
Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.

**Uruguay.
Setiembre 2013**

Coordinación:

Comisión Honoraria de Salud Renal

Dres. Orlando Canzani, Nancy De Souza, Liliana Gadola, Verónica Lamadrid, Pablo Ríos, Emma Schwedt. Laura Sola, Nelson Mazzuchi

FACULTAD DE MEDICINA

Decano
Prof. Dr. Fernando Tomasina

Profesor de Nefrología.
Dr. Oscar Noboa

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Ministra de Salud Pública
Dra. María Susana Muñiz Jiménez

Subsecretario de Salud Pública
Prof. Dr. Daniel Briozzo

SOCIEDAD URUGUAYA DE NEFROLOGÍA

Presidente
Dra Asunción Álvarez

ADMINISTRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO

Presidente del directorio de ASSE
Dra Beatriz Silva

Vicepresidente del directorio de ASSE
Dr. Enrique Soto

FEDERACIÓN MÉDICA DEL INTERIOR.

Presidente
Dr. Carlos Cardoso

FONDO NACIONAL DE RECURSOS Comisión Honoraria Administradora

Presidente

Dra. Susana Muñiz
Dra. Cristina Mier (Alternata)

Representantes del Ministerio de Salud Pública

Enf. Carmen Millán
Dr. Jorge Fernández (Alternata)
Dra. Norma Rodríguez
Dra. Carmen Soca (Alternata)

Representantes del Ministerio de Economía y Finanzas

Ec. Martín Vallcorba
Ec. Leticia Zumar (Alternata)

Representantes del Banco de Previsión Social

Dra. Esc. Rosario Oiz
Dr. Oscar Acuña (Alternata)

Representantes de las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva

Cra. María Ana Porcelli (C.I.E.S.)
Cra. Gabriela Casal (Alternata)
Dr. Ricardo Caballero (FEMI)
Dr. Daniel Barrios (Alternata)
Dr. José Antonio Kamaid (I.A.M.C.)

Dr. Carlos Oliveras (Alterno)

Representantes de los Institutos de Medicina Altamente Especializada

Dr. Gustavo Varela
Cra. Lucy Martins (Alternas)

Comisión Técnica Asesora

Dra. Cristina Goldner –
Representante del FNR

Dra. Gloria Rieppi y Dra. Mariana Gómez
Representantes de la Facultad de Medicina

Dra. Norma Rodríguez
Representante del Ministerio de Salud Pública

Dr. Alejandro Ferreiro (FE.M.I.) y Dr. Oscar Noboa (SMU)
Representantes del Cuerpo Médico Nacional

Comisión de Desarrollo Profesional Continuo

Dr. Homero Bagnulo
Dr. Oscar Gianneo
Dr. José Luis Rodríguez Bossi
Dr. Edgardo Sandoya
Enf. Carmen Millán
Lic. Enf. Cándida Scarpitta

Director General

Cr. Mario Guerrero

Co-Encargados de Dirección Técnica Médica

Dra. Rosana Gambogi
Dr. Alarico Rodríguez

Director Área Administrativa

Cr. Mauro Labella

Asesora Letrada

Dra. Leticia Gómez Silva

INDICE

Introducción y Metodología.....	Pg 5
Instituciones y individuos participantes.....	Pg 6
Capítulo 1. Definición y clasificación de la ERC.....	Pg 10
Capítulo 2. Tamizaje o Screening de ERC.....	Pg 16
Capítulo 3. Control de la PA en ERC.....	Pg 21
Capítulo 4. Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus en ERC.....	Pg 25
Capítulo 5. Evaluación de la Enfermedad Cardiovascular en ERC.....	Pg 27
Capítulo 6. Dislipemia e Hiperuricemia en ERC.....	Pg 36
Capítulo 7. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en ERC.....	Pg 46
Capítulo 8. Trastornos minerales y óseos de la ERC.....	Pg 50
Capítulo 9. Diagnóstico y tratamiento de la acidosis metabólica en ERC.....	Pg 53
Capítulo 10. Nutrición en ERC.....	Pg 56
Capítulo 11. Vacunación en ERC.....	Pg 61

Introducción y metodología

La Enfermedad Renal crónica (ERC) tiene una elevada prevalencia a nivel mundial y nacional. El Programa de Salud Renal (www.fnr.gub.uy), desarrollado en Uruguay desde el año 2004, ha registrado ya más de 10000 personas afectadas, en un registro voluntario que incluye individuos con ERC etapa 1-2 con proteinuria o etapa 3 o más. Entre sus objetivos incluye la promoción de salud renal y prevención de nefropatías a nivel de la población, así como la difusión entre los médicos del país de actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la ERC. Con este propósito, la Comisión Honoraria de Salud Renal (CHSR) ha propiciado la presente actualización de las Guías Uruguayas de Práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la ERC.

En su redacción han participado nefrólogos miembros de la Sociedad Uruguaya de Nefrología y de varias Sociedades Científicas afines, así como de Departamentos de la Facultad de Medicina.

Están dirigidas a nefrólogos, médicos del primer nivel de atención y/o especialistas, residentes, estudiantes de medicina, así como a otros miembros del equipo de salud: enfermeros, nutricionistas, asistentes sociales. La asistencia de los pacientes con ERC se basa en un modelo de atención con enfoque multidisciplinario, que comienza con la promoción de salud y la detección precoz de nefropatías por los médicos de familia y diversos especialistas, en un sistema de referencia-contrarreferencia con nefrólogo, como fue definido en la “Guía clínica para la identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención” (FNR 2006) ⁽¹⁾

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf

Recordamos que en 2012 se publicaron las Guías Prácticas de Actuación de Enfermería en Salud Renal. ⁽²⁾

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_enfermeria_salud_renal.pdf

La presente Guía es aplicable a la población adulta, tiene en cuenta los métodos diagnósticos y la medicación disponible en el país y está basada en la evidencia bibliográfica disponible a la fecha de su realización en agosto 2013.

La Metodología de trabajo para su realización incluyó varias etapas, a partir de la propuesta inicial realizada por la Prof Dra. E Schwedt en la Comisión Honoraria de Salud Renal en noviembre 2012:

1. Se realizó una Jornada de capacitación en el uso del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE II) ⁽³⁾ http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf coordinada por la Prof Agda de Medicina Preventiva y Social Dra Alicia Aleman (FNR, 2013)
2. Análisis crítico con la herramienta AGREE de las Guías nefrológicas existentes más recientes, en particular las Guías *KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) ⁽⁴⁾ y las *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica* (<http://www.fundrenal.org.mx/guia>). ⁽⁵⁾ Estas Guías han sido adoptadas en algunos capítulos y en otros se ha realizado su adaptación y actualización basada en bibliografía más reciente, siguiendo las recomendaciones AGREE. El formato

utilizado es similar a las Guías mencionadas e incluyen una valoración de la evidencia de acuerdo a la escala GRADE.

3. Conformación de equipos de trabajo multidisciplinarios para el análisis de cada tema/capítulo, la actualización bibliográfica y la redacción de la propuesta de Guía para cada tema en particular, así como del breve comentario correspondiente.
4. Presentación de las conclusiones preliminares de cada Tema / Capítulo en plenario de la Comisión Honoraria de Salud Renal (CHSR) para su análisis crítico, entre febrero y julio 2013 y elaboración de una Propuesta-borrador de las Guías.
5. Realización de una Reunión de Consenso con amplia participación de miembros de las Sociedades participantes, para la discusión y corrección de la propuesta y aprobación de la versión definitiva (30 de julio 2013).
6. Redacción final y difusión de las Guías Uruguayas de Práctica clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la ERC 1-5 (previo a tratamiento de sustitución renal).

Finalmente destacamos que estas Guías son directivas generales que en ningún caso sustituyen el criterio clínico del médico tratante en casos individuales.

Bibliografía.

1. Guía clínica para la identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención” (Publicación Técnica N° 2 FNR, 2006) http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf
2. Guías Prácticas de Actuación de Enfermería en Salud Renal. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_enfermeria_salud_renal.pdf.
3. Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE) http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf
4. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
5. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica* (<http://www.fundrenal.org.mx/guia>).

En la Redacción del Documento participaron Delegados de Sociedades Científicas y Departamentos de la Facultad de Medicina, Universidad de la República:

Instituciones participantes:

1. **Asociación Bioquímica del Uruguay**
2. **Asociación Uruguaya de Dietistas y Nutricionistas (AUDYN),**
3. **Cátedra de Bioquímica (Facultad de Química),**
4. **Cátedra y Centro de Nefrología (Facultad de Medicina),**
5. **Cátedra de Endocrinología (Facultad de Medicina),**
6. **Cátedra de Enfermedades Infecciosas (Facultad de Medicina)**
7. **Comité de estandarización y control de calidad (CECC),**
8. **Departamento de Laboratorio de Patología Clínica (Facultad de Medicina),**
9. **Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria (Facultad de Medicina)**
10. **Sociedad de Aterosclerosis,**
11. **Sociedad de Diabetología y Nutrición,**
12. **Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay,**
13. **Sociedad de Medicina Interna,**
14. **Sociedad Uruguaya de Cardiología (SUC),**
15. **Sociedad Uruguaya de Hipertensión Arterial,**
16. **Sociedad Uruguaya de Medicina Familiar y Comunitaria (SUMEFAC),**
17. **Sociedad Uruguaya de Nefrología (SUN)**
18. **Sociedad Uruguaya de Patología Clínica (SUPAC).**

Nefrólogos coordinadores de los capítulos

- Boggia, José. Nefrólogo SUHA (Cap. 3)
- Campistrús, Nieves. Nefrólogo SUN Coordinadora Grupo de Estudio de Anemia (Cap. 7)
- Canzani, Orlando. Nefrólogo. Comisión Honoraria Salud Renal. Delegado ASSE (Cap. 6)
- Cotelo, Ana. Nefrólogo e Infectólogo. SUN y Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay (Cap. 11)
- De Souza, Nancy. Nefrólogo Comisión Honoraria Salud Renal. Delegada SUN (Cap. 10)
- Fernández, Cristina. Nefrólogo SUN (Cap. 4)
- Gadola, Liliana. Nefrólogo Comisión Honoraria Salud Renal. Delegada Facultad de Medicina, Universidad de la República (Cap. 1-2 y 9)
- Olaizola, Inés. Nefrólogo SUN Grupo de Estudio de Metabolismo óseo-mineral (Cap.8)
- Perg, Nancy. Nefrólogo. SUN (Cap 5)
- Pinato Marisa. Nefrólogo. SUN (Cap 5)
- Ríos, Pablo. Nefrólogo Comisión Honoraria Salud Renal. FNR (Cap. 1, 2 y 4)
- Santiago, José. Cátedra de Nefrología, Universidad de la República (Cap. 6)

- Seija, Mariana Nefrólogo Cátedra de Nefrología, Universidad de la República (Cap. 6)
- Suárez, Graciela. . Nefrólogo. SUN (Cap 5)

Profesionales Delegados institucionales y participantes en la jornada de Consenso

- Antúnez, Fernando. Asociación Bioquímica del Uruguay y Cátedra de Bioquímica Facultad de Química, Universidad de la República
- Bancoff, Silvia. Nutricionista
- Bardas, María V. Nutricionista
- Barindelli, Anna. Médico. Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, Universidad de la República
- Cervetto, Hernán Médico Dpto de Medicina Familiar y Comunitaria, Universidad de la República.
- Connio Nunes, Elaine Diabetóloga Sociedad de Diabetología y Nutrición.
- Core, Laura Nutricionista
- Derghazarian, Sonia. Nutricionista
- Díaz, Mirta. Nutricionista
- Fernández, Mónica. Nutricionista
- García-Austt, Juan. Nefrólogo SUN
- González, Xosé. Residente Clínica Médica Hosp. Pasteur
- Mina, Gabriela Médico SUMEFAC
- Ortega, Virginia. Diabetóloga. Sociedad de Nutrición y Diabetología
- Peralta, Fabiana Médico SUMEFAC
- Pérez Sartori, Graciela. Infectólogo e Internista. Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de la República.
- Piana, Ana. Química Q.F.B.C. Comité de Estandarización y Control de Calidad
- Puig, Silvia. Nutricionista
- Raymondo, Stella. Prof. Química. Comité de Estandarización y Control de Calidad
- Rojas, Leticia. Nutricionista
- Sánchez, María Fernanda. Médico Sociedad Uruguaya de Patología Clínica(SUPAC)
- Savio, Eduardo. Infectólogo. Revisor por la Asociación Panamericana de Infectología.
- Sesser, Pablo. Médico. Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, Universidad de la República.
- Sola, Laura. Nefrólogo. Prof. Adj Medicina Preventiva y Social. Comisión Honoraria de Salud Renal. Delegada MSP.
- Vagnoni, Adriana. Nefrólogo e Infectólogo SUN y Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay
- Valiño, José. Internista y Nefrólogo. Sociedad de Medicina Interna y Clínica Médica, Universidad de la República
- Viquer, Silvia. Nutricionista

Capítulo 1.

Definición y clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

1.1: Definición de ERC

La ERC es definida como la presencia de anormalidades en la estructura o la función renal, persistentes por más de tres meses, con implicancias para la salud. **(Sin grado)**

- **Anormalidades estructurales:** albuminuria > 30 mg/24 hs o albuminuria/creatininuria > 30 mg/g o anormalidades en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras por daño tubular, anormalidades detectadas por histología, anormalidades detectadas en estudios imagenológicos, antecedente de trasplante renal.
- **Filtrado Glomerular (FG) descendido:** < 60 ml/min/1,73 m²

Comentarios:

La nueva definición agrega la frase “con implicancias para la salud” en el entendido que pueden existir anormalidades en la estructura o función renal sin implicancias para la salud (ejemplo quistes simples renales).

