.900) evidenció que, en comparación con atorvastatina, rosuvastatina se asoció con mayor riesgo de hematuria, proteinuria y terapia de reemplazo renal, en pacientes con TFGe <30

ml/min/1,73m², con beneficio CV similar en ambos grupos. En este estudio, el 44% recibió una dosis de rosuvastatina mayor a la recomendada según filtrado glomerular, es por esto que se recomienda que, en caso de utilizar rosuvastatina, se debe ajustar la dosis según TFG³¹. No se considera apropiado el uso de simvastatina por tener mayores interacciones con otros fármacos y por no alcanzar la potencia necesaria para el tratamiento de pacientes con alto/muy alto riesgo CV.

En pacientes sin enfermedad CV establecida, en terapia de reemplazo renal que no estén recibiendo estatinas, no hay evidencia que su inicio tenga beneficios a nivel CV por lo que no se recomienda iniciarlas. Aquellos que ya las estén recibiendo y sean bien toleradas se recomienda continuarlas³². En pacientes con enfermedad CV establecida, se recomienda el tratamiento con estatinas, independientemente del estadio de enfermedad renal, incluso en terapia de reemplazo renal^{33,34}.

Una vez iniciada la terapia hipolipemiente se sugiere realizar un control de laboratorio entre las 6 y 8 semanas, luego cada 4 a 6 meses. Ver tabla 2

Bibliografía

1. Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, et al. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2017;69(3):529-535. doi:10.1016/j.jjcc.2016.04.011
2. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(12):727-749. doi:10.1038/s41581-018-0072-9
3. Luo D, Luo Y, Zou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol may predict the cardio-cerebrovascular risk in patients on maintenance hemodialysis. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):159. Published 2021 Nov 13. doi:10.1186/s12944-021-01546-1

4. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, et al. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):47-60. doi:10.2215/CJN.07320619
5. Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, et al. Lipoprotein Abnormalities in Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Life (Basel)*. 2021;11(4):315. Published 2021 Apr 5. doi:10.3390/life11040315
6. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res*. 2018;59(4):577-585. doi:10.1194/jlr.R083626.
7. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
8. Colantonio LD, Baber U, Banach M, et al. Contrasting Cholesterol Management Guidelines for Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(5):1173-1180. doi:10.1681/ASN.2014040400
9. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:160-162] [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Feb;294:80-82]. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
10. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33(3):417-430. doi:10.1007/s40620-020-00707-2
11. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
12. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really

- Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):127-142.
doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.012
13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. Published 2014 May 31. doi:10.1002/14651858.CD007784.pub2
 14. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844-850. doi:10.1001/jama.291.7.844
 15. Xu Y, Liu B, Lin L, et al. The association of apolipoprotein B with chronic kidney disease in the Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1083614. Published 2023 Apr 12.
doi:10.3389/fendo.2023.1083614
 16. Yun HR, Kim H, Park JT, et al. Obesity, Metabolic Abnormality, and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(3):400-410.
doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.362
 17. Wu T, Ye J, Shao C, et al. Varied Relationship of Lipid and Lipoprotein Profiles to Liver Fat Content in Phenotypes of Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:691556. Published 2021 Nov 26. doi:10.3389/fendo.2021.691556
 18. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
 19. Quiroga B, Ramos PM, Chiva VÁ. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2020;40:499–505. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.004
 20. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):77-89. doi:10.1016/j.mayocp.2019.08.021
 21. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect

- of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 235:104-112, 2021.
22. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 322:1780-1788, 2019.
23. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D., Ray, K. K., Mason, D., Kastelein, J. J. P., Thompson, P. D., Libby, P., Cho, L., Plutzky, J., Bays, H. E., Moriarty, P. M., Menon, V., Grobbee, D. E., Louie, M. J., Chen, C. F., Li, N., Bloedon, L., Robinson, P., Horner, M., ... CLEAR Outcomes Investigators (2023). Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *The New England journal of medicine*, 388(15), 1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
24. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750-1759. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560
25. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049
26. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):2007-2017. doi:10.1080/14656566.2019.1649394.
27. Rosenstein K, Tannock LR. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 10, 2022. PMID: 26247091
28. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):1049]. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.005
29. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney

- disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1448-1454. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072
30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
31. Shin JI, Fine DM, Sang Y, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(9):1767-1777. doi:10.1681/ASN.2022020135
32. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31
33. Lee, M., Choi, W. J., Lee, Y., Lee, K., Park, M. W., Myong, J. P., & Kim, D. W. (2023). Association between statin therapy and mortality in patients on dialysis after atherosclerotic cardiovascular diseases. *Scientific reports*, 13(1), 10940. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37819-1>
34. Lee, M., Hong, Y. A., Myong, J. P., Lee, K., Park, M. W., & Kim, D. W. (2023). Trends and outcome of statin therapy in dialysis patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *PloS one*, 18(6), e0286670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286670>

Parámetros	Límite de decisión clínica
Colesterol Total	--
Triglicéridos	Con ayuno: 150 mg/dL; sin ayuno: 175 mg/dL
Colesterol-HDL	Mujer: > 50 mg/dL ; Hombre: > 40 mg/dL

Colesterol-LDL	Según estratificación del riesgo de ECV^b Bajo < 116 mg/dL Moderado < 100 mg/dL Alto < 70 mg/dL Muy Alto < 55 mg/dL
Colesterol no-HDL (Colesterol total – Colesterol-HDL)	Según la estratificación del riesgo de ECV^b Moderado < 130 mg/dL Alto < 100 mg/dL Muy Alto < 85 mg/dL
Colesterol-Remanentes [Colesterol Total-(Colesterol HDL+Colesterol LDL)]	Con ayuno < 30 mg/dL; Sin ayuno < 35 mg/dL
Lipoproteína (a)	<125 nmol/L ó < 50 mg/dL
Apoproteína B^a	Según la estratificación del riesgo de ECV^b. Metas secundarias: Moderado < 100 mg/dL Alto < 80 mg/dL Muy Alto < 65 mg/dL

^a Si hay disponibilidad, es recomendable para clasificaciones de riesgo de difícil definición y para estimar predominio de LDL pequeñas y densas.

^b Estratificación del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV). Guías ECS/EAS 2019⁹

Tabla 1. Evaluación del perfil lipídico.

Estadio/tratamiento	Atorvastatina	Rosuvastatina	Ezetimibe	Metas de c-LDL
E1-E2 TFGe > 60 ml/min*1.73 m ²	10-80 mg	5-40 mg	10 mg	<100 mg/dl (no HDL <130 mg/dl)
E3 TFGe 30-59 ml/min*1.73 m ²	10-80 mg	5-20mg	10 mg	<70 mg/dl (no HDL <100 mg/dl)
E4-E5 <30 ml/min*1.73 m ²	10-80 mg	5-10mg	10 mg	<55 mg/dl (no HDL <85 mg/dl)
Trasplante renal	10-20 mg	5mg	Sin datos	?

Tabla 2. Ajuste de fármacos según estadio de enfermedad renal.

Capítulo 4: Nutrición en la Enfermedad Renal Crónica y Diabetes

Pomares, María Laura (1). Bensusán Teresa (2), Batistella Valeria (3), Callegari Carlos (4), Macció Yanina (5), Volta Mariela (6).

1. Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes. CEGYM Unidad Diabetológica, Corrientes Capital.
2. Médica Especialista en Medicina Interna, Especializada en Diabetes. Centro Médico Cepem, Morón, Buenos Aires.
3. Lic. en Nutrición Hospital de alta complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires.
4. Médico Especialista en Medicina Interna, Terapia Intensiva y Nefrología. Hospital Alemán, CABA.
5. Lic. en Nutrición, Servicio de Nefrología y Diálisis, Cimac, San Juan.
6. Lic. en Nutrición. Educadora en Diabetes.

Introducción

Existen desafíos y consideraciones que deben ser jerarquizados al abordar los estudios en nutrición. La evidencia analizada para cada uno de los objetivos estudiados y sus resultados se encuentra, en todos los casos, limitada en su alcance por razones metodológicas: la heterogeneidad de intervenciones, la dificultad para encontrar un adecuado grupo control, la realización de estudios doble ciego, el tamaño muestral, el tiempo de seguimiento, entre otras. Es por esto, que si bien, la intervención nutricional es indispensable, resulta difícil contar con un alto grado de certeza acerca del impacto de esta en la enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes (DM).

En esta sección analizaremos el impacto de diferentes macro y micronutrientes en diferentes aspectos de estos pacientes, respondiendo sólo en aquellos en los que se encontró evidencia. En el caso del potasio, fósforo, calcio y vitaminas en la alimentación, se encontraron resultados mixtos y evidencia limitada, por lo que sólo se mencionan algunas sugerencias.

¿Previene la aparición de enfermedad renal por diabetes (ERD)?

Control del sodio	<p>No se halló evidencia de estudios randomizados ni de metaanálisis para este resultado.</p> <p>Comentario: En una cohorte observacional en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), la excreción de sodio < 102 mmol/día (d) y >187 mmol/d se asoció independientemente con mayor incidencia de enfermedad renal terminal.(1)</p>
-------------------	--

¿Ha demostrado reducir la albuminuria?

Control del sodio	<p>No se halló evidencia de estudios randomizados ni de metaanálisis para este resultado en esta población (DM + ERC).</p> <p>Comentario: En un metaanálisis en población general, el menor consumo de sodio en el contexto de diferentes dietas "saludables" podría disminuir la incidencia de albuminuria con un bajo nivel de certeza. (2)</p>
Patrones alimentarios	<p>La intervención con dieta mediterránea en un estudio no randomizado demostró disminuir la albuminuria (evidencia baja).(3)</p>

¿Ha demostrado reducir la caída del filtrado glomerular (FG)?

Control de proteínas animales y vegetales	<p>La disminución de la ingesta de proteína diaria por debajo de 0.8g/kg/día no mejora el FG y aumenta el riesgo de desnutrición. (4)</p> <p>Aún, cuando no hay una fuerte evidencia de que la reducción de la ingesta proteica animal mejore el FG, múltiples estudios sugieren que una mayor proporción de proteína vegetal (mayor al 50%) podría enlentecer la progresión de la ERC (Opinión) (5), (Consenso/ condicional) (3), (2C) (6), (1B) (3).</p>
Reducción de hidratos de carbono (HC)	<p>No se halló evidencia que sustente esta intervención.</p> <p>La evidencia hasta ahora disponible en personas con DM y ERC no apoya la reducción de HC (menor de 45% de la energía diaria total), dado que las dietas reducidas en HC/ altas en proteínas, aumentan el riesgo de hiperfiltración y presión intraglomerular. (7)</p> <p>Comentario: de realizar una reducción de HC (26-45% de la energía diaria total) debe también contemplarse la recomendación proteica, aumentando el contenido de grasa, a expensas de mono y poliinsaturadas. De lo contrario, la reducción de HC podría promover la lesión renal.</p>

Control del sodio	<p>Es posible que no haya cambios en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), aunque el clearance de creatinina puede reducirse en 6 ml/min durante la restricción de sal a 5g/d (evidencia de certeza baja).(8)</p> <p>Surge de la extrapolación de la población general, que la asociación entre la reducción del consumo de sodio y la progresión de la caída de la TFGe es débil, debido principalmente a cuestiones metodológicas de los estudios (duración del seguimiento o intervención, entre otros).(6)</p> <p>Comentario: La evidencia sugiere que las personas con DM se benefician de la reducción del consumo de sal (<5g/ día) en relación con la disminución de la caída de la TFGe.</p>
Patrón alimentario	No se observó incidencia en la progresión de caída del FG con el patrón mediterráneo.(2)
¿Previene o trata las complicaciones cardiovasculares (CV) y renales?	
Reducción de hidratos de carbono (HC)	La evidencia hasta ahora disponible no recomienda la reducción de HC (<10% de la energía diaria) en personas con DM y ERC, dado que aumenta el riesgo de hipoglucemia y, con ello, la mortalidad. La reducción de HC debe implementarse con precaución en aquellos que toman iSGLT-2 (inhibidores del cotransportador sodio/glucosa SGLT-2) debido al riesgo potencial de cetoacidosis.(4)
Fibra	La evidencia enfatiza el consumo de 14 g de fibra/1.000 kcal , con al menos la mitad del consumo de granos enteros, dado que esto se asocia con menor mortalidad por todas las causas.(4)
Control del sodio	<p>No se halló evidencia fuerte para este resultado en pacientes con DM y ERC. En pacientes con DM, el consumo de 5g de sal o menos/ día prevendría las complicaciones renales y cardiovasculares, a través de la reducción de la presión arterial (PA). (8)</p> <p>Comentarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En una cohorte observacional en pacientes con DM1, los sujetos que presentaron excreción < 102 mmol/d y >187 mmol/d se asociaron con mayor riesgo acumulado de mortalidad por todas las causas.(1) 2. En un metaanálisis en población general la reducción del consumo de sodio se asoció con reducción significativa de eventos cerebro y cardiovasculares (9). A pesar de no contar con evidencia en la población a la que se refiere este documento, parece prudente entender que estos beneficios también se extrapolarían a población de personas con DM. (9).

Lípidos	La evidencia hallada es débil. De acuerdo a los estudios, en aquellos con ERC 3-5, la suplementación con 2 g/d de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3), principalmente con aceite de pescado, contribuiría a reducir los triglicéridos plasmáticos (2C).(5)(3)
Patrones alimentarios	No se halló evidencia fuerte que evalúe el impacto en la inflamación con un determinado patrón alimentario. La alimentación rica en fibra y el patrón mediterráneo en todos los estadios de ERC contribuirían a disminuir la inflamación, la tensión arterial, la dislipemia y la mortalidad. (2D). (10)(3)
¿Tiene evidencia de protección renal en ERC sin DM?	
Control de proteínas animales y vegetales	La evidencia es de baja calidad respecto a este resultado. (2C) (6) Comentario: Dada la falta de evidencia de calidad por razones mayormente metodológicas, la mesa sugiere enfatizar el consumo de proteínas vegetales.
Control del sodio	Una dieta baja en sal (aproximadamente < 6 gr/día) parece reducir el riesgo de eventos renales compuestos (caída de la TFGe>50%, duplicación de la creatinina sérica e incidencia de ERC estadio 5). Sin embargo, no existe evidencia suficiente que indique que dicha intervención disminuya la caída de la TFGe, la proteinuria/albuminuria o la mortalidad.(11)
Patrones alimentarios	Se asoció el patrón mediterráneo con menor incidencia de ERC (evidencia moderada).(2)

En base a la evidencia mencionada en este documento, se aportan las siguientes sugerencias:

Nutriente	Sugerencias nutricionales
Proteínas (ERC sin tratamiento sustitutivo)	<p>0.8 g/kg/d con al menos un 50% de proteínas de origen vegetal (legumbres, frutos secos, cereales integrales, semillas).</p> <p>Cetoanálogos: estos compuestos están indicados para suplementar las dietas hipoproteicas de 0.3-0.4 g/kg/día en pacientes metabólicamente estables y sin DM. Por tanto, no se recomienda la utilización de cetoanálogos en este grupo de pacientes. (6)</p>
Proteínas (ERC en tratamiento sustitutivo: hemodíalisis y diálisis peritoneal)	<p>1.0-1.2 g/kg/d En pacientes con glucemias de difícil manejo pueden usarse niveles más altos de proteína por kilogramo de peso, pero no superar 1.3 g/kg/día. (6)</p>
Sodio	<p>< 2300 mg de sodio o < 5 g de sal/d. No realizar restricciones de sodio estrictas en DM1.</p>
Potasio (Estadio 1, 2 y 3)	<p>No es necesaria la restricción. El alto consumo de alimentos ricos en potasio ha demostrado mejorar los parámetros de salud cardiovascular.</p>
Potasio (Estadio 4 y 5)	<p>Ajustar según valores séricos. En caso de valores elevados se sugiere evaluar factores como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicación - Control glucémico - Estado de hidratación - Problemas gastrointestinales (constipación, diarrea, vómitos) - Catabolismo muscular, entre otros. <p>Se desaconseja el consumo de alimentos con aditivos a base de sales de potasio (procesados y ultra procesados). Utilizar métodos culinarios para disminuir su aporte y, sólo si es necesario, realizar selección alimentaria.</p>
Fósforo (estadios 4 y 5)	<p>Individualizar para lograr valores séricos normales. Priorizar el fósforo orgánico vegetal. Se desaconsejan alimentos con fósforo inorgánico como aditivo (procesados y ultra procesados).</p>
Patrones alimentarios	<p>Se aconsejan los patrones alimentarios basados en plantas (PLADO, dieta DASH, dieta mediterránea), por su mayor aporte de fibra, antioxidantes y fitonutrientes, fósforo de menor biodisponibilidad, menor carga ácida y reducción de la hiperfiltración.</p>

Ayuno intermitente	El patrón de ayuno intermitente de 12-18 hs de ayuno podría utilizarse en pacientes con diabetes controlada sin requerimientos de insulina exógena. Respecto del uso de esta práctica en pacientes insulinizados, no hay evidencia científica suficiente que respalde su seguridad (12).
---------------------------	--

Concluyendo, la función renal se puede beneficiar con la implementación de patrones alimentarios saludables que implican un mayor consumo de cereales integrales, frutas, verduras y grasas saludables. Ello conlleva a una mayor ingesta de fibra, vitamina C y E, carotenoides, menor consumo de proteína animal, grasas saturadas, sal, alimentos procesados y una menor carga ácida renal.(2)(13)(14)(15)(16).

Dado que los beneficios no se obtienen con modificaciones de nutrientes específicos, se recomienda fuertemente la derivación del paciente con diabetes y enfermedad renal a profesionales especializados en nutrición, para el abordaje individualizado a través de estos patrones alimentarios.

Referencias

1. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4): 861–6.doi: 10.2337/dc10-1722.
2. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, Khalesi S, Strippoli GFM, Campbell KL. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Oct 7;14(10):1441–9.doi: 10.2215/CJN.00530119. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31551237; PMCID: PMC6777603.
3. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1–107.DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
4. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S68–96.<https://doi.org/10.2337/dc23-S005>
5. Handu D, Rozga M, Steiber A. Executive Summary of the 2020 Academy of Nutrition and Dietetics and National Kidney Foundation Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD. *J Acad Nutr Diet*. 2021 Sep;121(9):1881–93.doi: 10.1016/j.jand.2020.08.092. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33158799.

6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1–127.doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
7. Joshi S, Kalantar-Zadeh K, Chauveau P, Carrero JJ. Risks and Benefits of Different Dietary Patterns in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2023 Mar;81(3):352–60.doi: 10.1053/j.ajkd.2022.08.013
8. Hodson EM, Cooper TE. Altered dietary salt intake for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 16;1(1):CD006763.DOI: 10.1002/14651858.CD006763.pub3. Accessed 10 October 2023.
9. Aburto N J, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio F P, Meerpohl J J et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses *BMJ* 2013; 346 :f1326 doi:10.1136/bmj.f1326
10. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology* . 2013 May;18(5):340–50.doi:10.1111/nep.12052.
11. Shi H, Su X, Li C, Guo W, Wang L. Effect of a low-salt diet on chronic kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Jan 11;12(1):e050843.doi:10.1136/bmjopen-2021-050843.
12. Sharma SK, Mudgal SK, Kalra S, Gaur R, Thakur K, Agarwal R. Effect of Intermittent Fasting on Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *touchREV Endocrinol.* 2023 May;19(1):25-32. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.25. Epub 2023 Jan 17. PMID: 37313231; PMCID: PMC10258621.
13. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 23;4(4):CD011998.doi: 10.1002/14651858.
14. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero JJ, Campbell KL, et al. Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):272–9.doi: 10.2215/CJN.06190616.
15. Carvalho CM de, Gross LA, de Azevedo MJ, Viana LV. Dietary Fiber Intake (Supplemental or Dietary Pattern Rich in Fiber) and Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients [Internet].* 2019 Feb 6;11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020347>.
16. Sakaguchi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Plant-Dominant Low Protein Diet: A Potential Alternative Dietary Practice for Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients [Internet].* 2023 Feb 16;15(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15041002>.