Cuando, luego del tratamiento, mejora la función o el daño renal se puede decir que el paciente tiene una “ERC tratada”. Si la remisión es permanente se dice que tiene “historia de ERC”.

El concepto de “daño renal” es amplio y no solo incluye la presencia de proteinuria. Las siguientes alteraciones están incluidas en este concepto: a) Anormalidades del Sedimento: microhematuria con GR alterados (anisocitosis) o cilindros hemáticos, cilindros de GB

(pielonefritis o NTI), cuerpos ovoides grasos (enfermedades proteinúricas), cilindros granulares y células tubulares epiteliales (no específicos), b) Alteraciones tubulares: acidosis tubular renal, diabetes insípida nefrogénica, hipopotasemia renal, hipomagnesemia renal, sd. Fanconi, Cistinuria. c) Histología: glomerulares, vasculares y tubulo intersticiales d) Imagenología: poliquistosis, displasias, hidronefrosis, cicatrices, estenosis de arteria renal, disminución de tamaño y aumento ecogenicidad. e) Trasplantados Renales: casi siempre tienen lesiones en la histología y presentan riesgo aumentado de muerte e insuficiencia renal extrema (IRE)

1.2: Estadificación de la ERC

1.2.1: Se recomienda que la ERC se clasifique según la causa, según el FG y según la albuminuria. **(1B)**

1.2.2: La causa de ERC debe ser definida según la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y según la localización dentro del riñón de las lesiones anatomopatológicas esperadas u observados. **(Sin grado)**

1.2.3: Definir categorías de FG como sigue: **(Sin grado)**

Tabla 1. Etapas de Filtrado Glomerular. (1)

Categorías de FG	FG (ml/min/1,73m2)	Denominación
Etapa 1	>90	Normal o elevado
Etapa 2	60 – 89	Descenso leve
Etapa 3a	45 – 59	Descenso leve a moderado
Etapa 3b	30 – 44	Descenso moderado a severo
Etapa 4	15 – 29	Descenso severo
Etapa 5	< 15	Falla renal

1.2.4: Definir categorías de albuminuria según tabla 2. Si no se dispone de albuminuria puede definirse, en orden de preferencia decreciente, por proteinuria (ya sea proteinuria de 24 hs o índice proteinuria/creatininuria), o por la tirilla de orina (preferente lectura automatizada y primera orina de la mañana).**(Sin grado)**

Tabla 2. Categorías de albuminuria / proteinuria. (KDIGO 2012 (1))

Categorías	Medida	Valor y Unidad	Denominación
A1	Albuminuria 24 hs	< 30 mg	Normal o levemente incrementada
	Albuminuria/creatininuria	<30 mg/g	
	Proteinuria 24 hs	< 150 mg	
	Proteinuria/creatininuria	< 150 mg/g	
	Tirilla de proteinuria	Negativa a trazas	
A2	Albuminuria 24 hs	30 – 300 mg	Moderadamente aumentada
	Albuminuria/creatininuria	30-300 mg/g	
	Proteinuria 24 hs	150 – 500 mg	
	Proteinuria/creatininuria	150-500 mg/g	
	Tirilla de proteinuria	Trazas a 1+	
A3	Albuminuria 24 hs	>300 mg	Severamente aumentada
	Albuminuria/creatininuria	>300mg/g	
	Proteinuria 24 hs	>500 mg	
	Proteinuria/creatininuria	> 500mg/g	
	Tirilla de proteinuria	1+ o mas	

Comentarios:

Esta nueva estadificación se le conoce como “CGA”: Causa, Filtrado Glomerular y Albuminuria.

La nueva clasificación incorpora la “Causa” de la ERC en el entendido que su conocimiento es fundamental para establecer correctamente un tratamiento y pronóstico. Además incorpora la “albuminuria” por ser un fuerte marcador de riesgo de progresión a IRE independiente del FG. El riesgo aumentado de la albuminuria es continuo a partir de niveles de 30 mg/g. El riesgo vinculado a la albuminuria no solo es de IRE, también es de insuficiencia renal aguda, muerte de todas las causas y muerte cardiovascular.⁽²⁾

La nueva clasificación subdivide la etapa 3 en 3a y 3b (a partir de un FG de 45 ml/min). Hay varios trabajos que muestran un aumento del riesgo de IRE, eventos cardiovasculares y hospitalización a partir de este nivel de FG.⁽³⁾

1.3: Identifique progresión de ERC

- 1.3.1: Reconozca que leves fluctuaciones del FG son comunes y no indican necesariamente progresión. **(Sin grado)**
- 1.3.2: Defina pérdida de FG como el cambio de categoría acompañada de una caída del 25% del FG basal. **(Sin grado)**
- 1.3.3: Se define progresión rápida cuando hay un descenso sostenido del FG mayor a 5 ml/min/1,73m² superficie corporal por año. La seguridad de este diagnóstico aumenta con un mayor número de determinaciones y el tiempo de seguimiento

Comentarios:

Identificar los pacientes con “progresión” tiene importancia. Hay trabajos que muestran que los pacientes que progresan tienen más riesgo de IRE y muerte comparados con los pacientes estables, independientemente del nivel de FG basal o inicial.⁽⁴⁾

Aunque no se recoge en esta definición, lo mismo se encontró con los niveles de albuminuria. En el estudio ONTARGET los pacientes con albuminuria en ascenso tuvieron mayor riesgo de muerte e IRE que aquellos con albuminuria estable o en descenso.⁽⁵⁾

Otro aspecto a destacar es que hay evidencias que el descenso o deterioro del FG no es lineal. En el estudio AASK Li y col. encontraron una probabilidad de 90% de que el 42% de los pacientes tuvieran un deterioro no lineal del FG. Esto podría explicarse por cambios de medicación, enfermedades intercurrentes y la propia nefropatía.⁽⁶⁾

1.4: Identifique el riesgo

- 1.4.1: Para valorar el riesgo (de progresión a falla renal, enfermedad cardiovascular y mortalidad de todas las causas), identifique las siguientes variables: 1) causa de ERC, 2) categoría de FG, 3) categoría de albuminuria, 4) otros factores de riesgo o condiciones comórbidas. **(Sin grado)**
- 1.4.2: En personas con ERC, use la estimación de riesgo (tabla 3) para guiar la toma de decisiones para diagnosticar y tratar las complicaciones de la ERC. **(Sin grado)**

Tabla 3. Riesgo de insuficiencia renal extrema ajustado para edad, sexo, diagnóstico y comorbilidad en pacientes del Programa de Salud Renal de Uruguay. N 8968. Eventos 545. Registro Uruguayo de ERC.⁽⁶⁾

Riesgo Relativo de IRE		PROTEINURIA g/día		
		< 0,15	0.15 - 0,5	≥ 0,5
Etapas de FG (mil/min por 1.73 m2) CKD-EPI	Etapa I	Referencia	N.S.	11,4
	Etapa II		N.S.	35,1
	Etapa IIIa	N.S.	N.S.	38,4
	Etapa IIIb	14,2	24,0	66,6
	Etapa IV	138	176	306
	Etapa V	711	585	900

1.5: Esquema general del tratamiento de la ERC.

La asistencia de los pacientes con ERC, como fue referido en la Introducción, se basa en un modelo de atención con enfoque multidisciplinario, que comienza con la promoción de salud y la detección precoz de nefropatías por los médicos de familia y diversos especialistas, en un sistema de referencia-contrarreferencia con nefrólogos, como fue definido en la “Guía clínica para la identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención” (FNR 2006) ⁽⁷⁾

En este contexto, se plantea cumplir las siguientes etapas asistenciales ⁽⁸⁾:

1.5.1: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal.

El equipo multidisciplinario procurará diagnosticar la enfermedad renal causante de la ERC e iniciar el tratamiento específico si corresponde.

1.5.2: Diagnóstico y corrección de los factores reversibles de agravación de la ERC.

Se recomienda identificar y tratar factores reversibles, por ejemplo: deshidratación, infección u obstrucción urinaria, toxicidad medicamentosa, falla cardíaca.

1.5.3: Detección e intervención sobre factores de progresión de la ERC.

Se recomienda controlar la evolución del filtrado glomerular y actuar sobre factores de agravación, por ej, hipertensión arterial, proteinuria, acidosis.

En los capítulos siguientes se analizarán las repercusiones de la ERC en diferentes órganos y sistemas y los métodos diagnósticos y terapéuticos planteados, clasificados según la evidencia disponible (AGREE).

Bibliografía

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
1. Levey AS, De Jong PE, Coresh J et al. Summary of continuous meta-analysis (adjusted RRs) for general population cohorts with ACR. *Kidney Int* 2011; 80, 17-28
2. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011; 305: 1545–1552.
3. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC Nephrol* 2009; 10: 30.
4. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–1364.
5. Li L, Astor BC, Lewis J et al. Longitudinal Progression Trajectory of GFR Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 504–512.
6. Programa de Salud Renal del Uruguay. http://www.nefrouuguay.com/index.php?option=com_content&task=view&id=166
7. Guía clínica para la identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención” (Publicación Técnica N° 2 FNR, 2006) http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf
8. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica* (<http://www.fundrenal.org.mx/guia>)

Capítulo 2

Tamizaje o screening de Enfermedad Renal Crónica

2.1: Tamizaje en población de alto riesgo ⁽¹⁾

2.1.1: Se recomienda hacer tamizaje en individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), particularmente aquellos que tienen diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), historia familiar de ERC y/o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC). **(1C)**

2.1.2: Se sugiere hacer tamizaje en individuos con otros factores de riesgo, incluidos aquellos dependientes de la epidemiología local. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo de ERC ⁽¹⁾.

FACTORES DE RIESGO DE ERC	
Diabetes Mellitus	Infecciones del tracto Urinario
Hipertensión Arterial	Litiasis Renal
Enfermedad Cardiovascular	Obstrucción Urinarias baja
Historia Familiar de ERC	Neoplasias
Infecciones Sistémicas (como HIV, BK, Hepatitis ByC, Malaria)	Fases de recuperación de IRA
Obesidad	Disminución de la masa renal
Tabaquismo	Exposición a fármacos nefrotóxicos
Edad (50 o 60 años)	Bajo peso al nacer
Enfermedades Autoinmunes	Bajo nivel educativo
	Bajos ingresos

2.1.3: Se recomienda que el tamizaje de ERC incluya las siguientes pruebas: medición de la presión arterial **(1A)**, medición de la creatinina sérica, preferentemente de forma estandarizada, con alguna fórmula apropiada para estimar el FG **(1A)**, evaluación de la proteinuria **(1A)** y examen general de orina en algunos casos **(1C)**

2.1.4: Confirmar el diagnóstico de ERC en base a criterios diagnósticos universalmente aceptados **(Sin grado)** y si el tamizaje es negativo, tratar los factores de riesgo hallados **(1A)** y reevaluación periódica anual **(Sin grado)**.

2.1.5: Se sugiere implementar programas de tamizaje a nivel nacional y local **(Sin grado)**

Comentarios:

En Uruguay existe un programa de screening de enfermedad renal desde 1935 en el que se realiza examen general de orina a los trabajadores y deportistas. Se utiliza tirilla de orina y se confirman las proteinurias de 1+ o mayor con un método cuantitativo. Desde el año 2009 se incorporó en forma obligatoria la determinación de creatininemia en diabéticos e hipertensos.

Existen controversias a nivel internacional en relación a la población de tamizaje: en Japón el screening de proteinuria se realiza en población general. Sus argumentos son: epidemiológicos (mayor prevalencia de glomerulopatías en Japón), los estudios de costo-efectividad no han evaluado el beneficio de captar y tratar precozmente las glomerulopatías y porque los pacientes con glomerulopatías (generalmente mas jóvenes) tienen mayor supervivencia en diálisis su prevención tiene mayor efecto en la prevalencia de la ERC etapa 5 ⁽³⁾.

2.2 Evaluar el Filtrado Glomerular (FG):

2.2.1 Se recomienda usar la creatinina sérica y estimar el FG por ecuación para la evaluación inicial **(1A)**.

2.2.2 Se sugiere usar test adicionales (medida de aclaramiento o cistatina C) para confirmar en circunstancias específicas. **(2B)**

2.2.3 Se recomienda que los clínicos **(1B)**:

- Usen una ecuación para estimar el FGe, y no sólo el dato de creatinina sérica.
- Conozcan las situaciones clínicas en las que el FGe es menos exacto.

2.2.4 Se recomienda que los laboratorios clínicos **(1B)**:

- Midan creatinina sérica usando un ensayo específico (enzimático) con calibración trazable por standard de calibración de referencia internacional y un mínimo *bias* comparado con metodología de IDMS (espectrometría de masa por dilución de isótopos). El mínimo aceptable es utilizar el método de picrato alcalino (Jaffe) con calibrador trazable IDMS
- Reporten el FGe además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especifiquen la fórmula utilizada.
- Reporten FGe usando la fórmula CKD-EPI 2009 u otra que demuestre mayor exactitud
- Reporten FGe redondeado a número entero y relativo al área de superficie corporal (1.73 m²)

2.2.5 Se sugiere medir FG usando un marcador de filtrado exógeno, en circunstancias especiales en las que una determinación más precisa impactará en decisiones terapéuticas **(2B)**. Ejemplo: donantes de riñón o para definir dosis de drogas tóxicas.

Comentarios

Evaluación del filtrado glomerular ha sido adaptado a partir de las Guías KDOQI ⁽²⁾, y las Guías Latinoamericanas ⁽¹⁾.

El uso de fórmulas para estimar el FG está ampliamente validado y se considera más seguro que el FG medido dado los errores en recolección de orina de 24 hs ⁽⁴⁾.

Debemos tener en cuenta que hay factores que afectan la generación de creatinina: etnia, raza, masa muscular, ingesta proteica, drogas como Tm/Sm, cimetidina, fibratos que descenden su excreción tubular e interferencias colorimétricas en la medición como con la bilirrubina.

La fórmula MDRD y CKD-EPI incorporan la edad, sexo y raza para ajustar el FG a la superficie corporal. El valor “1,73m²” es la superficie corporal promedio de USA de hombres y mujeres de 25 años del año 1927. Las ecuaciones que han sido adaptadas a las características locales de la población han mejorado el desempeño ⁽⁵⁻⁶⁾.

Las ecuaciones MDRD y CKD-EPI se obtuvieron con ensayos de creatinina trazables a IDMS por lo cual es más segura su aplicación cuando la determinación de creatinina está estandarizada. La estandarización de la determinación de creatinina sérica con standard internacional IDMS trazable se encuentra en proceso en Uruguay desde 2007 y periódicamente el Comité de estandarización y control de calidad (CECC), evalúa la variabilidad inter-laboratorios, la que ha disminuido significativamente en los últimos años. Por lo cual consideramos válido el uso de estas fórmulas en nuestro país.

Hay 2 grandes grupos de ensayos para la determinación de creatinina: a) Picrato Alcalino (Jaffe) y b) Enzimáticos. Comparados ambos a materiales de referencia los ensayos Enzimáticos tienen menor “bias” y menor susceptibilidad a interferencias. “Idealmente los Laboratorios deberían moverse hacia la determinación de creatinina por ensayo enzimático. Como mínimo el ensayo de Jaffe de punto final o cinético debería cesar y ser desplazados por métodos de Jaffe con calibrador trazable a IDMS”.

La determinación de creatinina sérica por método enzimático no está disponible en nuestro país, pero se recomienda su introducción progresiva. El método más comúnmente utilizado es el método de picrato alcalino de Jaffe. El método cinético tradicional o de punto final no es recomendable. El mínimo aceptable se considera que sería utilizar el método de Jaffe con calibrador trazable IDMS, disponible en la mayoría de laboratorios de Uruguay.

La determinación de cistatina C no está disponible en Uruguay y tiene un costo elevado.

Las guías apoyan el uso de la ecuación CKD-EPI para estimar el FG desplazando la ecuación MDRD. Varios estudios internacionales consideran que CKD-EPI se correlaciona mejor con el filtrado glomerular medido con marcadores exógenos sobre todo en el rango de FG mayores de 60 ml/min y predice mejor la progresión a IRE y la mortalidad cardiovascular y de todas las causas ⁽⁷⁾.

2.3: Medida de la proteinuria

2.3.1: En pacientes diabéticos se sugiere utilizar tirilla de orina de primer orina de la mañana con lectura automatizada para testear inicialmente la proteinuria. Si es negativa utilizar (en orden descendente de preferencia y en todos los casos en la primera orina de la mañana) **(2B)**:

1. relación albuminuria/creatininuria (ACR),
2. relación proteinuria/creatininuria (PCR),

En pacientes NO diabéticos: tirilla de orina y confirmar los positivos con un método cuantitativo (relación proteinuria / creatininuria).

2.3.2: Es preferible la albuminuria o proteinuria relacionada a la creatininuria que la concentración de albúmina o proteínas solas. **(1B)**

2.3.3: Los clínicos deben evaluar los factores que puedan afectar la interpretación de la albuminuria o proteinuria y solicitar test confirmatorios. **(Sin grado)**

2.3.4: Si se sospecha una proteinuria diferente a la albumina (alfa 1 microglobulina o cadenas livianas o pesadas monoclonales) utilizar test específicos. **(Sin grado)**

Comentarios:

La mayoría de las guías recomiendan realizar el screening de ERC con albuminuria. Sus argumentos son: a) la albuminuria es la manifestación más temprana de nefropatía en diabetes, hipertensión arterial y en las glomerulopatías y también acompaña a otras nefropatías como las túbulo intersticiales y poliquistosis renal. b) La albuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular. c) La albuminuria es más específica, sensible y fácil de estandarizar que la proteinuria total.

La tirilla de orina que detecta proteinuria tiene un costo de 10 a 15 veces menor que la albuminuria. Detecta concentraciones de proteínas por lo que es importante realizarla en la primer orina de la mañana. Presenta falsos positivos cuando la orina es alcalina (como se puede ver en las infecciones urinarias) y frente a la presencia de bilirrubina o ciprofloxacina en la orina. Su lectura depende del observador y por tanto se recomienda la lectura automatizada. ⁽⁸⁾ La proteinuria detectada por tirilla de orina ha demostrado también eficacia en predecir IRE, muerte cardiovascular y de todas las causas. ⁽⁹⁾

En el Ausdiab study se encontró que la Tirilla de Orina 1+ o mayor tenía 42% de falsos negativos para detección de albu/creatu 30-300 mg/g pero un 1% de falsos negativos para detección de albu/cretu > 300 mg/g. El 53% de los individuos que tenían tirilla de orina 1+ tenían albu/cretu < 30 mg/g: falsos positivos. ⁽¹⁰⁾

No hay evidencia concluyente sobre el beneficio de tratar niveles de albuminuria, índice albuminuria/creatininuria (ACR) 30-300 mg/g en no diabéticos. Hay acuerdo en el beneficio del bloqueo del sistema renina angiotensina (BSRA) en pacientes diabéticos desde niveles de ACR 30 mg/g. Pero aún la evidencia disponible no es concluyente para tratar en este nivel de albuminuria en pacientes no diabéticos. Las guías NICE y KDIGO recomiendan tratar con BSRA los pacientes con ACR > 300 mg/g o índice proteinuria/creatininuria (PCR) > 500 mg/g.

En la reunión de Consenso de Guías de ERC se ha resuelto mantener las recomendaciones del Consenso Uruguayo de Proteinuria del año 2011 para el screening de proteinuria luego de haber evaluado los costos y beneficios y los niveles de evidencia existentes:

- a) Screening de proteinuria inicial en Diabéticos con tirilla de orina y si es negativa albuminuria/creatininuria.
- b) En pacientes No Diabéticos se mantiene la recomendación de detección de proteinuria inicial con tirilla de orina y la cuantificación de los positivos con proteinuria/creatininuria. No se plantea detectar albuminuria porque no hay evidencias del beneficio de su tratamiento con bloqueo del SRAA en niveles de “microalbuminuria”.

Se adaptan los niveles de corte para albuminuria y proteinuria a lo propuesto en las nuevas guías KDIGO.

Se mantiene la estrategia “poblacional” para la detección de proteinuria vigente en Uruguay desde 1935.

Se mantiene la recomendación de realizar el screening de ERC con creatinina en población de alto riesgo (diabéticos e hipertensos) vigente desde 2009 y estimar el FG con la ecuación CKD-EPI.

Se mantiene la recomendación a los laboratorios clínicos de participar en el Programa de Estandarización de Creatinina en proceso en nuestro país desde el año 2007. No se recomienda a los laboratorios clínicos el método de Jaffe cinético o de punto final para la determinación de creatinina ⁽²⁾.

Bibliografía

1. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica* (<http://www.fundrenal.org.mx/guia>)
2. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
3. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12:1–8 .
4. Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
5. Early A, Miskulin D, Lamb E, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the Era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012; 156:785-795.
6. Rule A, Glassock R. GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Aug;8(8):1414-20
7. Matsushita K, Mahmoodi B, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-1951.
8. Tsuneo K and col. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11:51–55
9. Levey AS, De Jong PE, Coresh J at col. Summary of continuous metanalysis (adjusted RRs) for general populations cohorts with ACR. *Kidney Int* 2011; 80, 17-28
10. White SL, Yu R, Craig JC et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 19–28.

Capítulo 3.

Control de presión arterial en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) sin tratamiento de sustitución.

3.1: Diagnóstico

3.1.1: Técnicas de medida

Las cifras objetivo de presión arterial (PA) en la enfermedad renal crónica (ERC) se establecen en función de la medida de la PA en el consultorio del médico por técnica auscultatoria u oscilométrica.⁽¹⁾ En la primera consulta, la presión arterial debería ser medida más de una vez, con un intervalo de al menos 1-2 min y en ambos brazos^(2,3)

3.1.2: Cifras objetivo

El inicio del tratamiento con antihipertensivos se recomienda a partir de diferentes cifras de PA según el nivel de albuminuria y la presencia de trasplante renal.⁽¹⁾

Si la excreción de albúmina es < 30 mg/día (o su equivalente) iniciar tratamiento antihipertensivo cuando las cifras de presión arterial se mantienen persistentemente ≥ 140 mmHg y/o ≥ 90 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. El objetivo⁽¹⁾ es lograr cifras < 140 mmHg y < 90 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. **(1B)**

Si la excreción de albúmina es ≥ 30 mg/día (incluyendo albuminuria ≥ 300 mg/día) o su equivalente, se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo cuando las cifras se encuentran persistentemente ≥ 130 mmHg y/o ≥ 80 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. El objetivo (1) es lograr cifras < 130 mmHg y < 80 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. **(2C)**

En adultos receptores de trasplante renal, se recomienda⁽¹⁾ realizar tratamiento farmacológico cuando las cifras de presión arterial se mantienen persistentemente ≥ 130 mmHg y/o ≥ 80 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. El objetivo es lograr cifras < 130 mmHg y < 80 mmHg de PA sistólica y diastólica respectivamente. **(2D)**

3.2: Tratamiento

3.2.1: Modificaciones del estilo de vida

3.2.1.1: Mantener un peso saludable⁽¹⁾ (IMC: 20-25 Kg/m²) **(1D)**

3.2.1.2: Bajo consumo de sodio⁽¹⁾: menos de 2 g/día (≈ 5 g/día de sal de sodio), excepto que este contraindicado. **(1C)**

3.2.1.3: Ejercicio aeróbico programado,⁽¹⁾ adecuado a la tolerancia y situación cardiovascular del paciente, con el objetivo de lograr un mínimo de 30 minutos de ejercicio sostenido al menos 5 veces por semana. **(1D)**

3.2.1.4: Moderar la ingesta de alcohol ^(1,4) a un máximo de 2 medidas estándar por día en hombres y una medida estándar por día en mujeres (1 medida estándar de alcohol ≈ 12-14grs). **(2D)**

3.2.1.5: El impacto del tabaco sobre la PA en ERC no ha sido bien estudiado, pero como un conocido factor de riesgo CV, aún en ausencia de ensayo randomizado, es prudente recomendar cesación del tabaco en ERC no en diálisis. **(Sin grado)**

3.2.2: Tratamiento farmacológico

3.2.2.1: Individualizar el tratamiento farmacológico ⁽¹⁾ de acuerdo a la edad, las comorbilidades cardiovasculares y otras comorbilidades, el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, la presencia o ausencia de retinopatía (en diabéticos) y la tolerancia al tratamiento farmacológico instaurado previamente. **(Sin grado)**

3.2.2.2: Pesquisar mareos con el ortostatismo y chequear presencia de hipotensión ortostática de forma regular, particularmente si se introdujo medicación anti-hipertensiva. ⁽¹⁾ **(Sin grado)**

3.2.2.3: En los pacientes con ERC y albuminuria > 30 mg/día ⁽¹⁾ en los que está indicado el tratamiento antihipertensivo se recomienda la utilización de inhibidores de la enzima convertora de Angiotensina-II (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-2). **(2D)**

3.2.2.4: En los pacientes con ERC y albuminuria > 300 mg/día ⁽¹⁾ en los que está indicado el tratamiento antihipertensivo se recomienda la utilización de inhibidores de la enzima convertora de Angiotensina-II (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-2). **(1B)**

3.2.2.5: En adultos receptores de trasplante renal ⁽¹⁾ al momento de seleccionar los antihipertensivos tomar en cuenta tiempo desde el trasplante, utilización concomitante de inmunosupresores con interacción conocida con anti-hipertensivos (Ej: Calcioantagonistas no-dihidropiridínicos e inhibidores de calcineurina), presencia o ausencia de albuminuria y otras comorbilidades. **(Sin grado)**

3.2.3: Consideraciones especiales

3.2.3.1. No está contraindicada la utilización criteriosa de las técnicas ambulatorias de medición de la PA (MAPA y AMPA) en el paciente con ERC. ⁽⁵⁾

3.2.3.2. La mayoría de los sujetos requerirán al menos dos antihipertensivos para lograr las cifras objetivo de PA. ⁽⁶⁾

3.2.3.3. En un meta-análisis recientemente publicado se concluyó que el descenso de la PA per se (y no los efectos de una clase de drogas en particular) se asocia significativamente con menor riesgo CV en estadios precoces de ERC. ⁽⁸⁾ Por este motivo no se recomienda medicación antihipertensiva de uso preferencial en los pacientes con ERC. ⁽⁸⁾ La excepción es el paciente con proteinuria donde se recomienda la utilización de IECA / ARA-2. ⁽¹⁾

3.2.3.4. Las recomendaciones del grupo de trabajo europeo ERBP ⁽⁷⁾ concluye que aún no están definidos los niveles objetivos de PA en la población añosa con ERC. El

estudio HYVET, realizado en octogenarios con creatininemia < 1.7 mg/dl, recomienda como objetivo de presión arterial 145/79 mm Hg. El Grupo destaca que el tratamiento debe ser individualizado, debe evitarse la hipotensión ortostática o sintomática y un descenso excesivo de la presión diastólica.⁽⁷⁾

3.2.3.5. Riesgos particulares en el paciente con ERC ⁽¹⁾:

Riesgo de Hiperpotasemia: con la utilización de IECA/ARA-2 o diuréticos ahorradores de potasio, particularmente cuando el filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73m² y/o se utiliza la combinación de estos fármacos.