Capítulo 5. Grupo 4: HTA: IECA-ARA- Finerenona, ¿otros fármacos anti-HTA?

Gustavo Lavenia, Luis Melendrez Chas, Fabiana Dávila, Ezequiel Forte, Rafael Maldonado, Susana Apoloni, Adrian Pierangelo, Josefina Destaville

¿Cómo evaluar la presión arterial (PA) en los pacientes con enfermedad renal?

La hipertensión arterial (HTA) juega un rol capital en la enfermedad renal (ER) por lo cual la evaluación en forma precisa es esencial. La HTA puede acelerar la progresión de la ER, su presencia por otro lado puede dificultar el control adecuado de la PA y esta combinación aumenta significativamente el riesgo de evento cardiovasculares (ECV) en población con enfermedad renal crónica (ERC). La PA de consultorio (PAC), es necesaria pero no suficiente en pacientes con ERC, por tanto, es recomendable complementar la evaluación con automonitoreo de la PA (AMPA), monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) y monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA), según disponibilidad¹.

TABLA 1. Métodos de evaluación de la PA en la ER

Véase referencia²

Un escenario particular es el paciente en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis) donde la PA (pre, intra y post) no es adecuada para indicar tratamiento y no se relaciona con resultados cardiovasculares (CV). El MAPA de 44 horas es la recomendación para tomar conductas terapéuticas que modifiquen el pronóstico CV en este contexto³.

¿Qué metas de PA debemos lograr?

Los objetivos óptimos de PA en la ERC cambian de acuerdo con nuevas evidencias. En el año 2015, el estudio SPRINT finalizó tempranamente, debido a que el análisis intermedio mostró que la rama de tratamiento intensivo de PAS <120 mmHg tenía un 25% menos de riesgo de ECV y un 27% menos de mortalidad por todas las causas, comparado con la rama estándar de PAS < 140 mmHg. Dos temas para destacar son los siguientes: el primero es que no se incluyeron pacientes con diabetes mellitus (DM) y el segundo, es la metodología para el registro de la PA que fue usada en este estudio. La medición seguía un protocolo estricto, con equipos validados y al menos 3 mediciones promediadas, sin la presencia del observador⁴.

TABLA 2. Metas de presión arterial en ERC

Algunos puntos a tener en cuenta: los adultos con HTA y ERC deben ser tratados con un objetivo de PAS de <120 mmHg, cuando sea tolerado y sea medición estandarizada de la PA en el consultorio. Para pacientes frágiles, baja expectativa de vida o hipotensión postural sintomática se debe reducir menos intensivamente la PA⁵.

En pacientes trasplantados renales los objetivos son de <130 mmHg para PAS y <80 mmHg para PAD, siempre utilizando medición estandarizada de PA⁶.

¿Cómo y con que medicar para alcanzar dichas metas?

Las medidas no farmacológicas son la base del tratamiento de la HTA en los pacientes con ERC. Se recomienda la restricción del consumo de sal menor de 5 g/día (OMS), que es un equivalente a 2 g de Na por día aproximadamente. Esta medida ha demostrado reducir la PA y la albuminuria en pacientes con ERC².

El consumo de potasio (K⁺), está creando nuevos desafíos en investigación, su ingesta recomendada en pacientes con ERC necesita aún de ensayos clínicos específicos. Otras medidas no farmacológicas comprenden el descenso de peso, consejos dietarios, el ejercicio aeróbico, de resistencia e isométricos y moderar el consumo de ingesta de alcohol⁷.

Las medidas farmacológicas son el paso siguiente si no se logran objetivos. Para pacientes con HTA, ERC y una excreción urinaria albúmina/creatinina ≥ 30 mg/gr (RAC), las guías KDIGO recomiendan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (ARAI) como agentes de primera elección, titulado a la máxima dosis tolerada por el paciente². Queremos destacar que el inicio de estos no está indicado en pacientes sin HTA.

Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) , Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II)

Esta recomendación está basada en múltiples ensayos clínicos. El estudio RENAAL en 1513 pacientes con DM2 y ERC albuminúrica, losartan demostró que mejoró 16% el resultado compuesto de duplicación de creatinina sérica, requerimiento de terapia de reemplazo renal (ERCT) o muerte en comparación con el placebo⁸. En el Estudio IDNT con Irbesartan⁹ y en el ensayo AASK¹⁰ se observaron resultados similares.

La mayoría de los pacientes con ERC requerirán asociaciones de fármacos para lograr un control adecuado de la PA, siendo el uso de combinaciones en una sola píldora de preferencia, al reducir la carga de comprimidos simplificará el tratamiento, el control de la PA¹¹.

Luego de iniciar IECA/ARAI se debe ajustar la dosis según estadio de ER, monitorear el nivel de creatinemia y K⁺. Se sugiere realizarlo dentro de los 7-14 días, considerándose un aumento de la creatinina sérica hasta un 30%, o caída de la tasa de filtración glomerular (TFG) hasta un 25%, como valores aceptables, pero en grupos de alto riesgo de descompensación probable, el monitoreo debe continuar en forma cercana. Si el nivel de K⁺ es mayor a 5 meq/lt debe evaluarse si existen otras drogas o factores contribuyentes a dicha elevación. Si el valor es entre 5-5,5 meq/lt debería disminuirse la dosis y volver a controlar y en cambio si es mayor a 5,5 meq/lt deberá considerarse su suspensión. La incorporación de nuevos agentes reductores de K⁺ como el

patirómero o ciclosilicato de circonio en la ERC avanzada pueden permitir su uso, mostrando hasta una reducción de 1 meq/lit con su uso.

La terapia de segunda línea puede incluir un bloqueante de los canales de calcio (BCC) o un diurético, siendo la segunda opción más apropiada para pacientes con signos o síntomas clínicos de congestión. En el estudio ACCOMPLISH, la combinación benazepril-amlodipina fue superior a la combinación benazepril-hidroclorotiazida para reducir los eventos CV en pacientes con HTA y alto riesgo CV.

Los BCC se clasifican en 2 grupos, los dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, lercanidipina), y los no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil). Los dihidropiridínicos de acción prolongada como la amlodipina o lercanidipina son de preferencia.

Los diuréticos (DRT) son una buena estrategia para alcanzar las metas de PA adecuadas en pacientes con ERC. La torasemida (DRT de asa) es preferible sobre furosemida ya que se puede administrar una vez al día y su efecto en la ERC es similar al de la furosemida administrada dos veces al día. Los DRT tiazídicos (hidroclorotiazida, bendroflumetazida) o TZD like (clortalidona, indapamida) eran históricamente no recomendados con TFG_e <30 mL/min/1.73 m², por su ineficacia. El estudio CLICK desafió esta recomendación reduciendo la PA y la albuminuria en pacientes con HTA y ERC estadio 4¹².

La tercera línea en el algoritmo de tratamiento se completa con la combinación los tres grupos mencionados.

La ERC es la primera causa de HTA resistente por lo cual es probable que sea necesario incorporar una cuarta droga. En estos pacientes, el ensayo PATHWAY-2, que excluyó a pacientes con una TFG_e <45 mL/min/1.73 m² (Espironolactona versus placebo, bisoprolol y doxazosina) demostró que la adición de espironolactona a la terapia antihipertensiva de base es superior al placebo y también superior a la doxazosina o bisoprolol en reducción de PAS en el hogar durante 12 semanas. Basándose en gran parte en estos datos de ensayos clínicos, las pautas recomiendan a la espironolactona como el agente de cuarta línea para el tratamiento de la HTA resistente, desaconsejándose su uso en pacientes con TFG_e <45 mL/min/1.73 m² y una concentración sérica de K⁺ >4.5 meq/lit¹³.

La combinación de un IECA con un ARAII esta contraindicada, así como también cualquiera de estas drogas con aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Los beta bloqueantes (BB) no se recomiendan para su uso como monoterapia o como agentes de primera línea en el tratamiento de la HTA no complicada. Indicaciones específicas para su uso, incluyen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, angina y fibrilación auricular, o después de un infarto de miocardio agudo. También pueden ser útiles para el tratamiento de la HTA resistente, cuando la espironolactona está contraindicada o no se tolera⁷.

Un punto de debate siempre fue si se deben interrumpir los BSRAA (bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona) en etapas avanzadas de ERC. En el estudio STOP-ACEi se asignó al azar a 411 pacientes con ERC avanzada y progresiva para que suspendieran o continuaran la terapia con BSRAA. Durante 3 años de seguimiento, no hubo diferencia en la disminución de la TFG entre los grupos de suspensión y continuación. Aunque la proporción de pacientes que progresaron a ERCT no difería significativamente entre los dos grupos, se observó una tendencia hacia un peor resultado en aquellos que suspendieron los BSRAA, incluyendo una tendencia hacia un inicio de tratamiento sustitutivo¹⁴.

¿Esta medida farmacológica ha demostrado prevenir la aparición de ERD?

El uso de IECA, ARAII y ARM han demostrado controlar la PA y la proteinuria.

El estudio BENEDICT incluyó 1204 pacientes, evaluó la eficacia de trandolapril, verapamilo y la combinación de ambos comparando con placebo en la prevención de microalbuminuria en pacientes con HTA, DM2 y normoalbuminuria. Demostró que la nefropatía diabética se puede prevenir con la terapia con trandolapril y que el efecto no se ve potenciado por la combinación de la terapia con BCC no dihidropiridínicos¹⁵.

El tratamiento con IECA o BRA e inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la progresión de ERD. Sin embargo, persiste un riesgo residual renal relacionado con la sobre activación del receptor mineralocorticoideo (RM) promoviendo inflamación y fibrosis. A diferencia de la espironolactona y eplerenona, finerenona demostró enlentecer la progresión de la ERD, en pacientes que reciben (BSRAA), de acuerdo a resultados de estudios como FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y el análisis combinado de ambos estudios FIDELITY. El efecto protector de finerenona estaría relacionado con una disminución de la fibrosis y la inflamación a nivel renal, más allá del control de la PA, proporcionando beneficios adicionales al BSRAA^{16 17}.

¿Está medida ha demostrado tratar la albuminuria?

Los BSRAA han demostrado sus efectos sobre resultados renales, como duplicación de la creatinina sérica, prevención de la progresión de micro a macroalbuminuria y remisión de micro a normoalbuminuria. utilizando dosis máximas toleradas¹⁸.

El estudio MICRO-Hope, un sub estudio del estudio HOPE incluyó 3577 sujetos mayores de 55 años con DM2 (81 con DM1) asignados al azar para recibir ramipril o placebo durante 5 años. Produjo una reducción de 24 % en la nefropatía en todos los subgrupos, independientemente de edad, sexo y uso de betabloqueantes, aspirina o agentes hipolipemiantes¹⁹.

El estudio RENAAL mostró que losartan redujo el riesgo de ERCT en 28 %, 25% el riesgo de duplicar-creatinina sérica y disminución del 35% del nivel de

proteinuria. En este estudio con pacientes que tenían proteinuria de alto grado e insuficiencia renal establecida y se encontraban en fase más avanzada, losartan logró niveles más bajos de proteinuria y tasas más bajas de disminución de TFG, difiriendo la llegada a ERCT en aproximadamente dos años⁸.

¿Esta medida ha demostrado tratar la caída del filtrado?

El inicio del tratamiento con IECA se aplica sólo a ERC estadio (E) E1-E4. Aún no existe ningún IECA con evidencia sobre su uso en ERC E5²⁰. En DM y ERC E3–E4, RAC A3 (corresponde valor ≥ 300 mg/g), existe evidencia sólida que respalda el tratamiento con BSRAA por sus efectos renoprotectores, pero no evitan la progresión a ERCT ²¹.

Pocos estudios han comparado directamente los efectos renoprotectores de IECA y ARAlI en personas con DM2. En el año 2005 se publicó un estudio demostrando que telmisartan no resultó inferior a enalapril en renoprotección a largo plazo (reducción de 17,5 ml/min/1,73 m² y 15 ml /min/1,73 m² respectivamente), tampoco mostró diferencia significativa en la excreción de albúmina urinaria²². Sin embargo, esos estudios no informaron resultados renales importantes, como diálisis a largo plazo u hospitalización por lesión renal aguda, y el tamaño de su muestra fue relativamente limitado.

El estudio IDNT y RENAAL (8) han demostrado eficacia para proteger contra la progresión de la nefropatía en DM2, protección independiente de la reducción de la presión arterial que provoca²³.

Otro estudio que incluyó 34,043 pacientes comparó la efectividad de IECA versus ARAlI evaluando los resultados renales en pacientes con DM en una cohorte de 15 años de seguimiento. Los IECA y los ARAlI mostraron que ambos tienen efectos renoprotectores similares. En comparación con la terapia con ARAlI, la terapia con IECA mostró un riesgo significativamente menor de diálisis a largo plazo entre los participantes con ECV (HR 0,80) o ERC (HR 0,81)²⁴.

¿Esta medida previene o trata las complicaciones cardiovasculares?

El impacto en los beneficios renales (caída de la TFGe y albuminuria) de las estrategias farmacológicas analizadas han demostrado prevenir las complicaciones CV.

En un metaanálisis realizado en 2018 que incluyó 26 estudios aleatorizados, comparando IECA/ARAlI versus placebo en 10.378 pacientes con DM2 y albuminuria, con un seguimiento de 2.3 años, evaluó ingreso a diálisis y en forma secundaria injuria renal aguda, hospitalización por hiperkalemia, todas las causas de muerte y muerte CV y no CV. Mostró que el beneficio CV observado no evidenció diferencia significativa entre el tratamiento con IECA o ARAlI ²⁵.

¿Esta medida tiene evidencia de protección renal en personas con ERC sin DM?

Los IECA o los ARAl son los agentes antihipertensivos mejor estudiados que proporcionan protección renal y CV significativa para los pacientes con ERC y son recomendación de primera línea para pacientes con ERC no diabética, especialmente aquellos con proteinuria. En las guías de práctica clínica KDIGO, se recomiendan en el caso de presentar RAC moderada a severa E1–E4, A2 (30–<300 mg/g) y A3 (\geq 300 mg/g) sin DM (IB) o bien si no presenta RAC E1–E4, A1 (<30mg/g) (IIC)².

FINERENONA: ¿Cuál es la evidencia de su uso y beneficios en el paciente con DM2?

La Finerenona es un antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos (ARM) que ha sido descubierto, altamente selectivo con efecto anti inflamatorio y anti fibrótico, con importancia por sus resultados en estudios con DBT tiene un efecto, aunque menor que otros AMR esteroideos sobre la PA. Otros ARM esteroideos, como espironolactona tiene alta potencia y baja selectividad por el receptor mineralocorticoideo (RM), mientras que eplerenona tiene baja potencia y selectividad media por el RM. Por este motivo nos parece importante destacar sus beneficios y la evidencia científica que respalda su utilización. Es el único aprobado para ERC-DM, siendo su indicación precisa utilizarla en adultos con ERC categoría E3 o E4 con RAC A2 o A3 (>30 o \geq 300 mg/g) asociada a DM2. Aunque la finerenona, una vez iniciada, se puede mantener hasta que la TFG caiga por debajo de 15ml/min/1,73m², no se recomienda iniciarla si TFG <25 ml/min/1,73m² por falta de datos clínicos. La dosis objetivo-recomendada de finerenona es de 20mg una vez al día, que es la dosis máxima recomendada. El K⁺ sérico y la TFG se deben medir antes del inicio, a las 4 semanas realizar un control, al reinicio o aumento de dosis de finerenona (estos valores determinaran si se inicia con 10 mg o 20 mg /día y su progresión a la dosis máxima).

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el peso corporal, o la presencia de insuficiencia hepática leve o moderada; además, otra ventaja de la finerenona es que requiere una sola toma al día. En cambio, no se recomienda su uso en casos de insuficiencia hepática grave, por falta de datos clínicos²⁶.

En el estudio FIDELIO-DKD con Finerenona, se redujo la PAS en promedio de 3,7 mmHg al mes 4 de tratamiento por lo que su efecto anti HTA es leve, pero puede sumarse al resto de las drogas utilizadas como esquema terapéutico²⁷. La espironolactona y eplerenona tienen un efecto sobre la proteinuria al igual que la finerenona.

Existe evidencia que el tratamiento con finerenona reduce la albuminuria en personas con DM2 y ERD ¹⁷. En el estudio ARTS-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) a 90 días, la finerenona demostró reducción dosis dependiente de la

RAC, resultando significativo a partir de 7,5 mg/día con una $P=0,004$ y para dosis de 10, 15 y 20 mg una $P=0,001$ ²⁸.

En el estudio FIDELIO, finerenona se asoció a una reducción del 31% en la RAC basal a los 4 meses versus placebo (HR 0.69; IC95% 0.66-0.71). A su vez, a lo largo del estudio se mantuvo esta relación más baja en los tratados con la droga²⁹.

El estudio FIGARO-DKD, la incidencia del objetivo secundario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio ó muerte por causa renal) no fue significativamente diferente en el grupo tratado con finerenona (9.5%) versus placebo (10.8%) (HR 0.87; IC95% 0.76- 1.01). Sin embargo, la reducción en la RAC al mes 4 fue 32% mayor en los que recibieron el fármaco versus placebo (HR 0.68; IC95% 0.65-0.70)^{29 30}.

FIDELITY resulta del análisis combinado de las poblaciones de FIDELIO y FIGARO incluyéndose 13026 pacientes con una mediana de edad de 65 años, 70% hombres, con BSRAA, 46% con historia de ECV y según las categorías de riesgo de ERD por KDIGO, 48% tenían muy alto riesgo y 41% alto riesgo. La mediana de seguimiento fue de 3 años. El cambio en la RAC a los 4 meses fue 32% menor con finerenona versus placebo (HR 0,68; 0,66–0,70), manteniéndose a lo largo del estudio³¹.

El tratamiento con finerenona en personas con DM2 y ERD se asoció con menor deterioro de TFGe. El estudio ARTS-DN analizó la incidencia de la declinación de la TFGe $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ y $\geq 50\%$ con distintas dosis de finerenona comparado a placebo. La incidencia de caída de la TFGe $\geq 30\%$ fue similar para placebo para todas las dosis de la droga y para una declinación $\geq 40\%$ fue también semejante al grupo placebo y Finerenona 1,25- 2,5- 5- 7,5 -10 -15 -20 mg/d. No hubo casos de disminuciones de la TFGe de al menos el 57%^{16 31}.

En el estudio FIDELIO, la incidencia del objetivo compuesto primario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio o muerte por causa renal), evaluado según el tiempo transcurrido hasta el evento, fue menor en los que recibieron finerenona (17,8% finerenona vs 21,1% placebo) con un HR 0.82; ($P=0.001$). Un objetivo secundario analizado, fue un compuesto de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida de al menos el 57% en la TFGe desde el inicio durante 4 semanas o más, ó muerte renal, observándose una menor incidencia del mismo en el grupo finerenona (8.9% versus 11.5% con placebo, respectivamente (HR 0.76)²⁹.

En FIDELITY, finerenona disminuyó en un 23% el riesgo del objetivo renal compuesto de falla renal, reducción sostenida $\geq 57\%$ de la TFGe desde basal a las 4 semana ó muerte renal (HR 0,77; $P = 0,0002$) y en un 25% el objetivo renal compuesto que incluyó falla renal, reducción sostenida $\geq 40\%$ de la TFGe o muerte renal (HR 0,85; $P = 0.0004$). Se halló una reducción del 30% de riesgo en la declinación de la TFGe $\geq 57\%$ (HR 0,70; $P < 0,0001$), del 25% en el deterioro de la TFGe $\geq 40\%$ (HR 0,85; $P = 0.0004$) y del 20% en el ingreso a diálisis (HR 0,80; $P=0,040$)³¹.

El estudio FIDELIO-DKD observó reducción significativa del objetivo final secundario, un compuesto de muerte CV, infarto agudo miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebro vascular (ACV) no fatal e internaciones por insuficiencia cardíaca (IC), (HR, 0.86; 95% IC, 0.75-0.99; P = 0.03)²³.

En el estudio FIGARO-DKD finerenona redujo de manera significativa el objetivo final (HR: 0,87; IC 95%: 0,76-0,98; p = 0,03), a expensas de una mayor reducción en el número total de internaciones por IC. (24)

Posteriormente, en el estudio FIDELITY se realizó un análisis combinado de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD con objetivo de lograr una estimación más robusta de los resultados de ambos estudios. finerenona 10 o 20 mg/d, demostró una reducción significativa del 14% en el riesgo de desarrollar la variable combinada de muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal ³¹.

Como describimos previamente, la finerenona es útil en pacientes con ERC y DM2 y actualmente se ha incorporado a la guía de DM y ECV de la ESC con indicación IA. En los pacientes con ERC sin DM aun no contamos con evidencia que sustenten su indicación. Existe un estudio en fase III en ERC no diabética, el FIND-CKD un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los investigadores evaluarán la tasa media de cambio en la pendiente de la TFG de referencia a 32 meses (en curso, resultados esperados en el 2026)³².

En base a los resultados de estos estudios, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2023³³, de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) ³⁴ y el consenso 2022 entre la ADA y KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁶ recomiendan el tratamiento con finerenona en personas con DM2 y ERD para mejorar metas CV y reducir la progresión de la ERD. Es importante aclarar que los estudios FIDELIO, FIGARO y FIDELITY analizaron pacientes con ERD en estadios 2 a 4 según FG y A2 y A3 según guías KDIGO, por lo que la evidencia de finerenona en el tratamiento de la albuminuria y la caída del FG debe limitarse a personas con DM2 con estas características.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hebert SA, Ibrahim HN. Hypertension Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2022;18(4):41-49.
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87.
3. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, and et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the

- Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2017 Apr;35(4):657-676.
4. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
 5. G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516
 6. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027. PMID: 36189689; PMCID: PMC9870667.
 7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C and et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e144. PMID: 29133356.
 8. Barry M. Brenner, M.D., Mark E. Cooper, M.D., Ph.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., William F. Keane, M.D., William E. Mitch, and et al. RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869 DOI: 10.1056/NEJMoa011161.
 9. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, Ritz E, Lewis EJ. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Apr;15(4):487-97. doi: 10.1093/ndt/15.4.487. PMID: 10727543.
 10. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003 Mar-Apr;5(2):159-67. doi: 10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x. PMID: 12671332; PMCID: PMC8099246.
 11. Damianaki, A., Polychronopoulou, E., Wuerzner, G. et al. New Aspects in the Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease not on Renal Replacement Therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 29, 125–135 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00495-1>
 12. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519

13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, and et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Epub 2015 Sep 20. PMID: 26414968; PMCID: PMC4655321.
14. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, and et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Feb;31(2):255-61. doi: 10.1093/ndt/gfv346. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26429974; PMCID: PMC4725389.
15. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S90-7.
16. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):502-513. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
17. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022 Dec;79(12):2685-95.
18. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;2006(4):CD006257.
19. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253-9.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1-87.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S5-9.
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, et al; Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 sept 20;345(12): 851-860.
24. Wu HY, Peng CL, Chen PC, Chiang CK, Chang CJ, Huang JW, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal

outcomes in patients with diabetes: A 15-year cohort study. PLoS One. 2017 May 15;12(5):e0177654.

25. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):768-779.

26. Gorriz JL, Gonzales Juanetey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A y Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Revista Nefrologia* 2023;43(4):386–398.

27. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, and et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.

28. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Sep 1; 314(9):884–94.

29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219–29.

30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252–63.

31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474–84.

32. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>

33. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint.

34. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 Oct;28(10):923–1049.

Tabla 1: Métodos de evaluación de la PA en la ER

METODO TOMA DE LA PRESION ARTERIAL	PAC	AMPA	MDPA	MAPA
Metodología	Medición estandarizada (reposo y sin la presencia del médico), 3	2 mediciones (matinal y vespertina)	Medición estandarizada, registro protocolizado, equipos	Registro estandarizado, protocolizado que abarca las 24 horas

	mediciones a intervalos de 1 minuto, dispositivos oscilométricos (incluso FA), pueden usarse equipos manuales), al menos 7 días de registro	validados, 2 mediciones con intervalos de 1 minutos en 2 momentos (matinal y vespertina) Ideal 7 días, pero puede ser menos Debe descartarse el primer día y promediar el resto	(incluye mediciones diurnas y nocturnas cada 15/30 minutos respectivamente)
VENTAJAS	Ampliamente disponible, bajo costo	Evalúa PA fuera de la consulta Valor predictivo superior a la PAC en la ERC	Mediciones no afectadas por efecto guardapolvo blanco	Es el mejor predictor de complicaciones CV Permite registro de patron dipper/non dipper/riser/hiper dipper y de presencia de HTA nocturna
DESVENTAJAS	NO reproducible, no estandarización	NO registra PA nocturna	No registra PA nocturna, aunque existen equipos disponibles en la actualidad que pueden realizarlo	Alto costo Poca tolerancia del paciente

PAC: PA de consultorio
monitoreo domiciliario de la PA
FA: fibrilación auricular

AMPA: automonitoreo de la PA
MAPA: monitoreo ambulatorio de la PA
MDPA:

Tabla 2: Metas de presión arterial en ERC

GUIA CONSULTADA	METAS DE PA	NOTAS
AHA/ACC 2017	PA objetivo <130/80 mmHg	Pacientes con ERC y aumento del riesgo CV, la elección del objetivo de PAS se basa en la no estandarización realizada en el estudio SPRINT
ESC/ESH 2018	PAS objetivo entre 130/139 mmHg PAD menor de 80 mmHg	Pacientes con ERC y DBT <130 mmHg si es tolerado
KDIGO 2021	PAS <120 mmHg	La PAD importa en jóvenes, tener en cuenta que la ERC eleva la PP
ADA/KDIGO	PA objetivo (DBT/HTA/riesgo CV alto) <130/80 mmHg PA objetivo (DBT/HTA/riesgo CV bajo) <140/90 mmHg	Riesgo CV alto (riesgo de ASVCD a 10 años >15%) Riesgo CV bajo (riesgo de ASVCD a 10 años <15%)

AHA/ACC: American heart association/American college of cardiology 2017 ⁴.

ESC/ESH: European society of cardiology/European society of hypertension 2018 ⁵.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group².

ADA: American Diabetes Association⁶.

Capítulo 6. Inhibidores del cotransporte SGLT2

Felipe Inserra, Hugo Sanabria, Yanina Castaño, Carlos Castellaro, Diego Márquez, Enrique Dorado, Leonardo Sivak

Los inhibidores SGLT2 han cambiado el horizonte del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y también en aquellos que sin DM padecen enfermedad renal y/o enfermedad cardiovascular (ECV). Revisaremos la evidencia actual de estas drogas denominadas gliflozinas.

1. *¿Esta medida farmacológica ha demostrado prevenir la aparición de ERD?*

Durante los estudios realizados para evaluar, primariamente, seguridad cardiovascular (CV) en poblaciones con DM2, las complicaciones microvasculares, como la enfermedad renal que acompaña a la diabetes (ERD), se evaluaron como objetivos secundarios preespecificados. La tabla 1 muestra las características poblacionales de los estudios mencionados.¹

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, centralizado en pacientes con DM2 con ECV establecida se redujo un 39% el riesgo relativo (RR) en el objetivo pre especificado de nefropatía incidente o empeoramiento de la nefropatía, con resultados similares con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg.² Un análisis “post hoc” de dicho estudio en pacientes sin ERC al inicio del tratamiento tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) \geq 60 ml/min/1,73 m² o relación albuminuria / creatinuria (RAC) \geq 30 mg/g), el 47% mostró un RR para incidencia de ERD de 0.67 (0.47–0.94) y del compuesto renal (duplicación de creatinina basal, inicio de diálisis o trasplante o muerte renal) de 0.31 (0.16–0.63).³

Los estudios de seguridad CV que incluyeron pacientes en prevención CV primaria, 35% en los tratados con canagliflozina (CANVAS) y 60 % con dapagliflozina (DECLARE–TIMI 58)^{4,5} mostraron una reducción del compuesto renal, del 40% y del 24% respectivamente. Un subanálisis del DECLARE TIMI de casi 11000 pacientes sin indicadores de ERD previa, mostro una reducción significativa del inicio de ERD, RR 0.54 (0.38–0.77) p = 0.0007.⁶

Un metaanálisis con datos de los tres ensayos previos (34.322 pacientes con DM2), mostró, con iSGLT2, reducción del RR de progresión de ERC de 45% (0,55 [0,48–0,64], p<0,0001); el beneficio fue similar en pacientes con y sin ECV aterosclerótica.⁷

Un estudio retrospectivo de la vida real analizó la prevención de la aparición de ERD, en pacientes con DM2 sin indicadores previos de daño renal o ECV. En un subgrupo de 10467 pacientes del estudio se comparó luego de un “*propensity score-matching*”, objetivo renal compuesto (reducción \geq 40% de TFGe inicial, o falla renal estadio 5). Se compararon 1:1 pacientes que iniciaban tratamiento con

cualquier iSGLT2 (70% empagliflozina) vs pacientes con inicio con inhibidores de los DPP4 (iDPP4). El RR de caída de la TFG, con iSGLT2 vs iDPP4 fue de 0.67 (IC95% 0.44 -1.02), sin alcanzar significación. Cuando al objetivo renal se sumó mortalidad, el RR cayó significativamente, RR 0.77 (IC95% 0.61-0.97) $p=0.03$. La atenuación de la pendiente de caída de la TFGe con iSGLT2, alcanzó una diferencia de 0.94 ml/min/año a favor, comparada con la de los iDPP4s.⁸

En la actualidad no hay estudios preventivos de enfermedad renal realizados en personas sin diabetes. (ver tabla 1)

2. *¿Está medida ha demostrado tratar la albuminuria?*

Diferentes estudios han mostrado que los iSGLT2 son efectivos para reducir la albuminuria en pacientes con y sin DM2. En el estudio DAPA-CKD, la dapagliflozina redujo la albuminuria en 29% (IC-95% 33.1 a 25.2; $p<0.0001$) vs placebo. La caída fue más significativa en pacientes con diabetes (35.1%; IC95% 39.4 a 30.6; $p<0.0001$), que sin diabetes (14.8%; IC95% 22.9 a 5.9; $p=0.0016$). En el grupo con mayor riesgo de progresión (RAC ≥ 300 mg/g), dapagliflozina incrementó la regresión de albuminuria (HR 1.81, IC95% 1.60 - 2.05)⁹. Los efectos tanto nefro como cardio protectores se observaron en pacientes con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sugiriendo probable efecto aditivo.¹⁰ Un análisis de subgrupos reportó eficacia de iSGLT2 para reducir la progresión de ERC, sin aumento del riesgo de hiperkalemia¹¹. Los beneficios son independientes del control glucémico, TFG basal, edad, sexo, causa de ERC, enfermedad CV basal o bloqueo del SRAA, siendo mayor en pacientes albuminúricos ≥ 300 mg/g (HR 0.60; IC95% 0.58-0.78)¹². En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el 29% tenían microalbuminuria y el 12% macroalbuminuria. La caída de la RAC, en el grupo con microalbuminuria fue del 25% (31 a 19%; $p<0.0001$) y del 32% (41 a 23; $p<0.0001$) en aquellos con macroalbuminuria. Hubo también remisión de micro a normoalbuminuria (HR 1.43, IC 95% 1.22 a 1.67; $p<0.0001$) y de macro a micro o normoalbuminuria (HR 1.82, IC 95% 1.40 a 2.37; $p<0.0001$)¹³.

El efecto nefro protector fue más evidente en los grupos con albuminuria moderada/alta, con reducción de hasta un 30 % del valor basal.

3. *¿Esta medida ha demostrado tratar la caída del filtrado?*

La Tabla 1 muestra los estudios realizados con objetivos renales. El estudio CREDENCE incluyó pacientes con DM2 y ERC (TFGe de 30-90 ml/min/1.73 m², RAC > 300 hasta 5,000 mg/g y IECA/ARA2), comparando canagliflozina vs placebo y fue el primer estudio con un objetivo renal primario compuesto de ERC avanzada o terminal (ERCA), duplicación de creatinina sérica o muerte por causa

renal o CV. Fue interrumpido prematuramente, a los 2,6 años por el comité de seguridad, debido a superioridad de la rama activa. Canagliflozina redujo el RR del compuesto renal en 34% y de llegar a ERCA 32%.¹⁴

El estudio DAPA-CKD se orientó a pacientes primariamente con ERC, con o sin diabetes y una TFG_e >25 ml/min/1.73m² promedio de 43 ml/min/1,73 m² y un seguimiento de 2,4 años. La droga activa mostró una reducción del 39% del compuesto primario (≥50% deterioro en TFG_e, ERCA, o renal muerte o CV), y de 44% en el compuesto renal (sin contar a los eventos CV en el compuesto). Similar efecto en pacientes con y sin diabetes.¹⁵

El estudio EMPA-Kidney incluyó pacientes con ERC, 54% sin diabetes, con 2 años de seguimiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo compuesto renal más muerte CV fue 13,1% en grupo empagliflozina y 16,9% en grupo placebo (reducción del 28%). Los resultados fueron similares en pacientes con o sin DM2, incluyendo un 35% de pacientes con TFG_e < 30 ml/min/1.73 m².¹⁰

En un metaanálisis del Renal Trialists' Consortium (13 ensayos con 90.413 participantes) los iSGLT2 redujeron el riesgo de progresión de la ERC en un 37% con RR similares en pacientes con y sin diabetes.¹⁶

Es importante destacar que las pendientes de declinación de la función renal en el tiempo, se atenuaron con el uso de gliflozinas. Referimos previamente que en el estudio de Cohen y col, en pacientes sin ERC ni daño CV evidente el uso de gliflozinas disminuyó la pérdida de TFG_e en casi 1 ml/min/1.73 m² por año.⁸ Asimismo, el estudio DAPA-CKD, en pacientes con ERC (TFG_e promedio 43 ml/min/1.73 m²) mostró que, comparado con placebo, dapagliflozina redujo la caída de la TFG_e 1.92 ml/min/1.73 m²/año.¹⁸

4. ¿Esta medida previene o trata las complicaciones cardiovasculares?

Existe una fuerte relación entre ERC y eventos CV de tipo ateroscleróticos, y sobre todo con desarrollo de IC.¹⁷ Analizaremos los estudios sobre impacto CV en el subgrupo de paciente con ERC.

El estudio CREDENCE observó a nivel CV una reducción de internación por IC (HR 0,61; IC 95% 0,47 a 0,80; p< 0,001) y del combinado de eventos CVs mayores (combinación de muerte CV, infarto no fatal y ACV no fatal), (HR 0,80; IC 95% 0,67 a 0,95; p= 0,01) con el uso de canagliflozina. Estos puntos de análisis fueron secundarios y el 50% tenían antecedentes de eventos CV.¹⁴

Los estudios en pacientes con ERC, con o sin DM2 (DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) ampliaron la evidencia sobre los beneficios de iSGLT2 en pacientes renales independientemente del estatus diabético. El estudio DAPA-

CKD evidenció una reducción del 29% del combinado de muerte CV o internación por IC (HR 0,71; IC95% 0,55–0,92; p= 0,009).¹⁸ En tanto el estudio EMPA-KIDNEY no tuvo poder suficiente para observar disminución del impacto CV, una menor proporción de pacientes incorporados tenían ECV o diabetes previa comparado con el estudio DAPA CKD, observándose una baja incidencia en la rama placebo de eventos CV.¹⁰

Un reciente metaanálisis exploró el rol de los iSGLT-2 en la prevención primaria de eventos CV ateroscleróticos. El estudio mostró en el subgrupo de pacientes con DM2 y ERC una reducción significativa del MACE (RR 0,74; IC 95% 0,61–0,89; p=0.001), infarto de miocardio (RR 0,67; IC 95% 0,47–0,97; p=0.03), y ACV (RR 0,61; IC 95% 0,41–0,91; p= 0.01). Estos beneficios no fueron observados en pacientes con DM2 sin ERC ni ECV previa.¹⁹

Los beneficios de los iSGLT-2 para el tratamiento de pacientes con IC tanto con fracción de eyección reducida (FEr) como preservada (FEp) fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC. Se observó una menor mortalidad CV o empeoramiento de IC en pacientes con ERC tanto con empagliflozina como dapagliflozina, con una mayor reducción de riesgo a medida que cae la TFGe. El beneficio con iSGLT2 fue consistente en los subgrupos con diferentes niveles de albuminuria, con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes con albuminuria elevada. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC independientemente de la presencia o no de DM2.²⁰⁻²³

Los iSGLT-2 han demostrado reducir eventos CV mayores (MACE) en pacientes con ERC, con o sin DM2, tanto en prevención primaria como prevención secundaria. Finalmente, los iSGLT-2 reducen el riesgo de internación por IC y muerte CV en pacientes con IC y ERC tanto en aquellos con FEr como FEp, independiente de su estatus diabético. La tabla 2 resume los resultados.

5. ¿Esta medida tiene evidencia de protección renal en personas con ERC sin DM?

Luego del CREDENCE¹⁴ dos estudios pivotaes, DAPA-CKD y EMPA-Kidney evaluaron el efecto de gliflozinas en pacientes portadores de ERC de etiología no diabética, (32,5% y 54% respectivamente). Se excluyeron a pacientes con DM1, trasplante, nefritis lúpica, vasculitis asociada a ANCA, inmunosuprimidos (incluyendo dosis de prednisona > 45 mg o equivalente) y con enfermedad poliquística.

Se ha descripto previamente, que el punto final primario se redujo con dapagliflozina un 39%, similar para pacientes con y sin DM2. Asimismo, se redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas o internación por IC un 29%, con un número necesario a tratar (NNT) para reducir un evento de 19.¹⁶ En un subanálisis del estudio que incluyó a pacientes con nefropatía por IgA el RR del punto final primario se redujo un 79%.²⁴

En el estudio EMPA-Kidney en los pacientes tratados con empagliflozina la reducción en el punto final primario fue del 28% sin diferencias entre población con y sin diabetes. En la hospitalización por IC, o muerte CV, el descenso del riesgo no alcanzó significancia.¹⁰

Ambos estudios confirman que los inhibidores de SGLT2 tienen un lugar central, para tratar la ERD o la ER no diabética, parafraseando el texto de Anders: “la nefrología después de los estudios DAPA-CKD y EMPA-Kidney no volverá a ser la misma.”²⁵

6. ¿A quién, cómo y cuándo indicarlos?

En el estudio DECLARE el 61.5% de la población tenía bajo riesgo renal (según KDIGO), con una TFGe > 60 ml/min y el 68% de los pacientes no presentaban albuminuria. Se observó un 46% de reducción en la incidencia de nefropatía y una disminución significativa de la RAC en el □ 30% de los pacientes que superaban los ≥ 30 mg/g.^{5,26} Un estudio de vida real, en pacientes con DM2 sin daño renal o CV, muestra la reducción de aparición de un objetivo renal compuesto de □ 30%.⁸

En los estudios EMPA-REG, CANVAS en DM2, con el MACE como objetivo primario, los subgrupos de pacientes con TFGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m², tuvieron beneficios CV y renales.^{2,27} Los estudios que tuvieron como objetivo primario un compuesto renal en pacientes con TFGe < 60ml/min y/o albuminuria, (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), mostraron una disminución del objetivo renal compuesto de 34%, 44% y 29%, respectivamente.^{14,10,18}

Otro grupo de pacientes beneficiados por el tratamiento con iSGLT2 son los pacientes con IC. Este escenario tiene un reconocido impacto negativo sobre la funcionalidad y salud renal debido a caída del gasto cardíaco y de la perfusión renal, congestión abdominal y renal, proteinuria y estado inflamatorio. En estos pacientes el tratamiento con iSGLT2, disminuyó la progresión de la nefropatía tanto en pacientes con IC con FE_r como FE_p. Según la evidencia de los estudios EMPEROR REDUCED y PRESERVED, y de los estudios DAPA HF las gliflozinas evidenciaron una reducción del compuesto renal de 50%, 5% y 29%.^{22, 23,20} El efecto fue neutro en el estudio Deliver.²⁸

Del análisis de la información surge que una intervención temprana con iSGLT2 en pacientes en riesgo renal/CV sería una estrategia terapéutica temprana que podría, por lo menos para una mayoría de pacientes, cambiar muy favorablemente la progresión de enfermedades muy prevalentes.