Riesgo de injuria renal aguda con la utilización de IECA/ARA-2 en pacientes con ERC cuando el filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73m², o en presencia de diabetes, deshidratación, sepsis o utilización concomitantemente de AINEs o diuréticos y cuando se administra medio de contraste radiológico. Al iniciar el tratamiento con estos fármacos puede ocurrir una reducción reversible del filtrado glomerular de hasta el 30%.

Bradicardia: riesgo aumentado con la utilización de betabloqueantes por la acumulación de metabolitos activos. El riesgo de bradicardia puede exacerbarse con la utilización concomitante de calcioantagonistas no-dihidropiridínicos u otra medicación bradicardizante.

Aumento de la proteinuria: no se recomienda la utilización de calcioantagonistas dihidropiridínicos (ej: amlodipina, nifedipina, lercanidipina) como monodroga en presencia de proteinuria. En estos casos se recomienda la utilización concomitante de IECA/ARA-2.

Intoxicación con inmunosupresores: se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) e inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) en los pacientes que los reciben en combinación con calcioantagonistas no-dihidropiridínicos (ej. diltiazem).

Bibliografía.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney int, Suppl.* 2, 337-414. 2012.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43, S1-S290. 2004.
3. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association. Pickering, TG; Hall, JE; Appel, LJ; Falkner, BE; Graves, J; Hill, MN; Jones, DW; Kurtz, T; Sheps, SG; Roccella, EJ.
4. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_msb_00.4.pdf. 2000. 20-7-2013.
5. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, Ruilope LM; Spanish ABPM Registry Investigators. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-

- patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013 Aug;62(2):285-94.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; List of authors Task Force members: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013 Oct;31(10):1925-38.
 7. Verbeke F, Lindley AE, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, Wiecek A, Touque D, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 0: 1–8.
 8. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trial. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Open access. *BMJ* 2013; publicado 3/10/2013.

Capítulo 4.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus (DM) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

4.1: Control glucídico

4.1.1: Se recomienda un nivel objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7% para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares de la DM, incluyendo la enfermedad renal diabética. **(1A)**

4.1.2: Se recomienda no llevar al objetivo de HbA1c de 7% a pacientes con riesgo de hipoglucemia. **(1B)**

4.1.3 Se sugiere que el objetivo de HbA1c debería ser extendido por encima de 7% en aquellos pacientes con comorbilidades o con expectativa de vida limitada y riesgo de hipoglucemia. **(2C)**

4.1.4: En pacientes con ERC y DM, el control glucémico debería ser parte de un abordaje estratégico multifactorial, con control adecuado de la hipertensión arterial y disminución del riesgo cardiovascular, promoviendo el uso de IECA y/o bloqueantes ARA2, estatinas y antiagregación plaquetaria cuando esté indicado. **(Sin grado)**

Comentarios

Esta evidencia surge de trabajos randomizados y controlados de pacientes con DM1 (DCCT/EDIC ⁽¹⁾ y DM2 ⁽²⁾, UKPDS ⁽³⁾ y VADT ⁽⁴⁾. En dichos estudios se observó que el control intensivo de la glucemia disminuía el riesgo de microalbuminuria y retinopatía comparado con los pacientes que tenían un control menos estricto, además este efecto persistía en el tiempo (efecto legado o memoria metabólica). Asimismo el estudio EDIC/DCCT mostró en pacientes con DM1 una conservación del FG mayor en el grupo de tratamiento intensivo comparado con en el grupo control, lo mismo fue evidenciado en pacientes con DM 2 en el estudio UKPDS.

El riesgo de hipoglucemia está amplificado en la ERC IV y V, sobre todo en la DM 1 y en pacientes con DM 2 insulinizados.

En los estudios ADVANCE ⁽⁵⁾, ACCORD y VADT, niveles de HbA1c más allá de 7% no resultaron en una disminución del riesgo de los endpoints primarios, definidos por eventos cardiovasculares adversos. Incluso, una rama del estudio ACCORD ⁽⁶⁾ debió suspenderse por un aumento de la mortalidad global en el grupo de control glucémico estricto (<6%).

Existe una relación entre la HbA1c y el riesgo de mortalidad en forma de U en pacientes con DM y ERC, con aumento significativo de la misma por debajo de 6.5% y por encima de 8%.

4.2: Tratamiento farmacológico:

4.2.1: No existe clara evidencia sobre la mejor terapéutica a seguir en pacientes con ERC ^(7,8). La metformina sigue siendo un fármaco de primera línea porque descende el número de eventos cardiovasculares, pero la dosis debe adecuarse al FG. Se debe disminuir la dosis un 50% cuando el FG es menor de 60 ml/min/1.73 m² y suspender si es menor de 30 ml/min/1.73 m² por riesgo de acidosis láctica. **(Sin grado)**

4.2.2: Al momento de hacer la prescripción de medicación, se debe tener en cuenta el filtrado glomerular (FGe) para realizar la dosificación adecuada **(1A)**

4.2.3: Detallamos en la tabla 4.1, las drogas hipoglucemiantes disponibles y su adecuación a la función renal en las distintas etapas de la ERC.

4.2.4: Respecto a la insulina, dado el clearance renal de la misma, se debe tener presente la reducción de la dosis cuando el filtrado se compromete en forma moderada (disminución del 25% de los valores previos) o severa (disminución del 50% de los valores previos).

Cuadro 4.1: Uso de fármacos hipoglicemiantes en la DM y ERC.

	<i>eFG</i> 60-50 <i>ml/min</i>	<i>eFG</i> 49-30 <i>ml/min</i>	<i>eFG</i> <30 <i>ml/min</i>	<i>Observaciones</i>
BIGUANIDAS				
Metformina	100% de la dosis	50% de la dosis No iniciar nuevos tratamientos	Suspender	Nivel evidencia 1C Suspender en aquellas situaciones de riesgo de agravación de la función renal
SULFONILUREAS				
Tolbutamida	Evitar			El principal efecto adverso del grupo es la hipoglucemia, sobre todo en pacientes añosos tratados con múltiples drogas. Existen referencias de la administración de gliclazida hasta etapas avanzadas de la ERC
Clorpropamida	Evitar			
Glibenclamida	Suspender con <i>eFG</i> < 50ml/min	Evitar		
Glimepirida	Iniciar con dosis bajas (1 mg)	Evitar		
Gliclazida	Indicada hasta <i>eFG</i> > 40 ml/min	Evitar		
METIGLINIDAS				
Repaglinida	Iniciar a dosis bajas (0.5 mg con las comidas) si <i>eFG</i> y aumentar con cautela			
TIAZOLIDINEDIO NAS				
Pioglitazona	No requiere ajuste de dosis		Controlar retención hidrosalina	Provocan retención hidrosalina en etapas avanzadas de ERC. Mayor riesgo de fracturas
INHIBIDORES de la DPP4				
Linagliptina	No requiere ajuste de dosis			
Saxagliptina	5 mg/día	Con <i>eFG</i> < 50 de 50% de la	ml / min, dosis (2.5 mg/d)	
Sitagliptina	100% de la dosis habitual	50% de la dosis habitual	25% de la dosis habitual	
Vidagliptina	100% de la dosis habitual	50% de la dosis habitual		
AGONISTAS GLP 1				
				Puede determinar intolerancia digestiva en pacientes con

Exenatide	100% de la dosis habitual	Administrar con precaución	Evitar	deterioro severo de la función renal
-----------	---------------------------	----------------------------	--------	--------------------------------------

Bibliografía:

1. Management to hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35:1364, 2012
2. Scheen, A Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease.. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9 (5):529-50.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 May;28(2):103-17.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). UKPDS GROUP. *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):225-32.
5. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2009 Nov;32(11):2068-74.
6. Agrawal L, Azad N, Emanuele NV, Bahn GD, Kaufman DG, Moritz TE, Duckworth WC, Abaira C; Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) Study Group Observation on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):2090-4. doi: 10.2337/dc11-0175. Epub 2011 Jul 20.
7. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
8. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):818-28.

Capítulo 5.

Evaluación de enfermedad cardiovascular (ECV) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

5.1: Introducción

5.1.1: La ERC tiene una alta carga de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que conducen a Enfermedad Cardiovascular (ECV), siendo las más frecuentes y severas la Enfermedad de arterias coronarias o cardiopatía isquémica (EAC/CI) y la Falla o Insuficiencia cardiaca (IC).⁽¹⁻⁴⁾

La ECV es la principal causa de muerte en pacientes con ERC. El riesgo de pronóstico adverso aumenta marcadamente a medida que el FG cae.^(3,5) La incidencia y prevalencia de ECV es alta en pacientes con ERC, por lo que deben ser considerados en la categoría de muy alto riesgo.⁽²⁻³⁾ Estudios poblacionales han demostrado un aumentado riesgo de muerte de causa CV a medida que el FG es <60 ml/min/1.73 m², o si se detecta albuminuria.^{1,3-5} Los pacientes con ERC y ECV tienen alta mortalidad luego de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con alta tasa de recurrencia, de IC y muerte súbita.⁽³⁾ De un estudio poblacional realizado por Tonelli y col. surge que los pacientes con diabetes y ERC proteinúrica tienen tasa de incidencia de IAM mayores que los pacientes con IAM previo, por lo que sería considerada un FR coronario (equivalente a IAM previo).⁽⁶⁾

5.1.2: Se recomienda que todos los pacientes con ERC sean considerados con riesgo aumentado para ECV.³ **(1A)**

5.2: Recomendaciones y dificultades diagnósticas.

5.2.1. Para reducir hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con ERC investigar y prestar atención al manejo de condiciones comórbidas asociadas y ECV en particular **(Sin grado)**.

5.2.2: Se recomienda que los pacientes con ERC que presenten dolor precordial deben ser estudiados para ECV subyacente y otras enfermedades de acuerdo a las mismas pautas locales que para los pacientes sin ERC y el tratamiento sea iniciado similarmente.⁽³⁾ **(1B)**

Comentarios:

El estudio de los FR y de la ECV deben formar parte de la evaluación inicial de los pacientes con ERC, porque la ECV es la causa más frecuente de morbi-mortalidad.⁽²⁻⁵⁾

Los FRCV son los más importantes y principalmente son más difíciles de revertir o detener en etapas avanzadas con FG <30 ml/min/1.73 m² (Tabla 1).

Los FRCV tradicionales deben detectarse en Primer Nivel de Atención: Historia personal y familiar. Registro de presión arterial (PA), talla, peso; cintura, cadera, perfil lipídico, glicemia, HbA1c, Cociente A/C y P/C, Creatininemia, Hb. y consultar con nefrólogo en sistema de referencia contra-referencia.

En la encuesta NHANES 2001-2010 de USA, la prevalencia de ECV aumentó de 9.0% a 51%, la EAC de 6.0% a 36.5%, ACV de 2.5% a 30.3% y la de IC de 3.2% a 27.8%.⁽⁵⁾

Los pacientes con ERC tienen más riesgo de tener un evento CV que de progresar a insuficiencia renal extrema, con peor pronóstico y alta mortalidad, luego de IAM y existe una asociación fuerte e independiente entre ECV y ERC por categoría de FG, después de ajustar a FRCV conocidos.

Tabla 1.- Factores de Riesgo en ERC

FR tradicionales	FR Asociados a la ERC	FRCV específicos
Hipertensión Arterial (M) Diabetes Obesidad (M) Tabaquismo (M) Dislipemia (M) Mayor edad Sedentarismo (M) Etnicidad	Sobrecarga de volumen Anemia HVI Intolerancia a la glucosa Inflamación y estrés oxidativo Hiperfosforemia Hiperparatiroidismo y calcificaciones vasculares Hiperhomocisteinemia Malnutrición Hipovitaminosis D Microalbuminuria FG <60 ml/min/1.73 m ²	Historia familiar de FRCV y/o ECV <u>Antecedentes de:</u> 1. Angor e IAM 2. Angioplastia o by-pass coronario 3. ACV o AIT 4. Angioplastia o cirugía carotídea 5. EVP clínica o cirugía previa 6. IC 7. Arritmias

M = FR Modificable

Los pacientes con diabetes y ERC proteinúrica tienen tasas de incidencia de IAM mayores que pacientes con IAM previo. El pronóstico luego de un evento agudo está relacionado con el nivel de FG, con un significativo aumento en mortalidad cuando el FG <45 ml/min/1.73 m².