Una reciente publicación estima un eventual retraso al inicio del tratamiento sustitutivo renal, extrapolando resultados del estudio EMPA-KIDNEY, si se iniciara tratamiento con iSGLT2 con TFGe de 85 ml/min/1,73 m², la demora de

llegada a ERCA y diálisis vs placebo podría ser de 26 años, con las implicancias multilaterales que ello tiene.²⁹

De acuerdo con los datos disponibles hasta la actualidad se debería considerar, en poblaciones vulnerables como los ancianos, el cuidado con el uso concomitante de diuréticos, o las interurrencias, debido al efecto natriurético e hipotensor del tratamiento con iSGLT2.³⁰ Debe tenerse en cuenta la falta de evidencia sobre el potencial beneficio en pacientes con DM tipo 1, con poliquistosis renal y con ERC secundaria a algunas colagenopatías.

Como conclusión podemos decir que las normas KDIGO establecen que todo paciente con enfermedad renal diabética debe iniciar tratamiento con un iSGLT2 hasta una TFGe \geq de 20 ml/min/1,73 m². Una vez iniciado, el tratamiento con iSGLT2 se puede continuar el mismo, independientemente de los niveles de TFGe, hasta la terapia de sustitución renal. Hasta ahora no existe evidencia que sustente el continuar el tratamiento durante la diálisis o el trasplante renal.

7. Mensaje final integrador y conclusiones:

Las evidencias con las gliflozinas se suman rápidamente, ampliando el horizonte más allá de sus beneficios metabólicos. Los iSGLT2 han revolucionado el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas. En nuestro país las Sociedades Argentinas de Nefrología, Diabetes, Cardiología e Hipertensión Arterial, han generado un Documento.³¹

La figura representa los principales mecanismos de interacción en las lesiones asociadas de los riñones, las arterias y el corazón. Son múltiples las vías y cascadas patogénicas en que estas drogas intervienen, aunque sobresale como efecto principal la protección de células y tejidos, lo cual incluye al corazón, las arterias, el cerebro, el hígado, y centralmente a los riñones. Estos mecanismos de protección logran mejorar la eficiencia de la respiración celular a nivel mitocondrial, generando una menor cantidad de especies reactivas del oxígeno, interfiriendo en las cascadas inflamatorias y favoreciendo los procesos de mitofagia, autofagia y reparación celular de los tejidos. Gran parte de esta novedosa información proviene de estudios hechos en células y tejidos cardiaco y renal.^{32,33} Muchos detalles aún se desconocen y están bajo intensiva investigación, pero los beneficios generados por el uso de gliflozinas son contundentes.

Es opinión de este grupo que, en la medida que estas drogas pasen la prueba del tiempo, sus costos sean más accesibles, se supere la barrera de la inercia médica, y se incorporen al arsenal terapéutico en la atención primaria, las gliflozinas serán drogas de primera línea, no solo en los pacientes con diabetes, IC y ERC, sino en la prevención y tratamiento de varias enfermedades crónicas.

Referencias

1. Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, Castellaro C. Protección cardiovascular, renal y cerebral, de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2023;43:184-196
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:323-334
3. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: post hoc analysis of a randomized, double blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1433–44
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-35.
6. Mosenson O, Raz I, Wiviott SD et al.. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Care.* 2022;45:2350–9.
7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39
8. Cohen CM, Schechter M, Rozenberg A, et al. Long-Term, Real-World Kidney Outcomes with SGLT2i versus DPP4i in Type 2 Diabetes without Cardiovascular or Kidney Disease. *CJASN.* 2023; 18:1153-1162
9. Jongs N, Greene T, Chertow GM et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9:755-766.
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023; 12:388:117-127.
11. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:610-621.
12. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial. *Am Heart J.* 2021; 233:141-148.

13. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380:2295-2306
15. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:22-31.
16. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, & SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-1801.
17. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
19. Rahman H, Khan SU, Lone AN, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(16):e030578.
20. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
21. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER. Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023; 8:56-65.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
24. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:215-224.
25. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:1609-1615.

26. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL. et al, The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44:1805-1815.
27. Zinman B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117 – 2128
28. Solomon S, McMurray JV, Claggett B, et al Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387: 1089–1098
29. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J*. 2023 Jun 16;16(8):1187-1198.
30. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, et al . Safety profile of SGLT2 inhibitors; A Brief summary. *Front Cardiovasc. Med*. 2022; 9: 1010693
31. Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G, y cols. Toma de posición. Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 6):1-18.
32. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis *Circulation*. 2022;146:1383-1405
33. Sanz RL, Inserra F, García Menéndez S, et al. Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. *Curr Hypertens Rep*. 2023;25:91-106

Trials (año)	Población	Número pacientes / Seguimiento (años)	Historia DM2 (%) / Historia IC (%)	TFGe (ml/min/1,73 m ²)
EMPA-REG OUTCOME (2015) Empagliflozina 10 o 25 mg	DM2 con ECVAE	7020 3,1	100 10	77 ± 21
CANVAS Program (2017) Canagliflozina 100 o 300 mg	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	10142 2,4	100 14	76 ± 20
DECLARE-TIMI 58 (2019) Dapagliflozina 10 mg	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	17160 4,2	100 10	85 ± 16
VERTIS CV (2020) Ertugliflozina 5 o 15 mg	DM2 con ECVAE	8246 3,0	100 24	76 ± 21
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 m	DM2 con ERC albuminúrica	4401 2,6	100 15	56 ± 18
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica con/sin DM2	4304 2,4	68 11	43 ± 12
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica o ERC (TFGe 20-45); con/sin DM2	6609 2,0	46 10	37 ± 14
SCORED (2022) Sotagliflozina 200-400 mg	ERC con DM2 o FRCV agregados	10584 1,3	49 31	44 ± 11
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE ≤ 40% y CF 2-4) con/sin DM2	4744 1,5	45 100	66 ± 19
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE > 40% y CF 2-4) con/sin DM2	6263 2,3	45 100	61 ± 19
EMPEROR- Reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC (FE ≤ 40% y CF 2-4) con/sin DM2	3730 1,3	50 100	62 ± 22
EMPEROR- Preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC (FE ≤ 40% y CF 2-4) con/sin DM2	5988 2,2	49 100	61 + 20
SOLOIST-WHF (2021) Sotagliflozina 200-400 mg	Hospitalización reciente por IC y DM2	1222 0,8	100 100	51 + 17

Tabla 1: Características de la población incluida en estudios pivotaes hechos con iSGLT2

Modificado de: *Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, Castellaro C. Rev Nefrol Dial Traspl. 2023;43(3):184-196.*¹

ECVAE: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción eyección; IC: insuficiencia cardíaca

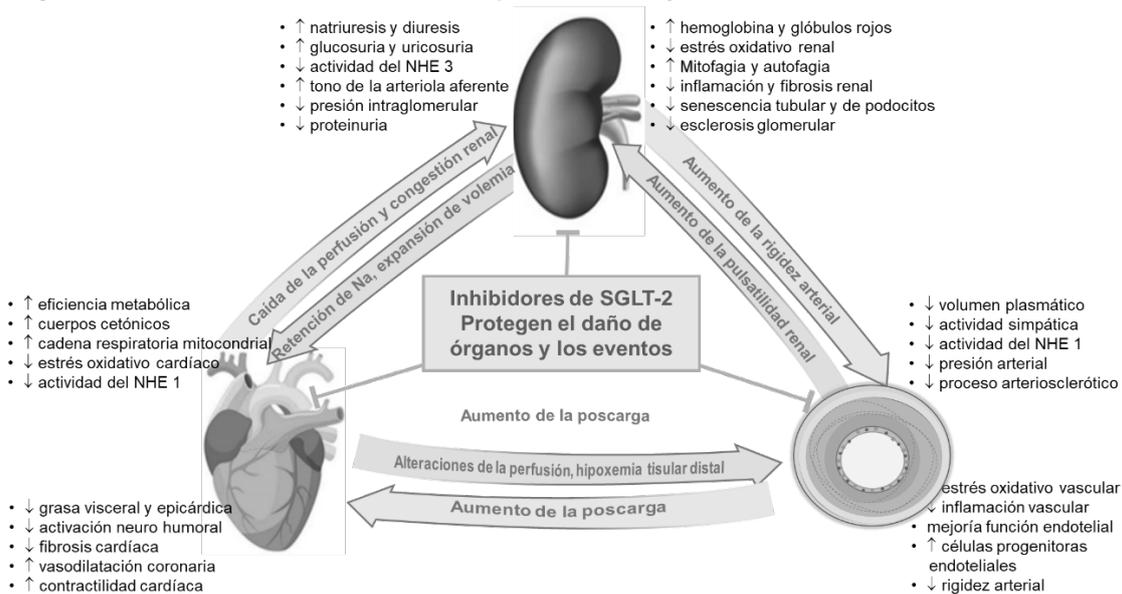
Trials (año)	Población	RR e (IC95%) de muerte CV o empeoramiento IC	p
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 m	DM2 con ERC y/o albuminuria	0,69 (0,57 – 0,83)	p < 0,05
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,71 (0,55 – 0,92)	p < 0,05
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,84 (0,67 – 1,07)	ns
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤ 40% y CF 2-4) con/sin DM2	Subgrupo TFGe < 60 0,71 (0,59 – 0,86)	p de interacción no significativo en relación a subgrupo TFGe > 60 ml/min/1,73 m ²
EMPEROR- Reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤ 40% y CF 2-4; con/sin DM2	Subgrupo TFGe < 60 0,83 (0,69 – 1,00)	p de interacción no significativo en relación a subgrupo TFGe > 60 ml/min/1,73 m ²
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE preservada > 40% y CF 2-4; con/sin DM2	Subgrupo TFGe 45-60 0,68 (0,54 – 0,87)	p de interacción no significativo en relación a subgrupo TFGe > 60 ml/min/1,73 m ²
		Subgrupo TFGe < 45 0,93 (0,76 – 1,14)	p de interacción no significativo en relación a subgrupo TFGe > 60 ml/min/1,73 m ²
EMPEROR- Preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC con FE preservada > 40% y CF 2-4; con/sin DM2	Subgrupo TFGe < 60 0,78 0,66 – 0,91	p de interacción no significativo en relación a subgrupo TFGe > 60 ml/min/1,73 m ²

Tabla 2: Impacto de los iSGLT-2 sobre la muerte CV o empeoramiento de IC en pacientes con ERC

CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

Modificado de: Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, Castellaro C. Rev Nefrol Dial Traspl. 2023;43(3):184-196.1

Figura: inhibidores de iSGLT-2. Mecanismos de protección renal y cardiovascular



Capítulo 7: Tratamiento de la obesidad: ARGLP1, Naltrexona Bupropion, cirugía bariátrica

Fabiana Vázquez, Carla Gauna, Jimena Coronel, Juliana Mociulsky, Paola Harwicz, Vanina Beitia.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD en la ERC

La obesidad aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) por distintos mecanismos, incluyendo la producción excesiva de citoquinas pro-inflamatorias e insulinoresistencia, lipotoxicidad, hipertensión arterial y aumento de la presión de filtrado glomerular¹. La expresión clínica sobre la función renal se expresa inicialmente con aumento del filtrado glomerular, y de la albuminuria, glomeruloesclerosis nodular y lesión tubulointersticial².

El diagnóstico de obesidad constituye un desafío en la población general y muy especialmente en los pacientes con ERC, ya que en estos pacientes podría tener mejor correlación la grasa visceral (evaluado por perímetro de cintura) que el índice de masa corporal (IMC), ya que este último no diferencia composición corporal y en pacientes con ERC la prevalencia de sarcopenia podría subestimar el IMC³.

CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

El descenso de peso favorece la disminución de la proteinuria y puede enlentecer ligeramente la velocidad de caída del filtrado glomerular. No hay evidencia que algún patrón alimentario específico resulte superior a otro para el tratamiento de la obesidad, siendo suficiente con lograr una ingesta hipocalórica **Error! Bookmark not defined.**

El ejercicio en forma aislada puede asociarse a un ligero incremento del FG. Se asocia a mejoría de la calidad de vida, reducción de otros factores de riesgo cardiovasculares, mejoría de la masa muscular y de la capacidad funcional **Error! Bookmark not defined.**

USO DE FARMACOS

Al día de hoy, en Argentina se comercializan 3 fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat, naltrexona-bupropion y liraglutida, en pacientes con IMC mayor a 30, o aquellos con IMC mayor a 27 y comorbilidades asociadas.

ORLISTAT:

Inhibidor de la lipasa pancreática que produce reducción de la absorción de un porcentaje de la grasa dietaria ingerida. Tiene baja eficacia, sin efecto sobre el apetito. Existen en la bibliografía reportes de casos de nefropatía por oxalato. Se recomienda estricta supervisión del paciente en caso de utilizarlo⁴.

NALTREXONA-BUPROPION:

Se contraindica su uso en personas con FG menor a 60 ml/min/1.73 m². Se recomienda evitar su utilización en personas con ERC, ya que podría aumentar la presión arterial y aumentar la creatinina sérica según un estudio con 1 año de seguimiento⁵.

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

Son los fármacos de elección en personas con ERC que requieran tratamiento farmacológico para su obesidad. En nuestro país, con indicación específica para obesidad, solo se comercializa hasta el momento liraglutida 3 mg diarios. Todos los utilizados para el tratamiento de diabetes tipo 2 favorecen el descenso de peso (dulaglutida, semaglutida y liraglutida). En otros países del mundo semaglutida 2.4 mg/semana se encuentra aprobado y se comercializa para descenso de peso.

Según su estructura química, se pueden dividir en:

- Incretino miméticos (análogos de exendina-4): exenatida, lixisenatida y efpeglenatida. Se eliminan principalmente por filtración glomerular, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento renal se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Pueden indicarse hasta 30 ml/min/1.73 m² de FG.

-Análogos del GLP-1 humano: Liraglutida, dulaglutida y la semaglutida (subcutánea y oral). Se metabolizan en los tejidos diana por proteólisis y su eliminación no tiene una vía principal. Debido a su gran tamaño molecular o su unión covalente a la albúmina, están protegidos del aclaramiento renal. Pueden indicarse hasta 15 ml/min/1.73 m² de FG en el caso de Dulaglutida y hasta el inicio de la diálisis en el caso de liraglutida y semaglutida.

Todos actúan sobre su receptor en las células del músculo liso de las arteriolas preglomerulares (arteriolas aferentes, interlobares y arcuatas), en las células yuxttaglomerulares y en el túbulo contorneado proximal renal⁶ y producen efectos de manera directa e indirecta sobre el riñón, entre los que se destacan la reducción de la glucemia y la presión arterial, la pérdida de peso, la reducción de la insulina y otros mecanismos cardio-nefro protectores sobre la disfunción endotelial y la inflamación **Error! Bookmark not defined.**

La mayoría de los datos renales se obtuvieron de ensayos clínicos con objetivos cardiovasculares. En el ensayo LEADER, liraglutida 1.8 comparada contra placebo para evaluar no inferioridad sobre MACE (infarto no fatal, ACV no fatal y muerte cardiovascular), el 23% de los participantes tenían una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) < a 60 ml/min/1.73m², el 36% albuminuria/creatininuria > a 30 mg/g y 10% > a 300 mg/g⁷. El grupo que recibió liraglutida redujo un 22% (HR 0.78 IC del 95%: 0.67-0.92, p=0.003) el riesgo del criterio de valoración secundario compuesto de riñón (nueva aparición de macroalbuminuria, duplicación sostenida de creatinina sérica, inicio de diálisis o muerte renal) El beneficio principal fue reducción de la macroalbuminuria, sin beneficio significativo sobre los demás parámetros⁷.

Dulaglutida mostró una reducción significativa del compuesto renal, con mayor impacto en la aparición de nueva microalbuminuria y una menor incidencia de progresión en el descenso de la TFGe (40% o más) (HR 0,70 (IC 95% 0,57–0,85, p = 0,0004), y 50% o más (HR 0,56 (IC 95% 0,41–0,76, p = 0,0002)⁸.

En el estudio SUSTAIN 6⁹, con semaglutida subcutánea, el 29.5% de los participantes presentó TFGe < 60 % y el 12.7%, macroalbuminuria. El grupo tratado alcanzó una reducción del 36% en el criterio de valoración secundario combinado de riñón. En este estudio también el beneficio renal se debió principalmente a reducción de nueva macroalbuminuria. En un análisis post hoc, los pacientes que recibieron semaglutida 1 mg semanal tuvieron un enlentecimiento significativo de la disminución de la TFGe¹⁰. En el estudio PIONEER¹¹ (semaglutida oral) no se analizaron resultados renales.

El ensayo FLOW, que estudia el efecto de semaglutida 1mg sobre la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC y diabetes mellitus (DM) 2, es el primer estudio con objetivo primario renal, definido como una disminución persistente de la TFG ($\geq 50\%$ desde el punto inicial), falla renal o muerte por enfermedad renal o cardiovascular ¹² En octubre del año 2023 el patrocinante anunció la suspensión del ensayo basado en la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos independiente, dado que los resultados de un análisis intermedio cumplirían con criterios preestablecidos para detener el ensayo tempranamente al presentar eficacia en el grupo tratamiento. Se espera su publicación próximamente.

CIRUGIA BARIATRICA

Cirugía bariátrica (CB) es un término general para una selección de procedimientos quirúrgicos que son indicados como tratamiento para la Obesidad. Múltiples publicaciones demuestran su eficacia también como medio para inducir la remisión de la diabetes y mejorar la salud renal y cardiovascular ¹³

Cirugía bariátrica es una intervención que prioriza la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa y/o moderada con comorbilidades, mientras que la cirugía metabólica tiene por finalidad la mejoría o remisión de la diabetes y patologías asociadas en pacientes con IMC de 27 o mayor ¹⁴.

La mejoría de la inflamación renal y sistémica, un perfil favorable de adipocitoquinas, una reducción en el estado de hiperfiltración, la mejoría de la perfusión renal total y la disminución de tejido adiposo en el seno renal, son mecanismos establecidos o plausibles a través de los cuales la pérdida de peso inducida por la CB revierte y/o previene la progresión de la ERC en pacientes con obesidad.

La TFGe no es precisa en pacientes posterior a CB (debido a la pérdida de masa magra) ¹⁵. La medición de las tasas de excreción de albúmina a través de los índices de Albuminuria/creatininuria (RAC) en orinas matinal o las tasas de excreción absoluta en la recolección de orina 24 horas, porque cuantifica directamente el nivel de daño renal ¹⁵.

En los escasos estudios donde se utilizó la tasa de filtración glomerular medida en lugar de la estimada, se confirmó que en pacientes con hiperfiltración al inicio del estudio, la TFG se reduce después de la CB, mientras que la misma aumenta en pacientes con TFG disminuida al inicio **Error! Bookmark not defined..**

En pacientes con obesidad y nefropatía secundaria a diabetes, un mejor control glucémico después de la cirugía parece retardar la progresión de la enfermedad renal diabética. En un estudio a largo plazo, los pacientes con CB tuvieron una

remisión de la DM más frecuente y menor incidencia de complicaciones microvasculares, incluida la enfermedad renal¹⁶.

Aproximadamente la mitad de los pacientes también presentan resolución de la albuminuria y mostraron una mejor tasa de filtración glomerular estimada^{17 18}.

El número de sujetos necesarios a tratar mediante CB (NNT) para evitar que un paciente desarrolle albuminuria en 10 años se estima en nueve pacientes, pero en el caso de pacientes con diabetes, el NNT se reduce a cuatro. Las complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía, parecen reducirse más del doble en el segundo año postoperatorio (Hazard Ratio 0,44)¹⁹.

La mejoría de la nefropatía posterior a una CB o metabólica pueden relacionarse con el mayor control de los factores de riesgo. Los cambios positivos en la presión arterial²⁰ pueden estar asociados con la restauración de la homeostasis del sistema renina-angiotensina a través de una mejor perfusión renal o drenaje venoso.

Un estudio reciente encontró que la producción de orina aumenta después de la cirugía, y podría sugerir una mejor perfusión renal²¹. La CB produce aumentos en la secreción del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)^{22 23} y los receptores de GLP-1 asociados con el sistema renina en el riñón pueden explicar la natriuresis²⁴.

Además, la remisión de la diabetes mejora la función glomerular mediante la restitución de la señalización normal de la insulina en los podocitos glomerulares y la atenuación de la hiperfiltración¹. La reducción del estado proinflamatorio secundario a la obesidad produce también mejorías en la función glomerular²⁵. Con respecto a las complicaciones de la CB en personas con ERC, se deben tener en cuenta el mayor riesgo de litiasis por oxalatos, y menos frecuente, la nefropatía por oxalatos que evoluciona a ERC terminal, dado que ambas son prevenibles con medidas adecuadas²⁶.

CONCLUSIONES:

Se debe recomendar enérgicamente el descenso de peso en personas con obesidad y ERC. De ser necesario, recomendamos el uso de agonistas del receptor GLP1 y/o indicar cirugía bariátrica. Por otro lado, la utilización de ARGLP1 en pacientes con ERC podría tener efectos beneficiosos en la disminución de la albuminuria o incluso en la caída del FG, sumado al beneficio cardiovascular comprobado y al impacto sobre el control metabólico de estos fármacos, por lo que deben ser considerados en las primeras líneas como tratamiento de la diabetes en los pacientes con ERC. Incluso las guías actuales de diabetes recomiendan la indicación de ARGLP 1 como primer inyectable en la DM 2, salvo contraindicaciones.

1. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2(5):417-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8. PMID: 24795255.

2. Chintam K, Chang AR. Strategies to Treat Obesity in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3):427-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.016. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075388; PMCID: PMC7904606.

3. Madero M, Katz R, Murphy R. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun 7;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716. Epub 2017 May 18. PMID: 28522656; PMCID: PMC546070
4. MacLaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D. Nonrandomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet, and exercise in obese patients with CKD: 2-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):69-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.011. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19926371.
5. Sandino J, Cordero Garcia-Galán L. Anything New in the Treatment of Obesity in Obese Patients with CKD? *Nephron*. 2022;146(6):616-623. doi: 10.1159/000524201. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35447624
6. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):F867-77. doi: 10.1152/ajprenal.00527.2014. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25656368.
7. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011. PMID: 28854085.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):e2. PMID: 31422062.
11. Rodbard HW, Dougherty T, Taddei-Allen P. Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *Am J Manag Care*. 2020 Dec;26(16 Suppl):S335-S343. doi: 10.37765/ajmc.2020.88554. PMID: 33439582.
12. Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 11;15(8):1593-1600. doi: 10.1093/ckj/sfac096. PMID: 35892023; PMCID: PMC9308087

13. Tham JC, le Roux CW, Docherty NG. Cardiovascular, renal and overall health outcomes after bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep.* 2015 May;17(5):34. doi: 10.1007/s11886-015-0588-6. PMID: 25894801.
14. Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica, 2019. Argentina. *Revista Argentina De irugía*, 113(SUP1), 1–70
15. Lieske JC, Collazo-Clavell ML, Sarr MG. Gastric bypass surgery and measured and estimated GFR in women. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):663-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.016. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25085645; PMCID: PMC4349568.
16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988. PMID: 24915261.
17. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc.* 2019 May;33(5):1654-1660. doi: 10.1007/s00464-018-6458-8. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30251143.
18. Imam TH, Fischer H, Jing B. Estimated GFR Before and After Bariatric Surgery in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Mar;69(3):380-388. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.020. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27927587; PMCID: PMC6264887.
19. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988. PMID: 24915261.
20. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond).* 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72. Epub 2014 May 6. PMID: 24798033; PMCID: PMC4285618.
21. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis - long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One.* 2012;7(11):e49696. doi: 10.1371/journal.pone.0049696. Epub 2012 Nov 29. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(5). doi: 10.1371/annotation/88dbb5b7-3f7e-4b26-a5b6-f020d33f0182. PMID: 23209592; PMCID: PMC3510228.
22. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012 May;22(5):740-8. doi: 10.1007/s11695-012-0622-3. PMID: 22354457; PMCID: PMC3319900.
23. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):966-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc49a. PMID: 21107106.

24. Docherty NG, le Roux CW. Improvements in the metabolic milieu following Roux-en-Y gastric bypass and the arrest of diabetic kidney disease. *Exp Physiol*. 2014 Sep;99(9):1146-53. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078790. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25085842.

25. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72. Epub 2014 May 6. PMID: 24798033; PMCID: PMC4285618.

26. Ritz E. Bariatric surgery and the kidney-much benefit, but also potential harm. *Clin Kidney J*. 2013 Aug;6(4):368-72. doi: 10.1093/ckj/sfs161. Epub 2012 Dec 12

Capítulo 8: Calcio-Fósforo y anemia en diferentes estadios de ERC

Jimena Soutelo, Elisa del Valle, Liliana Andrade, Gustavo Laham, Daniela Wojtowicz, Andrea Sanmartino, Marcelo Serrano.

¿Cuáles son las metas de las alteraciones óseas o de la anemia?

¿Cómo lograrlas? Hacer algoritmo diagnóstico y de tratamiento.

¿Mejorar la calcemia ha demostrado enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo cardiovascular (CV)?

¿Mejorar la P ha demostrado enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo CV?

¿Mejorar la Anemia ha demostrado enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo CV?

¿Cuáles son las metas de las alteraciones del metabolismo ósea y mineral en la ERC? ¿Cómo lograrlas? Hacer algoritmo diagnóstico y de tratamiento.

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral (MOM), comienzan desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) y favorecen no sólo el desarrollo de la enfermedad ósea sino también predispone a la aparición de calcificaciones vasculares (CVa) y de tejidos blandos, enfermedad CV y fracturas óseas”, por lo que prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones MOM relacionados con la ERC es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad de éstos pacientes¹. Los cambios en los parámetros bioquímicos del MOM deberían ser evaluados a partir del estadio (E) 3 ajustando la frecuencia según la progresión a E más avanzados ². (Tabla 1)

El diagnóstico de laboratorio de MOM- ERC incluye la cuantificación del calcio sérico (Ca), fosfato (P), Paratohormona (PTH), calcidiol, fosfatasa alcalina (FA) (total e isoenzima ósea) y el estado ácido-base, junto con otros parámetros séricos y urinarios utilizados de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes con ERC. Aunque se ha avanzado mucho en los mecanismos implicados en el rol de FGF23/Klotho, su utilidad en la práctica clínica habitual todavía es muy limitada.

No se recomienda la medición de la densidad mineral ósea (DMO) de forma rutinaria y sólo debería indicarse en casos individualizados.

La interpretación de los resultados requiere un análisis cuidadoso e individualizado. La importancia de un solo valor anormal de cualquiera de los marcadores bioquímicos no debe ser determinante. El diagnóstico y manejo del MOM- ERC debe basarse principalmente en la tendencia de los cambios en estos marcadores. Este concepto juega un rol clave en la interpretación de los valores de PTH³.

Manejo de las alteraciones MOM en ERC

Es importante implementar medidas necesarias para mantener los parámetros bioquímicos dentro de rangos objetivos, dado que puede tener un impacto positivo en la supervivencia.

El estudio COSMOS demostró que la mejoría en los marcadores del MOM se asoció con una reducción significativa de la mortalidad⁴. Los niveles y frecuencia de los controles, varían en función del Estadio de ERC (tabla 1)⁵:

- **FOSFORO**

La hiperfosfatemia es "un factor tóxico" en múltiples niveles y se ha convertido en un importante factor de riesgo asociado con el envejecimiento acelerado y el aumento de la mortalidad. La evidencia clínica disponible sobre los niveles óptimos de P sérico en la ERC se basa principalmente en estudios observacionales que indican que debe mantenerse lo más cerca posible del rango normal^{5,6}.

En la práctica, los enfoques para lograr este **objetivo** incluyen **tres niveles de acción**: reducción de la ingesta dietética de P, uso de agentes quelantes y en los pacientes en diálisis, aumentar la eliminación aumentando los tiempos dialíticos^{7,8,9}.

Dieta: ERC E 3-5 Desde estadios tempranos ERC se recomienda control en los aportes dietéticos de P manteniendo una adecuada nutrición para lograr un balance adecuado. Esto constituye el primer paso para el control de la hiperfosfatemia

Dieta en ERC E5 diálisis (E5D): La ingesta de P debe ser de 800-1000 mg/día ajustado a las necesidades proteicas. Se debe considerar la fuente (animal, vegetal, aditivos) cuando se realizan las recomendaciones dietéticas, enfatizando en la restricción de los aditivos, dado que en estos se presenta como sal inorgánica y por lo tanto es absorbido más fácilmente en el intestino (más del 90%) en oposición al 40 - 60% de absorción del P orgánico, presente en alimentos como proteínas de origen animal y vegetal. Cabe aclarar que las proteínas vegetales se absorben 30 % menos que las proteínas animales¹⁰.

Quelantes o captadores de P en ERC E 3-5D: Indicarlos en hiperfosfatemia progresiva o persistente, a pesar de la prescripción de una dieta restringida en P. No indicar quelantes para prevenir la hiperfosfatemia⁵.

La elección del quelante no depende solamente de los valores de P, sino también de los de Ca, PTHi, los tratamientos que está recibiendo el paciente y la presencia o no de CVA⁵.

En pacientes con tendencia a hipercalcemia, CVA, bajo recambio óseo y niveles de PTH persistentemente bajos, se recomienda el uso de quelantes no cálcicos^{8,9}.

- **CALCIO**

Los niveles de Ca reflejan el balance del mismo—en los pacientes con ERC. La alta carga de Ca o su balance marcadamente positivo, son responsables inmediatos de efectos deletéreos ¹¹.

Lamentablemente los estudios para investigar el balance de Ca en la ERC son escasos, probablemente porque son muy laboriosos y dificultosos. Sin embargo, The Spiegel – Brady Study y The Hill Study realizados en pacientes con ERC E 3-4 sugieren que el aporte total de Ca elemento debería estar entre 800-1200 mg/día para prevenir tanto deficiencia como sobrecarga ^{12 13}.

Las guías de MOM en ERC de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) en base a dichos estudios sugieren: La dosis total de Ca elemento provista, incluyendo la ingesta alimentaria, no debe superar 1000 mg /día ^{8 9}.

La guía KDIGO y la de la SAN sugieren evitar la hipercalcemia en pacientes con ERC E3-5D ^{5 8 9}.

- **VITAMINA D**

En todos los estadios de ERC los niveles de 25(OH)D se sugiere mantenerlos superiores a 30ng/ml ⁹. Administrar ergocalciferol o colecalciferol ¹⁴. **Tabla 2**

TRATAMIENTO DE LOS NIVELES ALTERADOS DE PTH en ERC E 3-5.

- En pacientes con ERC estadios 3a-5 (no diálisis) el nivel óptimo de PTH no se conoce. Evaluar factores modificables, como la hiperfosfatemia, hipocalcemia y la deficiencia de vitamina D (2C) ⁵.

- No se recomienda el uso rutinario de calcitriol o análogos de vitamina D en E 3-5. El riesgo/beneficioso de tratar elevaciones leves de PTH probablemente no es favorable.

-Considerarlo en pacientes con aumento progresivo de la PTH.

-Si se inicia tratamiento, comenzar con dosis bajas y evitar hipercalcemia.

El incremento en la PTH puede representar una respuesta adaptativa adecuada a la disminución de la función renal.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HPTS) EN ERC E 5D

Rango aconsejable de PTH en ERC estadio 5D: 2 a 9 veces el valor máximo normal (130-585 pg/ml) (electroquimioluminiscencia) ⁵.

Evitar niveles de PTH por debajo de 2 veces el valor máximo del ensayo de PTH utilizado, dado que favorece bajo recambio óseo. Valores superiores a 9 veces el valor máximo, favorece el alto recambio óseo. Ambos valores extremos representan riesgo para CVa y evento cardiovascular (ECV) aumentando la morbimortalidad.

Las opciones terapéuticas para descender o mantener en rango los valores de PTH intacta(PTHi) en Argentina incluyen ⁹ .

- Calcimiméticos (Cinacalcet y Etelcalcetida)
- Calcitriol y sus análogos (Paricalcitol y Doxercalciferol)
- Combinación de Calcimiméticos con calcitriol o sus análogos

Es importante en el manejo del HPTS tener presente la interacción y cooperación entre calcimiméticos y calcitriol para regular (+) el receptor sensor de calcio (CaSR) y el receptor de vitamina D (VDR).

En relación a los factores de riesgo en el desarrollo de niveles bajos de PTH se destacan: el tratamiento excesivo con quelantes de fósforo en base a Ca, el uso excesivo de calcitriol o análogos de la vitamina D, Ca elevado en el dializado, diabetes mellitus (DM), malnutrición y edad avanzada.

La DM está asociada con hipoparatiroidismo relativo, en parte porque los productos finales de glicación avanzada han demostrado inhibir la actividad osteoblástica, por aumento de la apoptosis osteoblástica y además de afectar la formación ósea, disminuye la secreción de PTHi en respuesta a la hipocalcemia.

Dosis de las drogas usadas para el tratamiento del HPTS (tabla 3)

CALCIFICACIÓN VASCULAR

La CVa es un factor de riesgo bien reconocido de ECV y mortalidad en la población general, pero particularmente en pacientes con ERC.

Los pacientes con ERC tienen una prevalencia muy elevada de CVa y algunos estudios muestran que pueden duplicar el porcentaje a lo observado en la población general de la misma edad, sexo y región ¹⁵.

La CVa conduce a ECV y aumento de la mortalidad, incluso en los primeros estadios de la ERC. La calcificación de las válvulas cardíacas implica un alto riesgo de disfunción CV.

En pacientes en hemodiálisis crónica (HD) o diálisis peritoneal (DP), las CVa son muy prevalentes e incluso en pacientes jóvenes progresan a un ritmo rápido. Las consecuencias clínicas pueden surgir de un flujo sanguíneo deficiente a través de arterias o válvulas cardíacas calcificadas, pero particularmente de una vasculatura más rígida con un aumento de la poscarga cardíaca ³.

Los pacientes con ERC además de los **factores de riesgo tradicionales** presentan **factores No tradicionales. (Figura 1)**

El tiempo en HD se ha asociado a mayor incidencia de CVa, particularmente en arterias de mediano calibre. Se ha estimado que cada año en diálisis, aumenta un 15% el riesgo de desarrollarla.

En la ERC además de los niveles alterados del P y Ca también hay una reducción de las defensas fisiológicas contra la CVA, en particular una deficiencia relativa de vitamina K y magnesio.

ESTUDIO Y MANEJO DEL PACIENTE CON CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR

Los métodos de diagnóstico para determinar la presencia de calcificación cardiovascular son semicuantitativos y cuantitativos. Dentro de los **semicuantitativos** se encuentran la **Radiografía simple** (Score Adragao, score Kaupilla) y **Ecografía con doppler**. Los **cuantitativos** incluyen la **tomografía por haz de electrones y tomografía multislices**.

La evaluación mediante cualquiera de los métodos antes mencionados, se sugiere efectuarla al inicio de terapia dialítica y anualmente según las guías de la SAN ⁹.

En la ERC es muy importante seguir estrategias capaces de minimizar o prevenir la progresión de la calcificación vascular y tener en cuenta medidas de prevención primaria para controlar los factores de riesgo. Es fundamental promover un estilo de vida saludable, una dieta equilibrada, ejercicio físico regular, evitar el tabaco y mantener una dosis baja de consumo de alcohol. Cuando la CVA ya está presente, la mayoría de las estrategias para reducirlas se centran en corregir en la medida de lo posible, los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales mencionados³.

Así mismo, el tratamiento de las alteraciones del MOM en presencia de CVA deberá evaluarse según los niveles de PTHi ^{5 9}.

¿Mejorar la calcemia ha demostrado enlentecer la pérdida de la función renal o el aumento de la albuminuria o riesgo CV?

Existe en la actualidad evidencia que asocia altas y bajas concentraciones de Ca con incremento de la mortalidad en adultos con ERC. Inclusive hay datos que mostraron una asociación entre Ca elevado y ECV no fatales.

Un estudio francés sobre 8377 pacientes en diálisis mostro que un Ca por debajo de 6.37 mg/dl y por arriba de 9.66 mg/dl se asociaba con un aumento de la mortalidad¹⁶.

Resultados similares fueron publicados en el Estudio-COSMOS, el cual mostro que un Ca entre 7.9 y 9.5 mg/dl se asociaba con menor mortalidad ⁴.

Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios, la hipocalcemia severa se ha asociado a mayor mortalidad. Corregir la hipocalcemia genera dudas. Por un lado, porque corregir la hipocalcemia puede llevar a un balance positivo de Ca (lo niveles de Ca no reflejan el balance de Ca). Por otro lado, la prevalencia de hipocalcemia puede estar incrementada por el uso de calcimiméticos en pacientes con tratamiento dialítico. De hecho, en el estudio EVOLVE no se

encontraron datos negativos en pacientes con hipocalcemia persistente en la rama de cinacalcet ¹⁷.

Cabe destacar que todos los estudios que relacionan niveles de calcemia con mortalidad son de asociación. **No hay ningún artículo en la bibliografía que demuestre que normalizar los niveles de Ca se asocie a una disminución de la mortalidad por cualquier causa o CV. Sin embargo, es de suma importancia en pacientes con hipercalcemia lograr normalizar los niveles de Ca.**

Respecto a si mejorar la calcemia puede enlentecer la caída de tasa filtrado glomerular (TFG), **se sabe que en el contexto de hipercalcemia cualquiera sea la causa, la complicación** renal más importante es la poliuria, consecuencia de la disminución de la capacidad de concentración de la orina en el túbulo distal. La hipercalcemia aumenta las pérdidas renales de sodio y agua, produciendo disminución del volumen extracelular, que a su vez puede disminuir la TFG. El riñón ajusta la eliminación de Ca urinario a la concentración plasmática, de forma que en la hipercalcemia severa la filtración glomerular de Ca supera la reabsorción tubular y se produce hipercalciuria.

El Ca también disminuye TFG directamente porque disminuye el flujo sanguíneo renal y el coeficiente de filtración glomerular. Es importante tener presente que cuando la TFG disminuye, se filtra menos Ca y aumenta el Ca plasmático. La hipercalcemia puede provocar alcalosis metabólica por contracción de volumen, hipokalemia e hipomagnesemia. También se describió acidosis metabólica por bicarbonaturia en el contexto de HPT.

La hipercalcemia persistente se puede asociar con nefrocalcinosis, litiasis renal, diabetes insípida nefrogénica en más del 20 % de los pacientes, acidosis tubular renal tipo 1 o distal.

En la mayoría de los casos se trata de una Injuria renal aguda funcional en el que la disminución de la TFG está mediada por la vasoconstricción y contracción de volumen inducidos por la natriuresis. En las formas crónicas puede existir ERC por nefrocalcinosis, por ejemplo, en la sarcoidosis ¹⁸.