Los pacientes con FG entre 45-59 ml/min/1.73 m² (Etapa 3a) tienen un riesgo de muerte aumentado en 43%, y si el FG <15 ml/min/1.73 m² (Etapa 5) el riesgo aumenta por 3.4 veces. A pesar de esto, el número de eventos CV será mayor en la población con FG Etapa 3a-3b, por la más alta prevalencia de estas categorías. Estos eventos en la ERC ocurren a más temprana edad, lo que sugiere que ésta promueve ECV con una tasa acelerada.⁽³⁾ La presencia de proteinuria severa está asociada con riesgo alto de mortalidad y de IAM, al igual que en diabéticos con niveles bajos de albuminuria. Estudios poblacionales en no-diabéticos han confirmado que pequeñas cantidades de albuminuria se asocian con riesgo CV aumentado. Albuminuria y el FG bajo son sinérgicos en el incremento del riesgo de mortalidad CV en >70 años.⁽³⁾

Las mujeres añosas con hipertensión arterial y/o diabetes tienen más riesgo de desarrollar disfunción diastólica lo que dificulta el diagnóstico de IC y determina mayor mortalidad por esta causa. El IAM y la fibrilación auricular pueden aumentarla.⁽³⁾

5.2.3: Se recomienda que en los pacientes con FG <60 ml/min/1.73 m² (Etapa 3a-5), los niveles séricos de troponina sean interpretados con cautela con respecto al diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA).⁽³⁾ **(1B)**

Comentario:

En el contexto de síntomas y signos de SCA, la elevación de troponinas no debe ser ignorado ni incorrectamente atribuido sólo a ERC. Debe enfatizarse la importancia de solicitar este test en indicaciones específicas y no es recomendable el uso como tamizaje porque pueden aumentar por otras causas. Pueden aparecer aumentadas con FG entre 30-59 ml/min/1.73 m² y más comúnmente en etapas más avanzadas. Pueden estar crónicamente elevadas por reiterados episodios de IAM silentes. Mishra y col. midieron cTnT en una cohorte de individuos con ERC sin IC y encontraron fuerte asociación con HVI, modesta asociación con disfunción sistólica de VI y no asociación con disfunción diastólica del VI.⁽⁷⁾

5.2.4: Se recomienda que los adultos con ERC sean regularmente examinados buscando signos de enfermedad vascular/arterial periférica (EVP/EAP) y reciban un tratamiento acorde a los hallazgos similar a la población general (PG) ⁽³⁾ **(1B)**

5.2.5: Se sugiere que los adultos con ERC y diabetes sean evaluados regularmente para detectar EVP/EAP. ³ **(2A)**

Comentario:

Identificar EVP/EAP porque los pacientes con ERC tienen el doble de riesgo de EVP y la existencia de ésta multiplica x 6 el riesgo de muerte por enfermedad coronaria.

Tabla 2. Dificultades diagnósticas de ECV asintomática y de los tests

Identificar ECV en el candidato a Trasplante renal anticipado	La HVI es un FR independiente de ECV presente en alrededor del 40% de pacientes con ERC. Investigar si hay función sistólica disminuida VI y dilatación y función diastólica de VI significativa y calcificación anular mitral de mal pronóstico.
Identificar EVP	Examen clínico para buscar soplos, lesiones isquémicas distales y ulceraciones de MMII, presencia de amputaciones. Solicitar ecodoppler carotídeo si hay soplo o AP de ACV para detectar enfermedad asintomática.
Anemia (ver capítulo 7)	Tiene un rol en el desarrollo precoz de la ECV en pacientes con ERC. Si se corrige completamente la anemia mejorará el bienestar, pero ensayos controlados, aleatorios (CREATE) desaconsejan la corrección a niveles altos de Hb pues se asocia a peor evolución CV.
Monitorización de alteraciones del metabolismo óseo-mineral (Ca,P, PTHi). (ver capítulo 8)	En pacientes con ERC la revisión sistemática y el riesgo de muerte y ECV mostró un aumento de 18% por cada 1 mg/dl de aumento de la fosforemia y no hubo asociación significativa entre mortalidad por toda causa y niveles de PTH o calcio ⁽⁸⁾ . La Vit D reduce la proteinuria en pacientes con ERC etapa 2-5. Si el suplemento de Vit D juega un rol en la prevención o mejoría de ECV debe ser demostrado
Ergometría	Limitado por incapacidad de realizar el esfuerzo y/o por falta de especificidad del segmento ST
Ecocardiograma - Eco doppler	Puede estar comprometido por el tamaño pequeño de la cavidad del VI en pacientes con índice elevado de masa de VI
ECO estrés	Si hay problemas en definir el borde endocárdico con dobutamina hay que usar agentes de contraste I/V
Test isotópico nuclear	Tiene baja especificidad
Angio-TAC	Permite evaluar score cálcico pero la alta carga requerida de contraste y el costo limitan su uso.

5.2.6: Se sugiere que los médicos clínicos deben estar familiarizados con las limitaciones de los test no-invasivos (ergometría, test de medicina nuclear, ecocardiograma) en pacientes con ERC e interpretar los resultados de acuerdo a estas limitaciones. ⁽³⁾ **(2B)**

Comentarios:

Las dificultades diagnósticas de ECV asintomática y las limitaciones diagnósticas de los test no invasivos se muestran en la Tabla 2.

5.3: Tratamiento de los FR tradicionales en pacientes con ERC y con ECV

Tabla 3: Dificultades diagnósticas para Síndrome Coronario Agudo

Ausencia de la tríada clásica diagnóstica: Isquemia, biomarcadores y cambios ECG
Puede presentarse con disfunción sistólica y diastólica asociadas con síntomas de IC o síncope.(Tabla 3)
La HVI con patrón de sobrecarga puede enmascarar la depresión del segmento ST
La CK MB y troponinas pueden estar aumentadas por apoptosis sin necrosis verdadera

Tabla 4. Tratamiento de los FR de ECV

Abandono del tabaquismo	El Tabaquismo se asocia con más rápida progresión de ERC y mayores niveles de falla renal establecida y mayor mortalidad post-TR, pero no existen datos de especificidad que sostengan que dejar de fumar retarde la progresión.
Ejercicios físicos	Se recomienda 30 min de ejercicio moderado 5 días/semana (caminar, nadar, andar en bicicleta, baile aeróbico). En ERC hay niveles reducidos de fuerza muscular ya en etapa 3 y de actividad aeróbica. El entrenamiento mejora la capacidad de ejercicio máximo, la fuerza muscular y la resistencia en pacientes en pre-diálisis en todos los grupos de edades.
Dieta para mantener peso normal (Ver Cap.10)	Mantener IMC entre 18.5-24.9 kg/m ² y circunferencia de cintura <102 cm en hombres y <88 cm en mujeres; aporte de 2.4 g de sodio, 12-14 gr de etanol. La pérdida de peso en obesos con CKD puede reducir la tasa de declinación del FG, la proteinuria y la PA. ⁽³⁾ Se deberá buscar un Peso Saludable mediante una intervención nutricional programada e individualizada para evitar riesgo de proteólisis evitando balance negativo de Nitrógeno.
Tratamiento de dislipemia con estatinas (Ver Cap.6)	El estudio SHARP mostró 17% de reducción de los eventos ateroscleróticos en pacientes con FG<60 ml/min/1.73 m ² y edad >40 años tratados con estatinas; la dislipemia es prevalente en ERC y es influenciada por la función renal y el grado de proteinuria; Los objetivos de lípidos para pacientes con ERC están en revisión.
Control óptimo de diabetes con HbA1c 8% (Ver Cap. 4)	Influencia la tasa de eventos CV y la sobrevida. El control glucémico intensivo puede retardar el inicio y enlentecer la progresión de la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabéticas, pero ensayos controlados no han mostrado reducción significativa de la ECV
Óptimo de control de PA	<140/90 y <130/80 mm Hg en aquellos con ERC, diabetes y proteinuria respectivamente.
Antiagregantes Plaquetarios (AAP)	La AAS está indicada para prevención 2 ^a y recién hay datos más actuales en prevención 1 ^a ; Los beneficios de la aspirina fueron vistos en el análisis post hoc del estudio HOT. El Clopidogrel es usado como alternativa a la AAS (alergia). Está asociado a aumento de la reactividad plaquetaria y puede haber resistencia al Clopidogrel.

Los cambios de de estilo de vida no han sido estudiados en grandes ensayos en pacientes con ERC y se infieren de lo encontrado en PG. Se muestran en Tabla 4.

5.4: Recomendaciones de nivel de cuidado y tratamiento de la Enfermedad De Arterias Coronarias/Cardiopatía Isquémica.

5.4.1: Se recomienda que los pacientes con ERC deberían recibir el mismo nivel de cuidados de cardiopatía isquémica (CI) ofrecida a la población general, no deben ser objeto de discriminación por su ERC.⁽³⁾ **(1A)**

5.4.2: Los pacientes con ERC en riesgo de eventos ateroscleróticos se tratan con agentes anti-plaquetarios, a menos que haya un riesgo aumentado de sangrado que necesite ser balanceado contra el posible beneficio CV.⁽³⁾ **(2B)**

Comentario.

El ácido acetilsalicílico (AAS), es el más utilizado. El estudio CREDO concluyó que Clopidogrel en ERC moderada a severa puede no tener los mismos beneficios que tiene en los pacientes sin ERC. En pacientes con ERC leve a moderada no se observan diferencias significativas en la evolución con Clopidogrel versus placebo. El AAS puede no ser tan seguro en ERC establecida (reduciría el riesgo de ACV, pero no demuestra beneficio en ERC por mayor riesgo de IAM en los tratados con AAS y hay datos confusivos). El Consenso español de ERC⁽⁴⁾ destaca que la recomendación sobre la AAP realizada por las Guías KDIGO es de difícil aplicación clínica dado que el paciente con ERC cumple ambas condiciones (riesgo de eventos ateroscleróticos tromboticos y de sangrado), por lo que es particularmente importante la individualización. No deberá superarse la dosis de 100 mg/día de AAS.

Los pacientes con ERC presentan pobre respuesta a AAP por la alteración de su mecanismo de acción, s/t la antiagregabilidad plaquetaria residual, por lo que se destaca la necesidad de investigaciones que evalúen estas dificultades. La seguridad de bajas dosis de AAS en prevención 2ª de futuros eventos CV en ERC se evidenció en dos estudios que reportaron el no incremento del riesgo de sangrado mayor.³ Existe controversia sobre la eficacia de Clopidogrel en pacientes con ERC.

No hay estudios que hayan evaluado la utilidad de los métodos convencionales en detección precoz de Enfermedad Vascul ar Periférica (EVP) en ERC y no hay razones para creer que las estrategias de tratamiento deban diferir de la PG, si bien los riesgos de algunos test diagnósticos como angiografía son reales⁽⁸⁾. Se requieren datos prospectivos sobre tratamiento no quirúrgico y datos respecto a revascularización percutánea versus quirúrgica para informar políticas y procedimientos recomendados. La suspensión del tabaquismo y la aspirina puede ser beneficiosa para prevenir eventos CV.

5.5: Recomendaciones de nivel de cuidado y Tratamiento de la Falla Cardíaca/Insuficiencia Cardíaca (IC)

5.5.1: Se recomienda que el nivel de cuidados para IC en población con ERC debiera ser el mismo que es ofrecido a aquellos sin ERC.⁽³⁾ **(2A)**

5.5.2: En pacientes con ERC e IC, debería monitorearse el FG y la potasemia ante cualquier cambio en la medicación. **(Sin grado)**.

Los datos sobre la farmacodinamia, duración de tratamiento, beneficio de mayor dosis inicial y dosis de mantenimiento de los fármacos mencionados son limitados.

Tabla 5. Característica de Fármacos usados en el Tratamiento de la IC con ERC.

Carvedilol	Bien tolerado y disminuye la mortalidad total, CV y por IC en ERC.
Bloqueantes del SRAA y Diuréticos	El uso de bloqueantes del SRAA y diuréticos pueden llevar a cambios significativos en el FG y en el potasio sérico. Esto no implica que tal terapia deba ser evitada, sólo que el clínico sea consciente de esta posibilidad, la monitoree y balancee el riesgo-beneficio
ARA II: Valsartán, Candesartán e Ibersartán	Demostraron efecto beneficioso en IC en ERC.
Espironolactona	30% reducción en mortalidad y la incidencia de hiperpotasemia fue baja en pacientes con IC severa y ERC. El uso concomitante de IECA o ARA II y espironolactona aumenta el riesgo de hiperpotasemia por lo que requiere estrecho monitoreo.

Comentario

La EAC/CI se caracteriza por una afectación de múltiples vasos con calcificaciones coronarias cuya incidencia y severidad aumentan al disminuir el FG. La distribución de las lesiones ateromatosas es similar a la de población general, pero con engrosamiento medial aumentado y un área luminal menor con placas extensamente calcificadas en contraste a las fibro-ateromatosas observadas en los controles. En la mayoría de pacientes con ERC, el miocardio desarrolla hipertrofia concéntrica con fibrosis intersticial y miocardiopatía asociada a ERC, llevando a rigidez del VI, que determina principalmente IC diastólica. Los pacientes con ERC tienen riesgo elevado de disfunción sistólica del VI por cardiopatía isquémica y disfunción diastólica por HTA e HVI. ⁽³⁾. Toxinas urémicas como el Indoxil Sulfato contribuyen a la fibrosis miocárdica y extensas calcificaciones en contraste a las placas fibro-ateromatosas de controles.

5.5.3: Si se diagnostica posibilidad de ECV se sugiere evaluación por cardiólogo para confirmar diagnóstico, evaluar indicación de realizar estudios invasivos, considerar inclusión en lista de trasplante y posibilidad de tratamiento activo. **(Sin grado)**.

5.6: Estimación o estratificación del riesgo CV y biomarcadores.

5.6:1: Es necesario desarrollar herramienta de evaluación o calculadores de riesgo para pacientes con ERC, que incluyan tanto los FR tradicionales como los asociados o específicos de ERC. La ecuación de riesgo de Framingham subestima FR y eventos. Se están investigando nuevas formas de evaluar riesgo CV.

5.6.2: También se requieren nuevos biomarcadores y pruebas diagnósticas que indique el grado de enfermedad arterioesclerótica que tienen estos pacientes.