Como dijimos anteriormente es de esperar que una corrección rápida de los niveles de Ca hacia la normalidad, evitara las complicaciones agudas y crónicas de la hipercalcemia y normalizaran la caída del FG de 0.7 a 1 ml/min por año como se observa en personas sanas mayores de 40 a 45 años.

No hay bibliografía referida a niveles de calcemia y albuminuria.

¿Mejorar la fosfatemia ha demostrado enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo CV?

RIESGO CV

La principal causa de muerte en pacientes con ERC es la CV. Las alteraciones en el MOM, entre ellas la hiperfosfatemia y el aumento del FGF-23 han sido asociadas al aumento de riesgo CV en la ERC ¹⁹.

La hiperfosfatemia en la ERC se produce por la disminución en la excreción renal de P, y ha sido asociada con la inducción de CVa. El FGF-23 es una hormona fosfática, cuya función principal es mantener la P en rango normal; el aumento de FGF-23 en la ERC ha sido vinculado a hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), fibrosis cardíaca e hipertensión arterial (HTA).

Es así como los pacientes con hiperfosfatemia severa (>7.5 mg/dl) tienen un 25% más de riesgo de desarrollar ECV que aquellos con fosfatemia < 4.5 mg/dl, y los pacientes en diálisis con fosfatemia > 6.5 mg/dl tienen un 27% más de riesgo de muerte que aquellos con fosfatemia entre 2.4 y 6.5 mg/dl ²⁰.

Dado que el tratamiento destinado a la reducción aislada de FGF-23 llevaría a un aumento concomitante de P, las estrategias terapéuticas en pacientes con ERC se focalizan en reducir la hiperfosfatemia. En este sentido, los quelantes de P, al secuestrar al mismo e impedir su absorción intestinal, son ampliamente utilizados en el tratamiento de las alteraciones en el MOM en ERC. Los quelantes no cálcicos, tales como carbonato de sevelamer, logran disminuir los valores de P y FGF-23, a diferencia de los cálcicos que no sólo no disminuyen FGF-23, sino que pueden aumentarlo y favorecen el desarrollo de CVa.

Sin embargo, y pese a la asociación demostrada entre P y riesgo CV, **no existe evidencia al momento que demuestre que la reducción de P reduzca el riesgo CV en estos pacientes**. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico randomizado y multicéntrico que intentará responder este interrogante ²¹. (ClinicalTrials.gov ID NCT03573089).

Un análisis post hoc del estudio EVOLVE ²² por su lado, ha demostrado que la reducción del FGF-23 producida por el cinacalcet en contexto del tratamiento de HPTS se asoció con una reducción del objetivo primario, descenso de muerte CV, muerte súbita cardíaca y fallo cardíaco, comparado con placebo.

ASOCIACION CON PROGRESION ERC

Con relación al efecto de la P sobre la progresión de la ERC, existe evidencia discordante. Muchos estudios, entre ellos el AASK ²³ y el REIN ²⁴, mostraron una asociación entre la hiperfosfatemia y el empeoramiento en la función renal, mientras que en el estudio KEEP ²⁵ no se llegó a la misma conclusión.

La extensión de la disfunción endotelial al endotelio glomerular, la CVa inducida por el fósforo, el daño directo sobre podocitos y el aumento de FGF-23 son algunos de los factores a los que se atribuye esta asociación ²⁶.

De todos modos, no existe evidencia que haya demostrado que el tratamiento de la hiperfosfatemia logre enlentecer la progresión de la ERC.

ASOCIACION CON ALBUMINURIA

La albuminuria ha sido considerada tradicionalmente como un marcador pronóstico de función renal, así como de enfermedad CV y disfunción endotelial²⁷.

A su vez, se ha demostrado en estudios observacionales que la albuminuria puede generar retención tubular de fósforo, independientemente del grado de afectación de la función renal, y que reducciones en la excreción de fósforo pueden disminuir la proteinuria^{28 29}.

Si bien estos hallazgos surgen de estudios observacionales, sugerirían una asociación entre el P y la albuminuria. Esto a su vez es reforzado con el hallazgo de que el citrato férrico, un nuevo quelante de fósforo, reduce los niveles de albuminuria¹⁹.

¿Cuáles son las metas de anemia en la ERC?

Definición de Anemia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de Hb para establecer la existencia de anemia en ancianos es igual o menor a 12 g/dL para las mujeres y 13 g/dL en los hombres

Estos valores sirven para establecer el diagnóstico de anemia, pero no para indicar su tratamiento.

¿Cuándo iniciar el estudio de Anemia?

Cuando la Hb es < 11 gr/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes.

Cuando la Hb es < 12gr/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas.

La anemia asociada a la ERC es normocítica y normocrómica y sin ferropenia (ferritina > 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST] > 20%). Si no es así, deben sospecharse otras causas de anemia.

¿Cómo lograr las metas de anemia en la ERC? Algoritmo diagnóstico y tratamiento

Según las guías KDIGO deben medirse los niveles de Hb en pacientes con ERC según el estadio³⁰ **(38)** (tabla 4)

En pacientes **sin anemia**, los niveles de Hb deben medirse cuando este clínicamente indicado (desarrollo de síntomas propios de anemia como astenia, disnea, taquicardia, etc) **Figura 2 -3**

¿Mejorar la anemia ha demostrado enlentecer el riesgo CV?

La anemia es una complicación frecuente en la ERC y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC.

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a ella, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, a la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, al aumento de los niveles de hepcidina, a una vida media de los hematíes acortada o déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico) entre otros

^{31 32}.

La anemia en la ERC puede aparecer desde estadios precoces ³⁰ sin embargo, lo habitual es que aparezca en estadio 4, incluso antes en pacientes y con mayor gravedad ³³.

En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, alrededor del 90% de los pacientes presentan anemia, tal como se demostró un estudio nacional (APREDIA SAN-ANBA) ³⁴.

Varios investigadores han estudiado la relación entre la anemia y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la ERC. Foley et al,³⁵ encontraron que la HVI estaba presente en el 73,9% de los pacientes incidentes en diálisis. Esto es importante porque la HVI se asocia fuerte e independientemente con un mayor riesgo de mortalidad. Como fue demostrado por Silberberg et al ³⁶ que analizaron una cohorte de 78 pacientes en HD, existe una fuerte asociación entre el empeoramiento de la anemia y la HVI. Asimismo, Levin et al ³⁷ estudiaron a 175 pacientes con ERC sin diálisis, la HVI se encontró en el 38,9% de los pacientes. Hubo una asociación con la anemia, puesto que cada concentración de Hb menor de 1 g/dl, se asoció con un 6 % más de HVI. Los primeros estudios de intervención con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a menudo sin suficiente poder estadístico, insinuaron el potencial del tratamiento para inducir la regresión de la HVI.

También a los factores de riesgo CV presentes en la población general, como HTA, DM, dislipemia y tabaquismo se le suma la anemia como principal determinante del desarrollo de la HVI, incrementando la mortalidad ^{38 39}.

Múltiples estudios demostraron que corregir la anemia con AEE conducía a la estabilización de la función ventricular ⁴⁰ pero solo en forma parcial, dado el origen multifactorial de su desarrollo, así lo evidencia el estudio Canadiense de Normalización de la Hb, al concluir que no existe regresión completa, pero cambia la geometría ventricular.

Más aún, estudios como CREATE ⁴¹, en pacientes con ERC prediálisis, relacionaron valores elevados de Hb con el riesgo CV donde la corrección completa y temprana de la anemia no redujo el riesgo de ECV. Tiempo después FDA y EMA, concluyeron que superar niveles de Hb por encima de lo normal era

el causal de complicaciones CV, desalentando \geq Hb 13 g/dl, que, si bien mejoran el grado funcional, repercute en un mayor número de complicaciones CV.

La anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es un factor de riesgo de mortalidad y hospitalización.

Varios autores coinciden en un incremento del riesgo de muerte o evento mayor, incluida la hospitalización, por cada reducción del 1% del hematocrito, mientras que un aumento de 1 g/dl de Hb, produce una reducción de la mortalidad al año del 40% y del riesgo de hospitalización por IC del 21% ⁴².

Se ha descrito una relación entre anemia y peor evolución en pacientes con ERC, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo e IC avanzada. Se ha encontrado que el gasto cardiaco está aumentado con una Hb < 10 (hematocrito < 30-33%).

La anemia en la IC influye también en la hospitalización, y se ha encontrado una relación de las cifras de Hb con el número de ingresos por IC. En este sentido, el hematocrito bajo puede ser más un factor de riesgo de hospitalización que de mortalidad.

En el estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), la anemia se asocia con mortalidad por fallo de bomba. Estos datos constituyen un argumento sólido para el tratamiento de la anemia ⁴³.

En estas condiciones, aumenta más el interés por el tratamiento con eritropoyetina debido a sus propiedades citoprotectoras sobre el miocardio ⁴⁴.

El Comité de Anemia de la SLANH considera que un rango de Hb entre 10 y 12 g/dl es un objetivo adecuado, seguro y accesible para el tratamiento de la anemia con AEE en la mayoría de pacientes con ERC en cualquier estadio. Asimismo, creemos que dicho tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, comorbilidades, antecedentes del paciente, sus necesidades funcionales y expectativas personales, así como la dosis necesaria para compensar la anemia.

Curiosamente, en los pacientes con IC crónica lo que más se asocia a problemas graves es la deficiencia de hierro, más que la anemia. La calidad de vida, la capacidad de ejercicio y los síntomas mejoran en estos pacientes cuando se resuelve el déficit de hierro y se reduce el riesgo de hospitalizaciones por IC y mortalidad ⁴⁴.

¿Mejorar la anemia ha demostrado enlentecer la pérdida de la función renal?

Existen varios estudios que evaluaron el efecto o consecuencia del tratamiento de la anemia para retardar la progresión de la ERC. Los estudios más grandes, demuestran una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con la mejoría de la anemia, pero en la gran mayoría de estos estudios se demostraron resultados contradictorios sobre

su efecto en la progresión de la ERC con la corrección de la anemia en estadios pre -diálisis.

En 2016 en Cochrane se realizó un metaanálisis con el objetivo de demostrar si el uso de eritropoyetina en pacientes en pre-diálisis generaba corrección de la anemia y si esto mejoraba la calidad de vida. Así mismo se evaluó, si el uso de eritropoyetina se asociaba con una mayor incidencia de eventos adversos como aumento de la presión arterial y aceleración del ingreso a diálisis ⁴⁵. En este metaanálisis si bien todos los estudios demostraron datos estadísticamente significativos en los pacientes tratados con eritropoyetina respecto a la mejoría en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, **no se demostraron beneficios estadísticamente significativos en la progresión de la ERC o el inicio de la diálisis** ⁴⁵.

Por otro lado, en lo que respecta al uso de hierro y la disminución o no de la TFG ocurre algo similar. En el estudio REVOKE, en el cual participaron 136 pacientes con ERC (no diálisis) y anemia ferropénica, comparó el hierro sacarosa endovenoso versus oral en términos de la TFG. Este estudio demostró una disminución similar en la TFG en ambas modalidades de tratamiento con hierro ⁴⁶. En dicho ensayo se demostró una disminución de la TFG después de ajustar a los pacientes por cuestiones demográficas, por medicaciones y por comorbilidades.

Así mismo el estudio FIND-CKD, en el cual se incluyeron 626 pacientes con ERC sin diálisis, anemia ferropénica y sin tratamiento con AEE, fueron aleatorizados a recibir hierro carboximaltosa intravenoso (IV) versus hierro oral, no se demostraron cambios estadísticamente significativos con respecto a la reducción de la TFG con la administración de ambos tipos de hierro ⁴⁷.

El estudio FAIR – HF si demostró que la administración de hierro carboximaltosa IV versus placebo, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica Clase II o III y deficiencia de hierro, mejora estadísticamente significativa la TFG en aquellos pacientes que recibieron hierro EV con respecto a placebo ⁴⁸.

En conclusión, los diferentes estudios que compararon la administración de hierro tanto por vía endovenosa como vía oral, si bien demuestran mejoría de la TFG no dejan de ser contradictorios, dado que no son estudios a largo plazo, y existen otras variables que no son del todo controladas.

Por lo tanto, es perentorio la realización de estudios controlados aleatorizados de más larga duración para demostrar si el uso de hierro ya sea en su forma intravenosa u oral, y de eritropoyetina en lo que respecta a la corrección de la anemia en los pacientes con ERC sin diálisis, son realmente útiles para evitar la progresión de la ERC y el ingreso prematuro a diálisis.

¿Mejorar la Anemia ha demostrado enlentecer o mejorar el aumento de la albuminuria?

Con respecto a si mejorar la anemia en pacientes con ERC ha demostrado enlentecer o mejorar la albuminuria, **existen pocos datos y controvertidos**.

En los estudios REPAIR-IDA trial y FIND-CKD trial los autores evaluaron solo TFG como parámetro de función renal pero no la albuminuria ^{49 50}. Más aún, en una revisión sistémica de terapia con hierro oral versus intravenoso en individuos con ERC nuevamente los autores evaluaron solamente la TFG ⁵¹.

Hasta el momento solo en el estudio REVOKE evaluó el uso de hierro oral vs IV en pacientes con ERC sin diálisis, observó un aumento significativo de la proteinuria en el tiempo (P = 0,04) en ambos grupos de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos ⁵².

Dada la escasez de datos con respecto a la evolución de la albuminuria en pacientes con ERC que reciben tratamiento de la anemia, se justifican estudios clínicos adicionales con un seguimiento más prolongado para evaluar dicho parámetro.

Bibliografía Final

1. Cannata-Andía J, Vicente Torregrosa J. Los nefrólogos españoles y el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34:175-88.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, et al ; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1945-53.
3. Cannata-Andía J, Martín-Carro B, Vírgala JM et al. Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management *Calcif Tissue Int*. 2021; 108(4):410-422.
4. Fernández-Martin JL et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS Study. *Nephrol Dial Transpl*. 2015; 30(9):1542–1551.
5. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int suppl* (2011). 2017 Jul; 7(1):1-59.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009. Aug (113):S1-130.
7. Cannata-Andía J, Martin K. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):541-7.
8. Peñalba A, Alles A, Del Valle E et al. 1er Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo IV. Tratamiento de la hiperfosfatemia y mantenimiento del calcio en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis. *Dial Traspl*. 2011;32(1):32-38.
9. 2do Consenso del metabolismo óseo-mineral. 2017. Grupo de Trabajo MOM. Sociedad Argentina de Nefrología.
10. Ritz E et al. Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012. 109(4):49–55

11. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83(5):789-91.
12. Spiegel D, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012; 81: 1116–1122.
13. Hill K, Martin B, Wastney M et al. Oral calcium carbonate effects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013, 83: 959–966.
14. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102
15. Román-García P, Rodríguez-García M, Cabezas-Rodríguez I et al. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis. *Med Princ Pract* 2011. 20(3):203–212.
16. Denis Fouque, Hubert Roth, Solenne Pelletier, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets?. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013, Vol 28, Issue 2, 360–367.
17. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. Effect of Cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. EVOLVE Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.
18. Albalade Ramón M, De Sequera Ortíz P, Izquierdo García E et al. Trastornos del Calcio, Fósforo y Magnesio. Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/206>
19. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M; FGF23 and Phosphate–Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins* 2019; 11: 647.
20. McCullough PA. Phosphate Control: The Next Frontier in Dialysis Cardiovascular Mortality. *Cardiorenal Med* 2021; 11: 123–132.
21. ClinicalTrials.gov ID NCT03573089.
22. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015; 132: 27-39.
23. Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2928-2936.
24. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al; REIN Study Group. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1923-1930.
25. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al; Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Investigators. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 989-997.
26. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol* 2021 September 25; 10(5): 76-87.

27. Gutiérrez Rodríguez DR, Rodríguez Pardillo C, Perdomo Morente L. Microalbuminuria. Factor de riesgo renal y cardiovascular. *Nefrología* 2006; 26, 5: 637-638.
28. De Seigneux S, Wilhelm-Bals A, Courbebaisse M. On the relationship between proteinuria and plasma phosphate. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14509.
29. Chang AR, Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. *Annu Rev Nutr* 2017; 21, 37: 321–346.
30. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012 supplements, Vol2, issue 4; 279- 335.
31. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 26; 8:642296
32. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc. Nephrol* 2012; 23 (10): 1631-1634.
33. Cho M, Hansen J, Peters C, Cheung A, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019; 96: 750-760
- 34.. Lombardo ME, Andradre L, Demicheli H et al Situación actual de la anemia asociada a enfermedad renal en una muestra poblacional de pacientes con deterioro de la función renal, sin requerimientos de diálisis en la República Argentina. Estudio APREDIA. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 2014; Vol 34 Num 3: 112-122. 36
35. Foley R N, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000;58(3):1325-1335.
36. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*, 2004, 17 (6): 749-761.
37. Levin A, Thompson CR, et al Left ventricular mass index increase in early renal Disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999, 34(1): 125-134.
38. Ma J, Ebben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10 (3): 610-619.
39. Harnet JD, Foley R, Kent G et al. Congestive heart failure in dialysis patients prevalence, incidence ,prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1993; 47 (3): 884-890.
40. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effects of recombinant Human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541- 548.
41. Macdougall Iain. Create: New strategies for early anaemia management in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 suppl 2: 13-6.
- Okonko D and Anker S. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Cardiac Failure.* 2004; 10 Suppl S: 5-9.
42. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard C. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and Kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:47–57.

43. Mozaffarian D, Nye R, Levy W. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evolution (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003. 4; 41(11):1933-9.
- 44.. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *NEJM* 1998;339 (9):584-590.
45. Cody_JD, Hodson_EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
46. Kassianides X, Hazara AM, Macdougall LC, et al. The Impact of Intravenous Iron on Renal Injury and Function Markers in Patients with Chronic Kidney Disease and Iron Deficiency without Anemia. *Kidney Int Rep* 2021; 7(2):322-326.
47. Macdougall LC, Bock AH, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic Kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (11):2075-2084.
48. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltosa on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 329-339.
49. Onken JE, Bregman DB, Harrinton RA et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4): 833-842.
50. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. FIND-CKD Study Investigators. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Sep 1;32(9):1530-1539.
51. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolignano D, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 21;2(2):CD007857. DOI: 10.1002/14651858.CD007857.pub3.
52. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015; 88 (4):905-914.

Estadio ERC	Calcio		Fósforo		PTH		25(OH) vitamina D	
	Niveles (mg/dl)	Frecuencia	Niveles (mg/dl)	Frecuencia	Niveles (pg/ml)	Frecuencia	Niveles (ng/ml)	Frecuencia
3a - 3b	8,4 - 9,5	3-6 meses	2,7 - 4,5	3-6 meses	< 65	6-12 meses	> 30	1-2 al año
4	8,4 - 9,5	3 meses	2,7 - 4,5	3 meses	65 - 110	3,6 meses	> 30	1-2 al año
5 no diálisis	8,4 - 9,5	mensual	2,7 - 5	mensual	65 - 110	3 meses	> 30	1-2 al año
5 diálisis	8,4 - 9,5	mensual	3,4 - 5,2	mensual	2-9 veces VN	3 meses	> 30	1-2 al año

Tabla 1: Objetivo de calcio-fosforo-PTH y vitamina 25(OH)D y seguimiento según estadio enfermedad renal.

Clasificación	Recomendaciones
Deficiencia: 25(OH)VitD: < 20 ng/ml	50.000 UI semanales de Colecalciferol, por 8 Semanas 1 frasco de Vit3 cada 2 semana 21 gota/sem de VitD2 por 2 meses
Insuficiencia : 25(OH)VitD: 21-29 ng/ml	25.000 UI cada 15 día de Colecalciferol, por 8 Semanas 1 frasco de Vit3 por mes 10 gota/sem de VitD2 por 2 meses
Mantenimiento : 25(OH)VitD: ≥ 30 ng/ml	800- 4000 UI día de Vit D3 1 frasco de 100.000 UI VitD3 cada 1-3 meses

Tabla 2: Clasificación y recomendaciones de Vitamina D 25(OH).

TRADICIONALES	NO TRADICIONALES
Edad	Hiper e hipoparatiroidismo
Hipertensión arterial	Hiperfosfatemia
DM	Hipercalcemia
Hiperlipidemia	Inflamación
Tabaquismo	Stress oxidativo
Sedentarismo	Tiempo en diálisis
Inhibidores de vitamina K	Malnutrición
Enfermedad coronaria prematura	Baja Fetuina A
	Hiperhomocisteinemia

Figura 1: Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales

Agente	Dosis
Calcitriol	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 0.25/2 ug x día
Análogos Vit D (Paricalcitol)	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 5-15 ug PD VEV o 1-2 ug c/24 a 48 hs VO
Calcimiméticos	De acuerdo a PTHi: . Cinacalcet 30-180 mg/día VO Etelcalcetida: 5-15 mg VEV Postiálisis

Tabla 3: Dosis para tratamiento hiperparatiroidismo

				con anemia y sin agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)
Monitoreo	anual	Cada 6 meses	6	Cada 3 meses

Tabla 4: Guías KDIGO indicación para evaluación hematológica en enfermedad renal

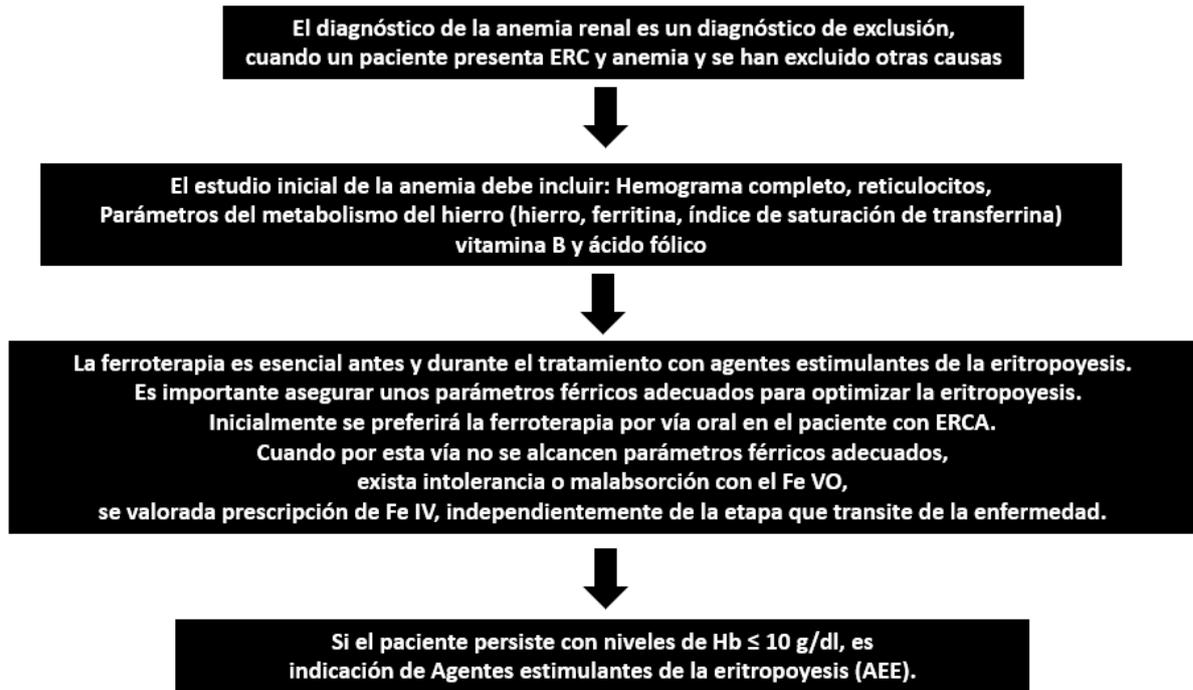


Figura 2: Algoritmo anemia en enfermedad renal.

Recomendaciones actuales

El objetivo del tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) (estadios sin diálisis)

es alcanzar y mantener un nivel de Hb entre 10 y 12 g/dl,
con Ferritina > 100 ng/ml (entre 200 y 500 ng/ml) y TSAT > 20% (entre 20 y 50%).

FDA recomienda mantener el rango de Hb entre 10 y 12 gr/dl

Figura 3: Recomendaciones de objetivos de anemia en enfermedad renal crónica avanzada (ERCA)

Capítulo 9. Nefrotoxicidad por fármacos

Marina Papaginovic, Guillermo Rosa Diez, Sonia Butto, Claudio González

Introducción

La nefrotoxicidad inducida por fármacos, también denominada enfermedad renal inducida por fármacos (ERIF) afecta entre el 14% y el 26% de los pacientes adultos y a el 16% de los pacientes pediátricos. Sin embargo, la incidencia de ERIF puede llegar al 66%. Entre los adultos mayores la incidencia es mayor, puesto que estos se caracterizan por presentar múltiples enfermedades, la polifarmacia y, por lo tanto, están sujetos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos que pueden dañar los riñones. La disfunción renal suele ser reversible al suspender el fármaco causante; sin embargo, pueden producir daño estructural irreversible. La nefrotoxicidad se manifiesta en un amplio espectro, reflejando daño en diferentes segmentos de la nefrona, incluidos los segmentos glomerulares y tubulares¹.

Definición de Nefrotoxicidad Inducida por Fármacos

La ERIF se define como cualquier daño renal causado directa o indirectamente por medicamentos, que altera su función.

Se clasifica según el mecanismo causante o el tiempo de evolución.

La ERIF aguda se reconoce como un aumento de 0,5 mg/dl o del 50% el valor de la creatinina sérica, durante un período de 24 a 72 horas (Hs) después de un mínimo de exposición al fármaco de 24 a 48 hs².

Según el curso temporal y la duración de la disfunción renal, Mehta et al, propuso clasificar clínicamente la nefrotoxicidad relacionada con los fármacos en aguda (1 a 7 días), subaguda (8 a 90 días) y crónica (persistencia más de 90 días con desarrollo de ERC)³.

Estas categorías fueron adaptadas de los modelos conceptuales propuestos por Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para la enfermedad renal aguda (AKI). La lesión del riñón más allá de los 7 días, pero menos de 90 días, refleja una lesión subaguda similar conceptualmente a la enfermedad renal aguda propuesta por KDIGO⁴.

Características de la Nefrotoxicidad

Se distinguen varios mecanismos de nefrotoxicidad relacionada con fármacos:

1) inflamatorios e inmunitarios que conducen a glomerulonefritis o nefritis intersticial aguda o crónica; 2) hemodinámico intraglomerular que desencadena una lesión renal aguda; 3) toxicidad de las células tubulares con riesgo de necrosis tubular aguda; 4) nefropatía por cristales, 5) por rabdomiólisis 6) microangiopatía trombótica (véase tabla 1)⁵.

Contrastes yodados

La lesión renal aguda atribuida a la administración de contraste yodado, se denomina nefropatía inducida por contraste (NIC).

Los pacientes de “riesgo” son los que presentan:

- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <60 ml/min/1,73 m² con proteinuria significativa (definida como albuminuria >300 mg/día, que corresponde a proteinuria > 500 mg/día).
- TFGe <60 ml/min/1,73 m² y comorbilidades como diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o mieloma múltiple.

- TFGe <45 ml/min/1,73/m² incluso en ausencia de proteinuria o cualquier otra comorbilidad.

Los pacientes de “ALTO riesgo” son los que presentan:

- TFGe <45 ml/min/1,73 m² con proteinuria y DM u otras comorbilidades o todos los pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

Las principales manifestaciones clínicas de NIC incluyen, aumento de la creatinina sérica, dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la exposición del contraste yodado y que suele ser leve y sin oliguria.

Pueden desarrollar oliguria, pacientes con IRA grave y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de moderada a grave al inicio del estudio. El diagnóstico diferencial incluye, la enfermedad renal ateroembólica, NTA isquémica, nefritis intersticial aguda y cambios prerrenales causados por la adición o ajustes de dosis de diuréticos e IECA o BRA en el período post contraste⁶.

La prevención incluye las siguientes medidas:

- Considerar la necesidad del uso del contraste yodado (riesgo/beneficio).
- Uso de iodixanol o agentes no iónicos de baja osmolalidad, como iopamidol o ioversol, en lugar de iohexol (Grado 1B); usando la dosis más baja de contraste y evitar estudios frecuentes (no menos de 48 horas de diferencia).
- Evitar la depleción de volumen y los antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Para los pacientes de mayor riesgo, expansión de volumen con líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 1B).
- Para los pacientes en riesgo, en ausencia de contraindicaciones para la expansión de volumen, líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 2C).

Se recomienda la expansión con solución salina isotónica en lugar de bicarbonato para prevenir asociación de contraste a AKI (Grado 1B). El bicarbonato no proporciona beneficio adicional a la solución salina, es necesario combinarlo y es más costoso.

- Ambulatorios, 3 ml/kg durante una hora antes del procedimiento y de 1 a 1,5 ml/kg/hora durante y de 4 a 6 hs después del procedimiento, con la administración de al menos 6 ml/kg después del procedimiento, independientemente del tipo de líquido.
- Hospitalizados, 1 ml/kg/hora durante 6 a 12 hs antes, en el trascurso y después del procedimiento.

Suspender iSLGT2 y metformina 24 hs antes y hasta 24 horas después del procedimiento de contraste^{4 6 7}.

LESIÓN RENAL AGUDA POR CRISTALES INDUCIDA POR FOSFATO

Introducción

La preparación intestinal para la realización de estudios endoscópicos se realiza con drogas catárticas con fosfato de sodio (FSO) o polietilenglicol (PEG).

Se ha descrito la nefropatía por fosfatos, que genera IRA por depósitos de cristales y la posibilidad de evolucionar a la ERC.

La incidencia de IRA después de la preparación con FSO es de 1 a 4% en la población general.

El FSO induce un aumento transitorio en los niveles séricos de fósforo, sodio y cloro, mientras que disminuye las concentraciones séricas de calcio y potasio. La hiperfosfatemia, puede deberse a dosis excesivas y/o repetidas, aumento de la absorción intestinal o alteración de la excreción renal. La absorción intestinal se ve facilitada por una alteración del peristaltismo intestinal, que prolonga la retención de estas sustancias en la luz intestinal ^{7 8}.

Una dosis única de 45 ml de FSO contiene 5,8 g de fósforo elemental, generalmente, se administran 1 a 2 dosis separadas por 10 a 12 horas antes de la colonoscopia. La excreción se produce mediante filtración glomerular y reabsorción tubular, principalmente en el túbulo proximal. En el caso de una gran carga de fosfato, la rápida regulación negativa de la reabsorción proximal conduce a un aumento del suministro de fosfato a la nefrona distal.

Esta respuesta fisiopatológica normal, en combinación con una pérdida de volumen por la diarrea inducida por FSO, conduce a un aumento de fosfato de calcio en el túbulo distal, produciendo cristales de fosfato de calcio ^{9 10 11}.

Cuando la orina está sobresaturada y los factores amortiguadores como el pH, el citrato y el pirofosfato se ven superados, la excreción renal de fósforo se ve comprometida y se produce la cristalización. El daño tubular producido por la liberación de especies reactivas de oxígeno cuando los cristales de fosfato de calcio se unen a las células epiteliales tubulares es la vía principal que conduce a una excreción renal alterada.

Los factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda por fosfatos incluyen: edad avanzada, sexo femenino, ERC, deshidratación, el tratamiento con diuréticos, diarrea y, en menor medida, la DM y el uso de fármacos como AINE, IECA y BRA ^{12 13}.

Diversos estudios han examinado la incidencia de IRA o ERC después del uso de FSO. El mayor fue un análisis de cohorte observacional de 9799 pacientes. La IRA (estimada como el aumento del 50 % en la creatinina sérica dentro del año posterior a la colonoscopia) se produjo en el 1,29 % de los 6432 pacientes que recibieron FSO y en el 0,92 % de los 3367 pacientes que recibieron PEG. Éste y otros estudios establecieron que los factores de riesgo para nefropatía por fosfatos son similares a los factores de riesgo de IRA de otras causas ^{14 15 16}.

Manejo de la nefropatía aguda por fosfato

Se basa en el tratamiento agudo y la prevención. Corregir la hiperfosfatemia y la hipercalcemia es la clave.

En aquellos que presentan un curso insidioso y síntomas inespecíficos, la biopsia renal es importante para el diagnóstico.

Recomendamos evitar el FSO en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, comorbilidades, ingesta concomitante de IECA, AINE, inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y diuréticos.

Recomendaciones

1. Minimizar la dosis de fosfato de sodio oral.
2. Aumentar el intervalo entre dosis orales de fosfato de sodio.
3. Administrar líquidos antes del fosfato de sodio oral (para evitar la depleción de volumen).

4. Minimizar los riesgos renales del fosfato de sodio oral.
5. Hidratación intravenosa con solución salina isotónica durante y después del procedimiento.
6. Realizar exámenes de laboratorio pre y post procedimiento de los parámetros básicos de funcionalidad renal.
7. De ser posible utilizar otro tipo de catárticos como PEG o combinarlos con el fin de reducir la dosis de FSO a valor igual o menor de 45 ml.

Es importante considerar que en la actualidad no hay evidencia documentada de interacción entre el fosfato de sodio y los nuevos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM como los iSGLT2 o agonistas del receptor de glucagón like peptide 1 (AR-GLP1), sin embargo su uso abarca poblaciones que tiene riesgo aumentado de presentar lesión aguda por fosfatos debido a padecer de un mayor número de factores de riesgo predisponente de la misma¹⁷.

Insuficiencia renal asociada a inhibidores de la bomba de protones

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden ser un factor de riesgo de ERC, potencialmente mediada por una IRA recurrente¹⁸, así como nefritis intersticial aguda también esta descrita insuficiencia renal crónica en diferente porcentaje según la población estudiada.¹⁹

Se estima que es la tercera causa de IRA en pacientes hospitalizados. En el Registro Español de Glomerulonefritis, el porcentaje de biopsias que cumplen este diagnóstico ha aumentado del 3,6% al 10,5% en la última década, con un aumento más pronunciado en la población anciana (del 1,6% al 12,3%). Al parecer, ese aumento está relacionado con el uso generalizado de antibióticos, IBP y AINE²⁰.

Existen varios estudios que informan sobre el aumento NIA y su relación con distintas drogas. Valluri et al informaron que los antibióticos y los IBP fueron las causas más frecuentes de NIA- ID en su cohorte (35%), seguido por los AINE (20%)²¹.

Recientemente Fernández-Juárez et al, informaron que los fármacos más frecuentemente asociados a NIA fueron los AINE (27%), seguidos de los antibióticos (22%) y los IBP (4%)²².

La hipomagnesemia causada por IBP, también se considera uno de los posibles predictores de la disminución de la función renal e IRA.

El intervalo entre el consumo del fármaco y la aparición de la NIA oscila entre 1 semana y 9 meses.

La gravedad de la IRA en la NIA inducida por IBP puede ser menor en comparación con otros fármacos como los antibióticos, pero la probabilidad de recuperación también es menor²¹. Esto podría explicarse por la mayor duración del tratamiento y la consiguiente mayor exposición al fármaco. Estas características dibujan una lesión renal que resulta difícil en su diagnóstico y cuya expresión clínica sería más compatible con ERC que con episodios de fracaso renal agudo. Estudios recientes se han centrado en analizar el efecto de los IBP sobre la función renal a largo plazo y los resultados sugirieron que el omeprazol podría estar asociado con un mayor riesgo de ERC²³.

Los síntomas relacionados con la NIA pueden ser inespecíficos e incluyen malestar, náuseas y vómitos, sin embargo, muchos pacientes se presentan en forma asintomáticos. La tríada clásica, compuesta de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, está presente en el 10% de los casos.²⁴. Debemos considerar que

existen otras alteraciones de la función renal entre las que se encuentra la proteinuria tubular, síndrome nefrótico, además de jerarquizar que en la actualidad los tres principales medicamentos (antibióticos, AINE, e IBP) representaron entre el 80% y el 90% de los casos notificados nefritis intersticial²⁵.

Tratamiento

La suspensión del fármaco es la base del tratamiento.

Cuando no hay evidencia de recuperación de la función renal después de 5 a 7 días desde la interrupción del fármaco, muchos estudios apoyan el tratamiento con esteroides; el fundamento es que su uso temprano, reducirían los infiltrados inflamatorios del intersticio renal, previniendo el riesgo de fibrosis posterior.

Clarkson et al, publicaron un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes diagnosticados con NIA (92% NIA-ID), aunque los datos de seguimiento clínico sólo estuvieron disponibles en 42 pacientes. No encontraron diferencias en la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con esteroides (60%) y aquellos que recibieron tratamiento de apoyo (40%)²⁶. El Grupo de Nefritis Intersticial de Madrid estudió a 61 pacientes con NIA-ID mediante biopsia renal. La mayoría de los pacientes recibieron corticosteroides (85%). Después de un seguimiento medio de 19 meses, la función renal mostró una mayor mejoría en los tratados con corticoesteroides (creatinina sérica final 2,1 mg/dl (rango 0,7-12,7) en comparación con los no tratados (creatinina sérica final 3,7 mg/dl (rango 0,7-12,7) ($p < 0,05$), y el número de pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal fue significativamente menor (3,8% frente a 44,4%, valor de $p < 0,001$). Curiosamente, en este estudio, hubo una correlación significativa entre el retraso en el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco y la función renal final ($r = 0,45$, $p < 0,005$)²⁷. Específicamente, el beneficio fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento temprano con esteroides, en particular durante la primera semana después de la suspensión del fármaco tóxico.

Toxicidad por AINE

Aunque los AINE se han estudiado ampliamente, el alcance real de sus efectos adversos sigue siendo poco claro, resultando las principales limitaciones de su uso las alteraciones renales y gastrointestinales, generando diversas anomalías de relevancia clínica. La seguridad cardiovascular del uso crónico de AINE (a dosis antiinflamatorias o analgésicas) es también motivo de controversia y preocupación.

Los AINE ejercen sus efectos clínicos (incluyendo los adversos) principalmente a través de la inhibición de ciclooxigenasas (COX), con la consecuente reducción en la síntesis de prostaglandinas. Aunque existen algunas discusiones al respecto, los AINE inhibidores no selectivos de la COX parecen ejercer efectos nefrotóxicos de manera similar a lo que lo hacen los inhibidores selectivos de la COX-2 (que presentan, en cambio, menos efectos ulcero génicos a nivel gástrico). De modo que la sustitución de un inhibidor no selectivo por uno COX-2 selectivo ("coxib") no reduciría el riesgo de daño renal.

Otros mecanismos pueden también asociarse al desarrollo de daño renal, incluyendo los inmunomediados.

Los efectos nefrotóxicos asociados al empleo de AINE pueden desarrollarse de manera aguda, o bien dar lugar a nefropatías crónicas: en ambas circunstancias, la presencia de diabetes opera como un factor de riesgo relevante junto con la edad, la presencia de enfermedades cardiovasculares (incluyendo hipertensión), los antecedentes de deterioro de la función renal, el empleo conjunto de otros fármacos nefrotóxicos, la depleción de volumen, factores epigenéticos diversos, etc²⁸.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño renal inducido por AINE puede responder a efectos vasoconstrictores, efectos intrarrenales (daño tubular y/o alteración hemodinámica) o, más raramente, mecanismos obstructivos tubulares, o una combinación de cualquiera de estos factores. Desde el punto de vista estrictamente patológico, se ha informado asociación entre el empleo de AINES con: a) glomerulopatías: cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, glomerulonefritis; b) nefritis intersticial: en sus formas aguda y crónica; c) daño tubular: en especial, cuando se combina con otros nefrotóxicos potentes o cuando se asocia a rabdomiólisis inducida por otros fármacos (estatinas, drogas de abuso, antidepresivos, neurolépticos, etc)²⁹.