5.6.3: Se recomienda que pacientes con FG <60 ml/min/1.73 m² (Etapa 3a-5) las concentraciones séricas de BNP/N-proBNP sean interpretados con cuidado en relación al FG, con respecto al diagnóstico de IC y evaluación de estado de hidratación/volemia. ⁽⁴⁾ **(1B)**

5.6.4: Se recomienda que pacientes con FG <60 ml/min/1.73 m² (Etapa 3a- 5) las concentraciones séricas de troponina sean interpretados con cuidado en relación al FG con respecto al diagnóstico de SCA. ⁽⁴⁾ **(1B)**

Comentario

Las concentraciones plasmáticas Peptido natriurético cerebral (BNP) y su metabolito inerte NT-pro BNP y el Péptido atrial natriurético (ANP) están elevados en pacientes con aumento de presión de llenado ventricular e insuficiencia ventricular izquierda sintomática y asintomática, lo que permite su uso con fines diagnósticos. Entre quienes presentan HVI progresiva, las concentraciones de NT-proBNP están elevadas en proporción al grado de aumento de la masa ventricular. Los niveles de BNP son mejor índice de masa VI y sobrecarga y se lo considera un mejor biomarcador que ANP. Pero NT-proBNP es más estable por su mayor vida media. En los pacientes con ERC ambas hormonas están elevadas y sus niveles deben ser interpretados con precaución.

Las troponinas cardíacas han probado ser marcadores específicos de daño miocárdico y de riesgo aumentado de eventos cardiovasculares con elevada especificidad y sensibilidad. Estas enzimas miocárdicas son excretadas a nivel renal y pueden estar elevadas en pacientes con ERC y obliga a interpretar con precaución sus resultados en estos pacientes. La Troponina I presenta menos falsos positivos que la Troponina T en los pacientes con ERC.

La PCR de alta sensibilidad y la Dimetil arginina asimétrica pueden aumentar por microinfartos, miocarditis y también en insuficiencia renal severa.

Bibliografía.

1. Karohl C, Raggi P. Approach to Cardiovascular Disease Prevention in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2012; 14:391–413.
2. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal crónica. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) Fundación Mexicana del Riñón A.C. Edición Abril 2012. ISBN: 978-607-95852-0-4.
3. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*, January 2013, Volume 3, Issue 1.
4. Documento de consenso sobre la ERC. SEN, Noviembre, 2012. http://www.senefro.org/modules/news/images/v.5.doc_consenso_final131212_copy1.pdf
5. Kutznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data 1002/1010. *BMC Nephrology* 2013; 14: 132.
6. Tonell Mi, Muntner p, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR, for the Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807–14.

7. Mishra RK, Li Y, DeFilippi C, Fisher ML, Yang w, Keane M et al. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (5): 701-709.
8. Ajay K Singh, Youssef MK Farag, Bharati V Mittal, Kuyilan Karai Subramanian, Sai Ram Reddy, Vidya N Acharya, Alan F Almeida, Anil Channakeshavamurthy, H Sudarshan Ballal, et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India - results from the SEEK (Screening and early evaluation of kidney disease) study. *BMC Nephrology* 2013, 14:114.

Capítulo 6.

Factores de riesgo en la (ERC) sin diálisis: dislipemia e hiperuricemia.

6.1: Dislipemia en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) sin diálisis.

6.1.1: La ERC se asocia con un alto o muy alto riesgo cardiovascular (CV) y la dislipidemia contribuye como factor de riesgo. **(1A)** ^(1,2,3)

6.1.2: La ERC se acompaña de dislipidemia, la que constituye un factor de riesgo (FR) cardiovascular (CV) modificable. El perfil lipídico es variable según la nefropatía de base.

- **Comentario:** En la enfermedad renal crónica no se observa la misma relación entre el colesterol sérico y los eventos cardiovasculares que en la población general. La muerte cardíaca súbita (por presunta arritmia o insuficiencia cardíaca) prevalece sobre el infarto de miocardio no mortal. Sin embargo existe evidencia significativa que el tratamiento hipolipemiante tiene beneficios en la enfermedad renal crónica etapa 1 a 3, específicamente la prevención de eventos ateroscleróticos. Análisis post-hoc de ensayos con intervención en pacientes con enfermedad cardiovascular primaria que asocian ERC en estadios iniciales, muestran que podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas.

6.1.3: El impacto sobre la progresión de la ERC es controvertido. La dislipidemia determina una nefrotoxicidad reconocida experimentalmente y controvertida clínicamente.

6.1.4: Existe una asociación cuantitativa entre la caída del FG y el riesgo CV, considerando a los pacientes con ERC etapa 3 a 5 de muy alto riesgo CV y en etapas más precoces como alto **(2B)**

6.1.5: La concentración plasmática de LDL-Colesterol (LDL-C) como predicador de enfermedad CV, puede ser de menor valor en etapas avanzadas de la ERC. **(2C)**

6.1.6: La concentración plasmática de colesterol no-HDL (C no-HDL) puede ser mejor predicador de enfermedad CV que el LDL-C, al igual que ocurre en las personas con diabetes mellitus o síndrome metabólico. **(2C)**

6.1.7: La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo CV, aunque parece tener una relación menos firme que la hipercolesterolemia **(2C)**

6.1.8: Las concentraciones bajas de HDL-C se asocian de forma independiente a un mayor riesgo CV. Por ello los nuevos enfoques de riesgo incluyen el HDL-C, si bien estos estudios no contemplan claramente la población con ERC. **(Sin grado)**

- **Comentarios:** Un trabajo reciente⁽⁴⁾ encontró asociación positiva entre mayores niveles de apolipoproteína A1 (ApoA1) y caída del filtrado glomerular (FG) (CKD-EPI) en 2 estudios poblacionales (ARIC n= 10292 y NHANES III n = 7023)

6.1.2: Niveles objetivo

6.1.2.1: El descenso del LDL-C reduce el riesgo CV en la ERC y debe ser considerado como un objetivo primario. **(1B)**

6.1.2.2: Los niveles objetivo son considerados según el riesgo CV:

- En ERC etapas 1 y 2 el objetivo es LDL-C menor a 100 mg/dl
- En ERC etapas 3, 4 y 5 el objetivo es LDL-C menor a 70 mg/dl ó una reducción de al menos 50%. Se recomienda en todos las etapas de ERC que Colesterol no-HDL sea menor a 130 mg/dl **(2B)**.

6.1.2.3: No hay suficiente evidencia para recomendar niveles de TG, HDL o colesterol total **(Sin grado)**.

6.1.2.4: Se recomienda que la evaluación inicial incluya un perfil completo de lípidos: colesterol total y sus fracciones, colesterol no-HDL y triglicéridos con 12 horas de ayuno. **(2B)**

6.1.2.5: Si se detecta dislipidemia, se sugiere excluir causas secundarias, como: hipotiroidismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, consumo excesivo de alcohol, enfermedad hepática crónica, fármacos que pueden inducir dislipidemia (ver tabla 1) **(2B)**

Tabla 1. Fármacos que pueden inducir dislipemia (adaptada de Guías SLANH)

Fármacos que pueden inducir dislipidemia	
Ácido 13-cis retinoico	Andrógenos y esteroides anabólicos
Anticonvulsivantes	Anticonceptivos orales
Terapia antirretroviral (especialmente inhibidores de proteasa)	Inhibidores de la calcineurina
Betabloqueantes	Inhibidores de la m-TOR
Diuréticos (especialmente tiazidas)	Glucocorticoides

6.1.3 Monitoreo de la dislipemia

6.1.3.1: La frecuencia ideal de seguimiento de los niveles de LDL-C, HDL-C y triglicéridos séricos es desconocida. **(Sin grado)**

6.1.3.2: Dado que los beneficios del tratamiento de reducción de lípidos tienden a acumularse, el Grupo de Trabajo sugiere que la determinación del riesgo CV y cumplimiento de objetivos se realice al menos anualmente. **(Sin grado)**

6.1.3.3: Se sugiere repetir el perfil completo de lípidos después de su evaluación inicial: si esto mejora la adhesión al tratamiento con estatinas; si se realiza un cambio en el tratamiento hipolipemiente o si se sospecha una nueva causa secundaria de dislipemia (p. ej., hipotiroidismo, DM)

6.1.4 Enfoque terapéutico de la dislipemia en la ERC sin diálisis.

6.1.4.1: El tratamiento de elección para reducir el LDL-C son las estatinas. **(1B)**

6.1.4.2: Se pueden utilizar las estatinas, solas o asociadas a ezetimibe **(2C)**

6.1.4.3: El uso de estatinas disminuye el número de eventos CV, por ejemplo, número de procedimientos de revascularización miocárdica y stroke isquémico. Este beneficio es significativamente mayor en pacientes con ERC con cualquiera de las siguientes características: LDL-C > 116 mg/dl, IMC > 28 kg/m², Pr_u/ Cr_u > 0.3 gr/gr o enfermedad coronaria conocida. **(1B)**

- **Comentarios:** El uso de estatinas aún sin lograr el rango objetivo puede reducir el número de eventos cardiovasculares con un beneficio menor que en la población general. El estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) proporciona evidencia convincente para el uso de la terapia de reducción de lípidos en la ERC: el tratamiento con 20 mg de simvastatina más 10 mg de ezetimiba *versus* placebo, en 9.270 pacientes con ERC (3.023 en diálisis y 6.247 en prediálisis) sin historia de infarto de miocardio o revascularización coronaria, se asoció con una reducción del 17% de eventos ateroscleróticos mayores durante un seguimiento de 4.9 años, sin cambios en la mortalidad cardíaca o global. La mayor contribución a la variable principal de valoración, fue la reducción de la revascularización coronaria, beneficio observado con una reducción LDL-C (32.8 mg/dl).⁵
- A estas acciones, se agregan los efectos pleiotrópicos descritos a nivel experimental con acciones antiinflamatorios y disminución del estrés nitro-oxidativo.⁸

6.1.4.4: El uso de estatinas puede disminuir la mortalidad de causa cardiovascular **(2B)**.

- **Comentario.** La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica temprana es probable que sea la enfermedad ateromatosa coronaria colesterol - dependiente, mientras que la enfermedad renal crónica avanzada y la enfermedad renal terminal se caracterizan por un aumento desproporcionado de muertes cardíacas, en lugar de la enfermedad coronaria. Esta idea se refuerza en SHARP, en el que las muertes coronarias comprendieron menos de la cuarta parte (181 de 749 pacientes) del total de muertes cardiovasculares y el 8% (181 de 2.257) de las muertes, lo que explica la falta de efectividad de simvastatina más ezetimiba en disminuir la mortalidad total. Esto enfatiza su rol en la prevención secundaria temprana ya que estos beneficios se diluyen una vez se alcanzan etapas finales de la ERC.

6.1.4.5: Se prefiere la administración nocturna de inhibidores HMG-CoA reductasa. **(Sin Grado)**

6.1.4.6: El uso de rosuvastatina produce un mayor descenso del LDL-C con respecto a otras estatinas. **(Sin grado)** (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de equivalencia de dosis de diferentes estatinas.

Equivalencia de dosis entre diferentes estatinas		
Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina
-	-	5 mg
-	5 mg	10 mg
5 mg	10 mg	20 mg
10 mg	20 mg	40 mg

(adaptado de: The Efficacy and Safety of the 3-Hydroxy-3- methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplant Patients. Clin J Am Soc Nephrol 6: 664–678, March, 2011)

6.1.4.7: El uso de estatinas es seguro a dosis ajustadas para el estadio de ERC (1B) (ver Tabla 3):

Tabla3. Dosis ajustada de los diferentes fármacos hipolipemiantes.

Etapa de la ERC	Dosis ajustada según estadio de ERC				
	1	2	3	4	5
Atorvastatina	No	No	No	No	No
Simvastatina	No	No	50% de dosis	50% de dosis	Si FG < 10, iniciar con 5 mg/d y controlar
Rosuvastatina	No	No	iniciar 5 mg, no más de 10 mg/día	iniciar 5 mg, no más de 10 mg/día	iniciar 5 mg, no más de 10 mg/día
Pravastatina	No	No	No	No	No
Gemfibrozil	No	No	No	No	No
Benzafibrato, fenofibrato, clofibrato	50% de dosis	de 50% de dosis	de 25% de dosis	25% de dosis	Evitar
Ezetimibe	No	No	No	No	No
Acido nicotínico	No	No	No	No	50% dosis
Colestiramina	No	No	No	No	No

(adaptado de: Guías SLANH y The Efficacy and Safety of the 3-Hydroxy-3- methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplant Patients. Clin J Am Soc Nephrol 6: 664–678, March, 2011)

6.1.4.8: La asociación de estatinas con inhibidores de la absorción intestinal de colesterol (Ej ezetimibe) no aumenta la incidencia de efectos adversos . **(1B)** El uso de ezetimibe puede disminuir los niveles de colesterol total, LDL-C y Triglicéridos. **(2A)**

6.1.4.9: El riesgo de daño muscular con estatinas aumenta con dosis elevadas y el uso concomitante de fármacos como: fibratos, ciclosporina, macrólidos, antifúngicos de tipo azol, inhibidores de las proteasas, bloqueantes canal cálcico (BBC), amiodarona, digoxina y warfarina. (2B).

6.1.4.10: La toxicidad muscular por estatinas abarca: mialgias, miopatía (aumento de la CPK < a 10 veces el valor basal) y rabdomiólisis (aumento de CPK > 10 veces valor basal). Se sugiere la determinación de CPK al inicio y en la evolución del tratamiento ya que puede aparecer en cualquier momento y no necesariamente se relaciona al inicio del tratamiento con estatinas. (2C)

6.1.4.11: La toxicidad hepática se manifiesta como elevación asintomática de las transaminasas, es dosis dependiente, se puede resolver espontáneamente sin interrupción del fármaco y se debe suspender sí las transaminasas se elevan más de tres veces su valor basal. (2B)

6.1.4.12: Se recomienda realizar pruebas de función hepática previo al inicio del tratamiento con estatinas, a las 6 semanas, a las 12 semanas y luego control semestral (Sin grado).

6.1.4.13: Se sugiere explorar condiciones que aumenten los efectos adversos del uso de estatinas, como edad avanzada, sexo femenino, IMC bajo, disfunción hepática previa, consumo de alcohol e hipotiroidismo. (Sin grado).

6.1.4.14: Se sugiere evitar la asociación de estatinas y fibratos por el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. En caso de requerirse la asociación se prefiere la utilización de fenofibrato a dosis ajustadas con estrecha monitorización. (2B)

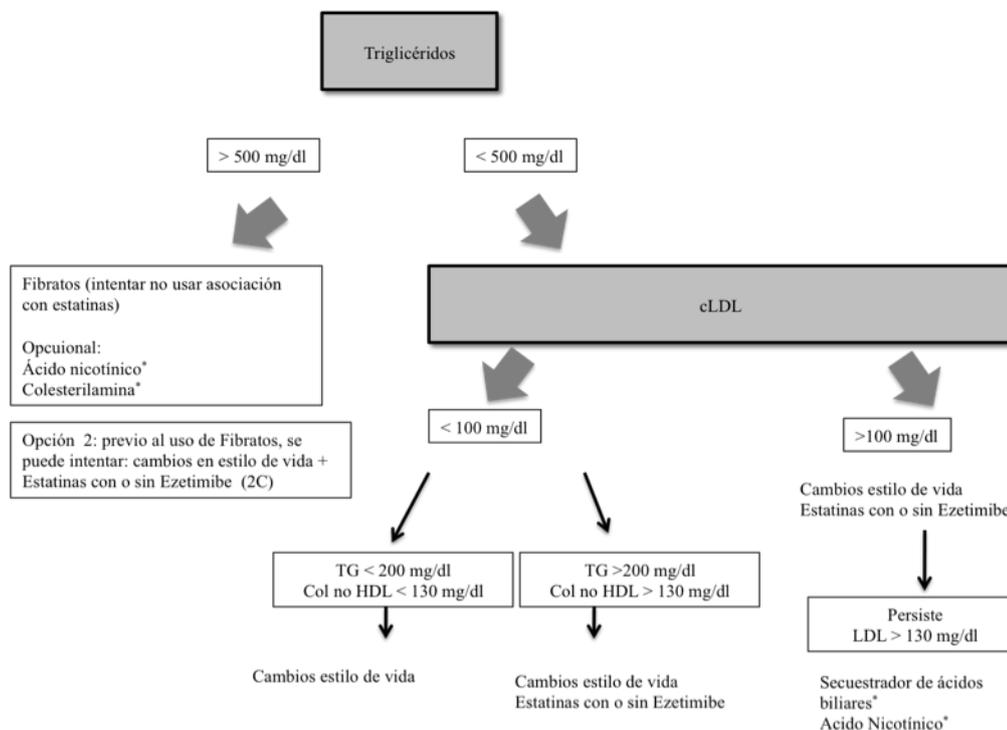
6.1.4.15: El uso de fibratos disminuye el colesterol total, triglicéridos y aumenta el HDL-C con impacto en el riesgo de eventos CV (2C). Su uso puede disminuir el FG en forma transitoria y reversible.

6.1.4.16: Se sugiere el uso de fibratos en monoterapia como tratamiento de la hipertrigliceridemia severa que no responde a los cambios del estilo de vida, ni estatinas solas o asociadas a ezetimibe. (Sin grado). (Fig 1). En caso de monoterapia se aconseja el uso de genfibrozil (2C).

6.1.4.17: La hipertrigliceridemia moderada (200-500 mg/dl) tiende a progresar a formas más severas lo que se asocia a mayor riesgo de pancreatitis con valores superiores a 900 mg/dl. (Sin grado).

- △ **Comentarios:** en la población sin ERC se recomienda el uso de fibratos con hipertrigliceridemia mayor a 500 mg/dl. En el caso de los pacientes con ERC dado el alto riesgo de rabdomiólisis con el uso de fibratos; el Grupo de Trabajo recomienda una primera aproximación con tratamiento higiénico, dietético asociado a estatinas y ezetimibe. En caso de persistir hipertrigliceridemia con riesgo de pancreatitis, suspender la atorvastatina e iniciar con fibratos. Se aconseja evitar la asociación de estatinas y fibratos, de requerirla por dislipemias mixtas severas realizar un seguimiento estrecho de niveles de CPK.

Figura 1. Esquema terapéutico de dislipemia en ERC



* no hay evidencia

6.1.4.18: El uso de hidroxicloruro de Sevelamer puede disminuir los niveles de colesterol total y LDL-C en estadio 3 de ERC. **(2C)**

6.1.4.19.: El ácido nicotínico puede colaborar en la disminución de LDLc, triglicéridos y en el aumento de HDL. **(2C)**

- El uso de formulaciones de liberación prolongada no ha reportado mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con ERC.
- Adicionalmente, el ácido nicotínico puede disminuir la concentración de fósforo sérico. ⁽⁹⁻¹¹⁾

6.1.4.20: No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la dislipemia en la ERC. **(Sin grado)**

6.1.5: Estatinas y progresión de la ERC

6.1.5.1 Las estatinas podrían contribuir a disminuir la proteinuria. **(2B)**

- **Comentario.** Si bien hay varios estudios epidemiológicos que muestran que las estatinas disminuyen la proteinuria y mejoran el FG ⁽⁶⁾. las evidencias aún son

contradictoria con respecto a la progresión de la ERC por lo que el grupo de trabajo no puede recomendar su uso con este fin.

6.2: Ácido úrico

6.2.1: Introducción. La hiperuricemia (HU) es común en población con ERC. Se define como el aumento de su concentración por encima de su límite de solubilidad en el suero. Esto ocurre en varones en concentraciones de ácido úrico (AU) superiores a 7 mg/dl y en las mujeres, por efecto estrogénico, con concentraciones superiores a 6 mg/dl (determinado por método enzimático uricasa). La hiperuricemia puede ser asintomática o sintomática (artritis gotosa aguda, gota tofácea, nefropatía por ácido úrico, nefrolitiasis úrica). Pero ya se ha descrito aumento del riesgo CV con concentraciones de AU por encima de 5.2 - 5.5 mg/dl (límite alto de la normalidad).^(12,13)

Pero, ¿HU es un factor de riesgo CV y renal independiente? Aparecen numerosos estudios epidemiológicos que asocian HU con FR y afecciones CV como hipertensión y pre-hipertensión (s/t en jóvenes), enfermedad renal (incluyendo caída del FG y microalbuminuria), Síndrome metabólico, apnea obstructiva del sueño, enfermedad vascular periférica y neurológica, marcadores de inflamación, disfunción endotelial, sexo y raza y demográficos (migraciones de zonas rurales a comunidades urbanas, occidentalización, inmigración a culturas occidentales⁽¹²⁾).

En 2004, la incidencia de ERCT en Okinawa (entre quienes tenían disponible AU), fue 1.22 por 1000 controlados para hombres sin HU y 4.64 para hombres con HU y 0.87 y 9.03 respectivamente para mujeres. RR para HU fue 2.004 (IC 95% =0.904 - 4.444, p=NS) en hombres y 5.770 (IC 95% 2.309-14.421, p=0.0002) en mujeres.⁽¹³⁾

En las guías clínicas previas se sugería no tratar la HU asintomática, pero aparecieron 2 ensayos que plantean su utilización: a) Estudio doble ciego, controlado con placebo, (Feig, 2008)⁽¹²⁾, realizado en 30 jóvenes hipertensos tipo 1, con AU > 6 mg/dl y ausencia de medicamentos antihipertensivos, que recibieron allopurinol 200 mg cada 12 hs vs placebo y se observó descenso significativo de presión arterial sistólica y diastólica. 20/30 pacientes alcanzaron cifras normales de presión arterial mientras tomaban allopurinol frente a placebo y durante la fase de tratamiento hubo descenso significativo de AU y de actividad de renina plasmática. b) Goicochea y col. estudiaron 113 pacientes con ERC (FG < 60 ml/min/1.73 m²) en dos grupos: tratados con 100 mg/día de allopurinol (N=57) o terapia estándar (N= 56) durante 2 años. Los tratados con allopurinol tuvieron un significativo descenso de AU y aumento del FG, en tanto que el grupo no tratado presentó un descenso del FG. El tratamiento con allopurinol retrasó la progresión de la ERC independientemente de la edad y sexo, diabetes, PCR, albuminuria y bloqueantes del SRAA. El grupo tratado presentó menos eventos CV (7 frente a 15 episodios) y en el análisis multivariado, la administración de allopurinol disminuyó el riesgo de presentar un evento CV en 71%.⁽¹⁴⁾ Otros estudios pequeños, controlados y randomizados, unicéntricos, han demostrado que la reducción de los

niveles de AU en sangre con allopurinol enlentece la progresión de la enfermedad renal y disminuye el riesgo de eventos CV. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Un mejor conocimiento de la relación entre HU y ERC sugiere que la ERC puede ser un paso intermediario entre HU y enfermedad CV, que el aumento de los niveles de AU es, a la vez, un FR dependiente e independiente de enfermedad CV y progresión de ERC, aunque de menor grado que la hipertensión y la diabetes.

6.2.2: Tratamiento.

6.2.2.1: La revisión sistemática de Cochrane Database⁽¹⁵⁾ no recomienda el tratamiento con allopurinol por considerar insuficiente el número de pacientes incluidos en los estudios realizados. La hiperuricemia asintomática no tiene aún indicación de tratamiento con allopurinol (**Sin grado**)

6.2.2.2: Grupos españoles (Mesa redonda de Enfermedad Renal Crónica, Valencia) como consecuencia de estudios recientes, sugieren el tratamiento con allopurinol en pacientes con ERC con niveles de AU ≥ 8 mg/dl). (**Sin grado**). ⁽¹⁸⁾

- **Comentario.** El *allopurinol* es un inhibidor de la xantina oxidasa, enzima responsable de la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Por ello disminuye la concentración plasmática y la excreción renal de AU⁽¹²⁻¹³⁾. Su dosis debe ser modificada en la ERC: se utilizará una dosis máxima de 100 mg/día con filtrados entre 10 y 50 ml/min. Entre los efectos adversos se conocen la aparición de erupción cutánea máculo-papular y pruriginosa y pueden aparecer cuadros de hipersensibilidad tipo eritema multiforme (Stevens Johnson y necrosis toxica epidérmica) graves y potencialmente mortales. El uso de allopurinol junto a diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de hipersensibilidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. También puede producir hepatotoxicidad, trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y anemia hemolítica, diarrea y fiebre.⁽¹²⁾ No hay datos suficientemente robustos que permitan recomendar allopurinol para enlentece la progresión de ERC.

6.2.2.3: La *colchicina* está indicada para el ataque agudo de gota. Para FG entre 30 y 50 ml/min/1.73 m² debe disminuirse la dosis a la mitad y por debajo de 30 ml/ min/1.73 m² está contraindicada.⁽¹²⁾

6.2.2.4: Se debe tener en cuenta que los diuréticos aumentan la uricemia mientras que el losartán la disminuye. Este efecto puede ser de utilidad a la hora de elegir un bloqueante del SRA en un paciente con hiperuricemia.

Bibliografía.

1. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):937.e1-e66.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 41, No 4, Suppl 3 (April), 2003: pp S8-S9.

FEBUXOSTAT: Inhibidor no purínico, potente y selectivo de la xantino-oxidasa. No necesita ajustar dosis en la insuficiencia renal. Aún no se encuentra disponible en Uruguay.
Se puede dosificar oxipurinol en Sangre hasta valores de 1000 mmol/l o 15.5 mcg/ml, pero no está disponible en Uruguay

3. Karohl C, Raggi P. Approach to cardiovascular disease prevention in patients with chronic kidney disease. *Current treatment Opinions in Cardiovascular Medicine* 2012, 14: 391-413.
4. Goek ON, Köttgen A; Hoogeveen RC, Ballantyne C, Coresh J, Astor BC; Association of apolipoprotein A1 and B with kidney function and Chronic disease in two multiethnic population samples. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul; 27(7):2839-47.
5. 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 Jun 25; 377(9784): 2181-92.
6. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johson DW, Percovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645–651.
7. ZA. Massy, DZeeuw LDL cholesterol in CKD—to treat or not to treat?. *Kidney International* 2013; 84, 451–456.
8. Birnbaum Y, Ye Y. Pleiotropic effects of statins: the role of eicosanoid production. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr;14(2):135-9.
9. Reiche I, Westphal S, Martens-Lobenhoffer J, Tröger U, Luley C, Bode-Böger SM. Pharmacokinetics and dose recommendations of Niaspan® in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):276-82
10. C. A. Restrepo Valencia y J. Cruz. Efectividad y seguridad del ácido nicotínico en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada a hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28 (1) 61-66.
11. Mehta N, de Goma EM. Pharmacologic interactions of multidrug therapy for dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Feb;15(2):303.
12. Feig DI, Kang D-H, Johnson RF. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359: (17): 1811-1821.
13. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 642–650.
14. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–1393.
15. França Gois PE, de Moraes Souza ER. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31.