Una forma común de nefrotoxicidad corresponde a la IRA, causada por la inhibición de la dilatación mediada por prostaglandinas de las arteriolas aferentes, como fuera mencionado, especialmente frente a pacientes con factores de riesgo aumentado como edad, diabetes, enfermedad cardiovascular, disminución función renal, diurético, depleción volumen o su uso prolongado AINE ³⁰.

Una causa común de IRA es la presencia de NIA, cuya frecuencia varía según los diferentes estudios (algunos sugieren una frecuencia de entre un 10 y un 15% de los casos). A diferencia de lo que sucede con los antibióticos, la nefritis relacionada con los AINE a menudo se presenta en semanas o meses después del inicio del tratamiento y no se presenta con las manifestaciones alérgicas típicas (triada clásica fiebre, rash, y eosinofilia), lo que dificulta el diagnóstico clínico y aumenta la necesidad de una biopsia renal. Se observan alteraciones de la regulación agua y sodio generando edema e hipertensión, así como hiponatremia o hiperkalemia. El término “nefropatía por analgésicos” por lo general describe una nefritis tubulointersticial crónica causada por el consumo acumulado cantidades elevadas de AINE a lo largo de los años. Suele presentarse deterioro de la función renal y proteinuria en rango no nefrótico. El sedimento no suele mostrar cambios relevantes. Los pacientes suelen presentar hipertensión y anemia. La nefrotoxicidad por “analgésico” es provocada a través de varios mecanismos indirectos que resultan de la alteración hemodinámica intraglomerular o los directos que más comúnmente que se presenta como AIN, pero puede incluir en algunas ocasiones cambios mínimos, glomerulopatía o necrosis papilar ³¹ que puede resultar en

disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular (TFGe). Otras drogas habitualmente consumidas por pacientes bajo tratamiento con AINE incrementan el riesgo de nefritis intersticial, como los bloqueadores de la bomba de protones (“prazoles”) que se emplean como antiseoretos gástricos, aunque por mecanismos diferentes.

La NIA puede causar daño renal permanente debido a la inflamación tubulointersticial continua y la formación de fibrosis. Los estudios estiman que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan ERC después de NIA. De hecho, un estudio muestra que los pacientes con NIA perdieron una mediana de unos 10 ml/min por 1,73 m² de TFGe desde el inicio hasta 6 meses después de la biopsia. Una mayor fibrosis intersticial se asocia con una menor recuperación de la función renal, mientras que una mayor inflamación intersticial se asocia con una mejor recuperación de la función renal y una mayor interrupción de la diálisis.

Los pacientes con diabetes, cánceres avanzados e infecciones graves pueden no ser candidatos para recibir corticosteroides debido a sus efectos adversos. Sin embargo, debido a que la recuperación renal ocurre principalmente dentro del primer mes después del diagnóstico, en aquellos pacientes que pueden recibirlos, puede indicarse el empleo corticosteroides orales durante aproximadamente 4 a 6 semanas, con una disminución rápida si no se observa respuesta, o se observan efectos adversos relevantes. Además de estos fármacos, se han empleado agentes inmunosupresores como azatioprina y micofenolato de mofetilo pero con resultados limitados^{32 33}. En pacientes en los que fallaron los corticosteroides, se observó una recuperación parcial de la función renal en 8 de 10 pacientes con NIA tratados con infliximab³⁴.

Otro estudio en ERC avanzada que no requirió terapia de reemplazo renal (TRR) revelaron que la exposición acumulativa a paracetamol y aspirina se asoció con un riesgo de ERC, lo mismo se pudo observar en estudios con pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de la COX-2^{35 36 37 38 39}.

Existe evidencia de fuerza elevada a moderada que sugiere que el empleo ocasional de AINE en pacientes que se encuentren en estadios 1 o 2 de ERC, a dosis adecuadas y por periodos menores o iguales a 5 días puede ser aceptable en buena parte de los pacientes. En estos estadios, el desarrollo de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia o progresión de la ERC no parece sustancialmente incrementado. Existe un riesgo ligeramente más alto que el verificado en la población general respecto del empeoramiento de la hipertensión arterial, con cierta mayor dificultad para su control. Sin embargo, en pacientes que reciben fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o diuréticos, o se hallan expuestos los factores de riesgo de nefrotoxicidad mencionados, debe ponderarse y monitorearse cuidadosamente su empleo. Esta cautela debe extenderse de manera creciente a lo largo de los estadios más avanzados de ERC. De aquí en adelante, la evidencia disponible es de menor calidad. En pacientes en estadio 3 de ERC, se ha verificado un incremento del riesgo de IRA en pacientes de mayor edad, así como un aumento del riesgo de hiponatremia en pacientes con diabetes mellitus. En los estadios 4 y 5, los riesgos de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia, empeoramiento en el control de la hipertensión arterial o progresión de la ERC

se elevan sustancialmente y de manera más profunda según avanza el deterioro de la función renal. El empleo de AINE por periodos mayores a los 5 días solo debe considerarse de manera muy cuidadosa y sobre bases individuales en pacientes con ERC. El conjunto de factores de riesgo que presente el paciente debe ponderarse de manera muy juiciosa en los casos a seleccionar, y el monitoreo de la función renal debe ser la regla⁴⁰.

La prevención de la nefrotoxicidad inducida por AINE debe tener en cuenta:

- Los factores de riesgo presentes en el paciente (teniendo en cuenta su proyección cuando la intención se extender el tratamiento por más de cinco días)
- Ajuste de la dosis del AINE cuando sea necesario, incluyendo su discontinuación
- Evitar combinaciones nefrotóxicas (cuando sea posible).
- Corregir factores que predisponen a la nefrotoxicidad antes del inicio de la administración del o de los fármacos
- Asegurar la hidratación adecuada antes y durante la exposición
- Evitar la combinación de distintos AINE (ej aspirina más paracetamol)
- Considerar el empleo drogas no nefrotóxicas igualmente eficaces siempre que sea posible⁴¹.

Bibliografía

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician.* 2008; 78:743–750.
2. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2017; 18:124. doi: 10.1186/s12882-017-0536-3.
3. Mehta RL Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88:226–234.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2:8–138.
5. Dobrek LA. Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023 Jan 24; 13(2):325.
6. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019 May 30; 380(22):2146-2155.
7. Chaudhari H, Mahendrakar S, Baskin SE, Reddi AS. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Evidence in Support of Its Existence and a Review of Its Pathogenesis and Management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022 Oct 11; 15:253-266.
8. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium. Precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106(6):549–561

9. Hsu HJ, Wu MS. Extreme hyperphosphatemia and hypocalcemic coma associated with phosphate enema. *Intern Med.* 2008;47(7):643–646
10. Schaefer M, Littrell E, Khan A, et al. Estimated GFR decline following sodium phosphate enemas versus polyethylene glycol for screening colonoscopy: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:609–616.
11. Glen S, Markowitz, Andrew S, Bomback and Mark A. Perazella. Phosphate enemas and GFR decline: it's premature to sound the alarm. *Kidney International* 2016; 90: 13–15.
12. Lochy S, Jacobs R, Honoré PM, et al. *Int J Nephrol and Renovas Dis* 2013;16:6: 61-64
13. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, et al. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(7): 803–808
14. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76:1027–1034.
15. Hurst FP, Bohlen EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 3192–3198.
16. Steven M. Brunelli, MD. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: A systematic review and metaanalysis. *Am J of Kidney Disease* 2009; Vol 5; issue 3:448- 456.
17. Alexander K Rocuts, Sushrut S Waikar, Mariam P Alexander, et al. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009; Vol 75: 987-991.
18. Hart E, Dunn T, Feuerstein S, Jacobs D. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2019; 39(4): 443-453.
19. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm.* 2023 Apr 8; 80(8): 487-494.
20. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015 Feb; 87(2): 458–64.
21. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015 Jul; 108(7):527–32.
22. Fernández-Juarez G, Perez JV, Caravaca Fontán F et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Dec;13(12):1851–8.
23. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Mar;24(2):72–9.
24. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci.* 1990 Jun; 299(6): 392–410.
25. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Jarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90,
26. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Nov; 19(11):2778–83.
27. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients

- with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008 Apr; 73(8): 940–946.
- 28.28. Teixeira Montezuma Sales G, Demarchi Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66(SUPPL 1):S:82-S90
 - 29.29. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K et al A Review on Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiological Mechanisms, Drug Classes, Clinical Management, and Recent Advances in Mathematical Modeling and Simulation Approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Nov;9(8):896-909.
 - 30.30. Lim CC, Tan NC, Teo EPS, Kadir HBA, Kwek JL, Bee YM, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Acute Kidney Injury and Hyperkalemia in Older Adults: A Retrospective Cohort Study and External Validation of a Clinical Risk Model. *Drugs Aging.* 2022 Jan;39(1):75-82.
 - 31.31. Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH: Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: 1355–1362, 2019
 32. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(8):1220-1233.
 33. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN): Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1851–1858
 34. Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarov A, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncol Immunology* 2021; 10: 1877415
 35. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2):234–44.
 36. Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989; 9 (5):403–12.
 37. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331 (25):1675–9.
 38. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1801–8.
 39. Wang K, Li X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022 Dec;10(24):1388
 40. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020 Oct;76(4):546-557.
 41. Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-750

NEFROTOXICIDAD	CLASE DE DROGA	EJEMPLOS DE DROGAS
Lesión renal aguda	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Analgésicos no opioides	Acetaminofeno, aspirina

	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Benazepril, Enalapril, Lisinopril
	Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II (bloqueadores; BRA)	Losartán, Valsartán
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, Tacrolimus
Necrosis tubular aguda (toxicidad tubular)	Analgésicos no opioides	Paracetamol
	Antimicrobianos	Aminoglucósidos, anfotericina B, tetraciclina
	Antirretrovirales	Adefovir, Cidofovir, Tenofovir
	Bifosfonatos	Pamidronato, Ibandronato, Alendronato
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, Tacrolimus
	Contraste	Gadolinio, Iohexol
Glomerulonefritis	Misceláneas	Acetazolamida, Cisplatino, Pentamidina
	Misceláneas	Interferón alfa, hidralazina, litio, penicilina G, propiltiouracilo
Nefritis intersticial aguda	Drogas biológicas	Bevacizumab, inhibidores de la tirosina quinasa (Sorafenib, Sunitanib)
	Antimicrobianos	Betalactámicos, Cefalosporinas, Fluoroquinolonas, Rifampicina, Vancomicina, Sulfonamidas
	Medicamentos antiepilépticos	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepine
	Antivirales	Aciclovir, Indinavir
	Diuréticos	Furosemida, Tiazidas
	Antagonistas de histamina-2	Ranitidina, famotidine
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol
Nefritis intersticial crónica	Misceláneas	Alopurinol
	Analgésicos no opioides	Acetaminofén, aspirina
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
	hierbas chinas	Ácido aristocólico
Nefropatía por cristales	Misceláneas	Litio
	Antimicrobianos	Ampicilina, ciprofloxacina, sulfonamidas, triamtereno
	Antivirales	Aciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Indinavir
Rabdomiólisis	Misceláneas	Metotrexato, Fosfatos
	Antidepresivos	Amitriptilina, Imipramina, Ddoxepina

	Antihistamínicos	Difenhidramina, Clorfenamina, Prometazina
	Antipsicóticos	Fenotiazinas: clorpromazina, flufenazina, butirofenonas y haloperidol.
	Corticoides	Dexametasona, Triamcinolona
	Diuréticos	Furosemida, Tiazidas
	Anestésicos inhalatorios y relajantes musculares.	fluranos, succinilcolina
	Agentes psicoactivos	Cocaína, Metanfetamina, Cafeína, Morfina
	Sedantes y antiepilépticos.	Benzodiazepinas, barbitúricos, fenitoína
	Estatinas	Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina
	Misceláneas	Litio, simpaticomiméticos
Microangiopatía trombótica	Antiplaquetarios	Clopidogrel, ticlopidina
	Misceláneas	Amitriptilina, ciclosporina, mitomicina C, quinina

Tabla 1. Mecanismos de nefrototoxicidad. Adaptado de Dobrek L. et al 2023⁵.

Capítulo 10. CONCLUSIONES FINALES DE LAS RECOMENDACIONES

Hemos redactado estas Recomendaciones luego de realizar una Jornada de Nefropatía por Diabetes en la que se dio gran relevancia al intercambio transdisciplinario entre diferentes especialidades (diabetólogos, nefrólogos, cardiólogos, endocrinólogos, nutricionistas, clínicos y bioquímicos) en función de lograr plasmar el cambio de paradigma actual que nos llama a salir de la mirada “glucocéntrica” a una integración del paciente “cardio-reno -metabólica”, orientada a disminuir el riesgo de complicaciones y tratarlas en forma temprana.

Este cambio de mirada nos invita a conocer las indicaciones de los diferentes grupos de fármacos que debemos considerar elegir para personas con diabetes y ERC (la inhibición del SRAA, los i-sglT2 y los AR-glp1) considerando el elevado riesgo cardiovascular de esta población para poder decidir el tratamiento adecuado de manera individualizada, centrados en el paciente, o sea según sus características personales (obesidad, insuficiencia cardiaca, enfermedad aterosclerótica cardiovascular, enfermedad renal, fragilidad, etc).

Sin duda el camino para el tratamiento de patologías complejas y prevalentes es nutrirnos de colegas de diferentes especialidades e incorporar diferentes asociaciones de tratamientos que han demostrado no solo enlentecer la progresión de la enfermedad sino también sus complicaciones.

A través de la asociación entre diferentes grupos farmacológicos nuestro objetivo principal es alcanzar las metas consensuadas con el paciente con la finalidad de mejorar su calidad de vida y evitar interurrencias.

Las guías actuales (**Ver Figura 1**) recomiendan que el tratamiento para una persona con DM y ERC debe incluir las medidas no farmacológicas que han demostrado enlentecer la progresión. Dentro de las indicaciones farmacológicas de primera línea se deberá evaluar la posibilidad de indicar la inhibición del SRAA a la dosis máxima tolerada por el paciente, junto con un i-SGLT2 y metformina. Si no se alcanza el objetivo glucémico la primera elección debería ser incorporar un AR-Glp1. Y si persiste la albuminuria se podría agregar un antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo (finerenona), evaluando periódicamente si se alcanzaron los objetivos individualizados.

A pesar de no haber abordado en este suplemento las drogas clásicas como la metformina, la pioglitazona, los i-DPP4, las sulfonilureas o la insulina, por cuestiones de longitud del documento, debemos reflexionar y considerarlos como herramientas útiles para lograr un adecuado control metabólico y no olvidar que esta meta es de suma importancia para enlentecer la progresión de la ER. Por eso es clave tener en cuenta los ajustes a la función renal y las contraindicaciones de los mismos. (**ver figura 2**)

Figuras Capítulo Final

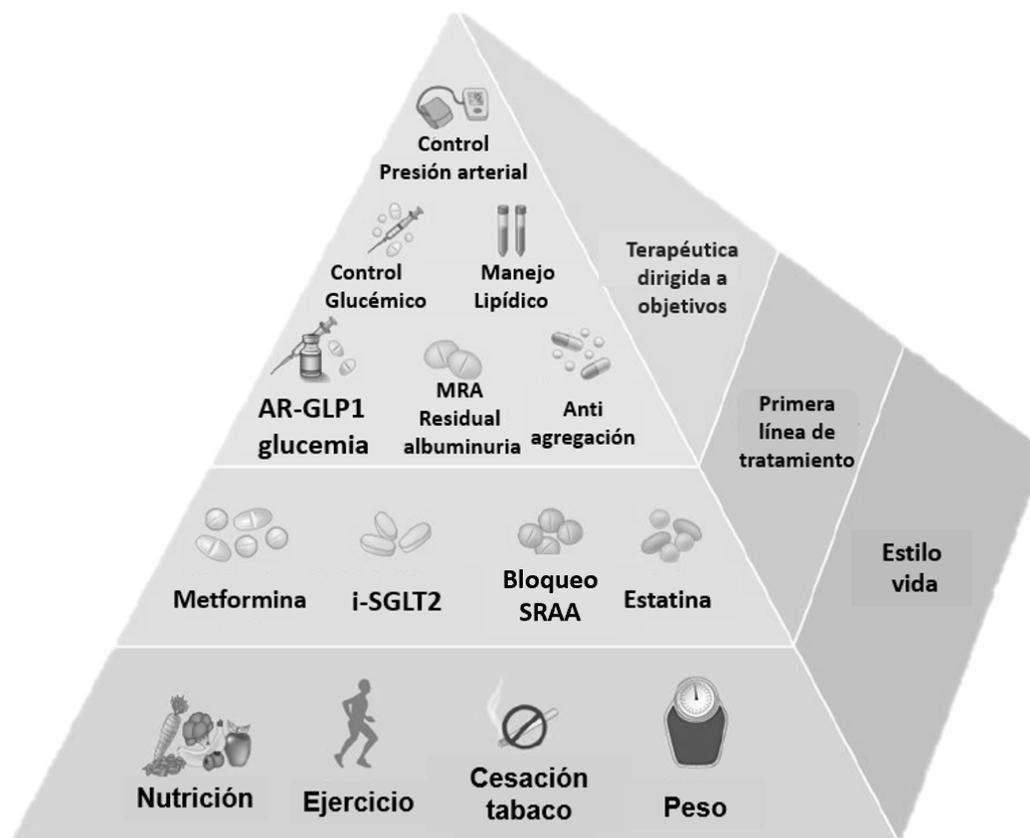


Figura 1. Adaptada de *Kidney International* (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127.

	Filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)							
	>60	60-50	50-45	45-30	30-25	25-20	20-15	<15
Metformina¹		Iniciar dosis baja y titular		No iniciar Bajar dosis (máx. 1g/día)	Contraindicada			
Glibenclamida¹		Riesgo de hipoglucemia						
Glimepirida¹		Riesgo de hipoglucemia						
Gliclazida¹					Precaución por el riesgo de hipoglucemia			
Pioglitazona²					Precaución con manejo de volumen			
Vildagliptina¹	100mg/día	50mg/día						
Sitagliptina¹	100mg/día			50mg/día	25mg/día			
Saxagliptina¹	5mg/día	2.5mg/día. Precaución por aumento de la tasa de ICC						
Teneligliptina¹	20 mg/día							
Linagliptina¹	5mg/día							
Evogliptina³	5mg/día							
Dapagliflozina⁴	10mg/día. ISGLT 2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1.73 m ² de FG.						Continuar hasta diálisis	
Empagliflozina⁴	10mg/día. ISGLT 2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1.73 m ² de FG.						Continuar hasta diálisis	
Canagliflozina⁴	100mg/día. ISGLT 2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1.73 m ² de FG.						Continuar hasta diálisis	

Liraglutida ⁴	
Semaglutida ⁴	
Dulaglutida ⁴	
Lixisenatida ⁴	
Insulinas¹	Ajustar la dosis según control glucémico. Atención a las hipoglucemias a medida que cae el FG

Figura 2 Ajuste de fármacos para diabetes en Enfermedad Renal Crónica

Adaptado de 1. Alicia Elbert. Diabetes mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario. 1ra edición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2022.

2. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021073s049lbl.pdf

3. <https://www.eurofarma.com.ar/productos/prospecto/patient/es/bula-suganon.pdf> (último ingreso 29 de agosto de 2023)

4. Kidney International (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127. En pacientes en diálisis se recomienda continuar tratamiento con insulinas.¹ Se pueden utilizar inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP4) ajustando la dosis.¹

Los colores corresponden: BLANCO: Sin restricciones por FG, GRIS: precaución, NEGRO: contraindicación