16. Ryoo J-J, Choi J-M, Oh C-m, Kim M-g. The Association between uric acid and chronic kidney disease in Korean Men: A 4-Year follow-up study. *J Koren Med Sci* 2013; 28: 855-860.
17. Siu YP, Leug KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-59.
18. Molina P, Beltrán S, Avila A, Escudero V, Górriz JL, Alcoy E, Pallaedó LM. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular? ¿cuál es su implicación en la progresión de le enfermedad renal crónica? *Nefrologia Sup Ext* 2011; 2 (5); 131-139.

Capítulo 7.

Diagnóstico y tratamiento de la anemia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

La anemia de los pacientes portadores de ERC que no están en diálisis, es mucho menos prevalente y severa que en la población que se encuentra en diálisis, particularmente en HD. No obstante, se ha detectado $Hb \leq 11$ g/dl en 8.6 % de pacientes con ERC 3-5, a quienes afecta su calidad de vida, puede generar necesidad de transfusiones, así como se asocia a mayor morbilidad cardiovascular y más rápido deterioro de la función renal.⁽¹⁻²⁾

La anemia asociada a la ERC habitualmente es normocítica y normocrómica y su principal causa es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja. Pero además suele asociarse escasa respuesta de la médula ósea, producción aumentada de hepcidina y disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis⁽³⁻⁴⁾.

El objetivo del adecuado estudio y tratamiento de la anemia es corregir los síntomas que determina, disminuir la morbilidad cardiovascular, la frecuencia de hospitalización y la necesidad de transfusiones sanguíneas, así como mejorar la calidad de vida. Para ello será necesario mantener un adecuado balance entre riesgos y beneficios del tratamiento utilizado en cada paciente individual.

7.1: Diagnóstico y evaluación de la anemia de la ERC 3-5 no diálisis.

7.1.1: Considerar nivel de Hemoglobina

El estudio y tratamiento de la anemia ha de ser considerado en pacientes con ERC cuando:

la Hemoglobina (Hb) desciende a 12 g/dl o menos, o presentan un síndrome funcional anémico (cansancio, disnea, palpitaciones, mareos, etc.). **(Sin grado)**

Se sugiere realizar hemograma, 1 vez por año como mínimo, a pacientes en estadio 3, así como cada 3-6 meses si se hallan en estadio 4-5.

El indicador básico para diagnosticar anemia es la concentración de hemoglobina en sangre, porque puede ser medida en forma directa, está estandarizada internacionalmente y no muestra variaciones con tecnologías diferentes. No obstante importa realizar hemograma completo para caracterizar la anemia adecuadamente.

7.1.2: Considerar el grado de deterioro de la función renal

Un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ debe promover la investigación de una probable anemia debida a la ERC. En casos de $\text{FGe} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ con anemia asociada, es probable que ésta se relacione con otras causas. **(Sin grado)⁽⁵⁾**

Ante pacientes con ERC y FGe estable, la aparición de anemia o su agravación si ya existía, se debe plantear la asociación de algún nuevo proceso que cause pérdida de sangre o interfiera con la

eritropoyesis. En esos casos, la anemia debería ser evaluada independientemente del estadio de la ERC, con el fin de diagnosticar su causa y los eventuales factores reversibles con un tratamiento correspondiente a dicha complicación.

7.1.3: Pruebas diagnósticas para determinar el capital férrico.

7.1.3.1: Se diagnostica anemia con carencia férrica absoluta en pacientes con ERC cuando la ferritina es menor a 100 µg/l. **(Sin grado)**

La ferritina sérica, relacionada con el depósito de hierro tisular, se sigue utilizando para detectar carencia férrica en pacientes con ERC. Dado que es un reactante de fase aguda que está frecuentemente aumentado en ERC, el nivel para el diagnóstico de carencia férrica debe ser interpretado de modo diferente que en pacientes sin ERC. Actualmente se han desarrollado métodos más exactos para evaluar el metabolismo férrico, tales como el contenido de hemoglobina de los reticulocitos, el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos y la concentración del receptor soluble de la transferrina, los que aún no están disponibles en nuestro medio.

7.1.3.2: Personas portadoras de ERC suelen presentar déficit funcional de hierro, definido por ferritina mayor a 100 µg/l e Índice de saturación de transferrina (IST) inferior a 20%. **(Sin grado)**

7.2: Tratamiento de la anemia de la ERC

7.2.1: Tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis

7.2.1.1: Deben tratarse todas las otras causas corregibles de anemia (incluso la carencia férrica y los estados inflamatorios) antes de comenzar con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE). **(Sin grado)**

7.2.1.2: Al decidir usar un AEE, se recomienda balancear potenciales beneficios (reducción de transfusiones, mayor energía y rehabilitación) en relación con los riesgos (hipertensión, AVE, trombosis venosas), en cada caso individual. **(1B)** ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁾

7.2.1.3: Los riesgos y beneficios del tratamiento con AEE deben ser informados y discutidos entre el médico, el paciente portador de ERC y anemia y su familia (o cuidadores). **(Sin grado)**

7.2.1.4: En caso de usar AEE, se recomienda máxima cautela en pacientes con ERC y:

- a) neoplasia activa, particularmente si una cura es posible; **(1B)**
- b) antecedente de Accidente Vascular Encefálico; **(1B)**
- c) antecedente de neoplasia. **(2C)**. ⁽⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁾

7.2.1.5: Se sugiere no comenzar tratamiento con AEE en adultos portadores de ERC no-D si la concentración de Hemoglobina ≥ 10 g/dl. **(2D)**

7.2.1.6: Individualizar el tratamiento está justificado en algunos pacientes que puedan mejorar su calidad de vida con mayor nivel de Hb, en quienes se podría iniciar AEE con Hb superior a 10.0 g/dl. **(Sin grado)**

7.2.1.7: Se sugiere que la decisión de iniciar AEE en pacientes adultos con ERC-no D y concentración de Hb >10 g/dl sea individualizada, basada en:

la velocidad de descenso de la Hb,
la respuesta previa al tratamiento con hierro,
la necesidad de transfusiones,
los riesgos relacionados al tratamiento con AEE,
la presencia de síntomas relacionados a la anemia. **(2C)**

7.2.1.8: El nivel de Hb a alcanzar con el tratamiento se determina en forma individual, teniendo en cuenta: a) las preferencias del paciente; b) la presencia de síntomas; c) las comorbilidades; d) el tratamiento y dosis necesarias para alcanzar y mantener dicho nivel. **(Sin grado)**

7.2.1.9: En pacientes portadores de ERC tratados con AEE no se recomienda la corrección de la anemia hasta niveles normales de Hb, o sea superior a 13 g/dl. **(1A)** ^(6, 7, 8, 12, 13)

7.2.1.10: Se sugiere que el valor de Hb en pacientes con ERC 3-5 no se mantenga inferior a 10 g/dl. **(2B)** ⁽¹⁴⁾

7.2.1.11: Se sugiere que el rango adecuado de Hb para pacientes adultos en cualquier etapa de la ERC que reciben AEE, se halla entre 10 y 12 g/dl. **(2C)**

7.2.1.12: Para mantener el nivel deseado de Hb una vez alcanzado, se sugiere ajustar las dosis de AEE antes que la Hb alcance el límite superior del rango definido como seguro. Se considera adecuado mantener Hb en nivel más bajo que el deseable cuando se requieren dosis muy elevadas de AEE para alcanzar el mismo. **(Sin grado)**

7.2.1.13: En ciertas situaciones se puede aceptar un nivel de Hb por encima del rango antes sugerido si se cumple que:

- Se alcanzó ese nivel sólo con suplemento férrico;
- Se alcanzó y mantiene con dosis muy bajas de AEE;
- Se considera que la persona resultará muy beneficiada (Ej: trabajo con exigencia física);
- Se considera que el riesgo de enfermedad cerebrovascular es muy bajo.

(Sin grado)

7.2.2: Tratamiento de la carencia férrica en ERC no-diálisis

7.2.2.1: Ante pacientes portadores de anemia de la ERC que no están en diálisis, en quienes se evidencia carencia absoluta o funcional de hierro, ésta debe ser corregida antes de decidir si un tratamiento con AEE es necesario. **(Sin grado)**

7.2.2.2: Al indicar tratamiento con hierro, se deben analizar y balancear los posibles **beneficios** (reducir transfusiones, mejorar síntomas de anemia, reducir dosis de AEE) contra los **riesgos** ocasionales (intolerancia digestiva, reacciones anafilácticas u otras reacciones, agudas o crónicas) en pacientes individuales. **(Sin grado)**

7.2.2.3: Vías de administración: En pacientes con ERC 3 – 5 no-diálisis, se recomienda comenzar la administración de hierro por vía oral si la ferritina es inferior a 100 µg/l. Si aparece intolerancia digestiva al hierro por vía oral o la ferritina es superior a 100 µg/l y el IST ≤20%, se debe prescribir la vía IV. **(1B)** ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

7.2.2.4: En los pacientes con ERC-noD que requieran suplemento férrico, la selección de la vía de administración se basará en:

- la severidad de la carencia férrica,
- la disponibilidad de accesos venosos,
- la respuesta a tratamientos previos con Fe vía oral,
- los efectos secundarios de tratamientos previos con Fe vía oral o IV,
- la adhesión del paciente a las indicaciones,
- el costo y disponibilidad. **(Sin grado)**

7.2.14.5: Las personas que reciben tratamiento de mantenimiento con AEE necesitan suplementos de hierro con el fin de mantener la ferritina entre 200 y 500 µg/l así como el IST superior a 20%. Se sugiere no administrar Fe IV si la ferritina sérica supera 800 µg/l. **(1C)**

7.2.14.6: El tratamiento subsiguiente con hierro se conducirá en base a:

- nivel de Hb alcanzado,
- respuesta al tratamiento previo con hierro,
- situación clínica del paciente (ej: persistencia de pérdidas sanguíneas?),
- valores del Índice de saturación de transferrina y ferritina sérica,
- tendencia de cada uno de estos parámetros.
- En pacientes tratados con AEE: la respuesta al mismo y la dosis usada.

(Sin grado)

Los valores de ferritina deben ser interpretados con cautela en pacientes que puedan ser portadores de una inflamación sub-clínica, ya que en esas condiciones no es fiel como indicador de los depósitos férricos ni puede evaluar la respuesta al tratamiento con hierro realizado. Cuando no existe evidencia clínica de proceso inflamatorio, la determinación de Proteína C-reactiva puede ayudar al sugerir la presencia de un estado inflamatorio oculto, el cual suele asociarse a ferritina elevada y escasa respuesta a los AEEs.

Bibliografía:

1. Dmitrieva O et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrology* 2013, 14:24.
2. Portolés J et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2013, 14:2
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
4. Fievet P, Brazier F. Iron, hepcidin and chronic kidney disease. *Nephrol Ther.* 2011; 7 (2):86-91.
5. NICE clinical guideline 114. Anaemia management in people with chronic kidney disease. 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG114. Singh A.K. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease (CHOIR). *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
6. Drüeke T et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia (CREATE). *N Engl J Med*, 2006, 355

(20):2071-2084.

7. Pfeffer MA et al. Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT study). *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
8. Seliger S.L., Zhang A.D. et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* (2011) 80, 288–294.
9. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:3-9.
10. Bennet C.L. et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA.* 2008; 299 (8): 914-924.
11. Palmer S.C., Navaneethan S.D. et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23-33.
12. Jing Z, Wei-jie Y, et al. Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. 2012. *PLoS ONE* 7 (8): e43655.
13. Johansen K.L., Finkelstein F.O. et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 0: 1–8.
14. Macdougall I., Geisser P. Use of Intravenous Iron Supplementation in Chronic Kidney Disease. *IJKD* 2013; 7: 9-22.
15. Qunibi W.Y, Martinez C et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26 (5):1599-607.

Capítulo 8.

Trastornos minerales y óseos de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Revisadas las guías SLANH, que incluyen revisión de la bibliografía hasta el año 2011, se decide que para las alteraciones del metabolismo mineral óseo en las distintas etapas de la ERC sin diálisis se adoptan textualmente las guías SLANH. Tal como se establece en su Prefacio, “se trata de una guía práctica para la estandarización del diagnóstico y tratamiento de los trastornos minerales y óseos de la enfermedad renal crónica (ERC), y “siguiendo la misma tendencia de la comunidad nefrológica mundial, estas guías tienen como base las recomendaciones propuestas y recientemente publicadas por la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los TMO-ERC⁽¹⁻³⁾, así como directrices publicadas por las Sociedades de Nefrología de Argentina, Brasil, México y Uruguay.

8.1 Evaluación de las alteraciones bioquímicas

8.1.1 Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTHi) y fosfatasa alcalina cuando la tasa de filtración glomerular (FG) es < 60 ml/min/1.73 m² **(1C)**⁽²⁾.

8.1.2. La frecuencia de las mediciones de calcio, fósforo y PTHi debe basarse en la presencia de las anormalidades y en la velocidad de progresión de la ERC (tabla 1). En aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento para TMO-ERC y en quienes se han detectado alteraciones bioquímicas, es razonable hacer mediciones más frecuentes para monitorizar las tendencias y evaluar la eficacia del tratamiento y los efectos secundarios **(Sin grado)**⁽²⁾.

8.1.3. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere medir los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] (calcidiol) y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas **(2C)**. También se sugiere tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D de acuerdo a las estrategias recomendadas para la población general **(2C)**⁽¹⁾.

8.1.4. Se recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, tipo de muestra (plasma o suero) y procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas en los TMO-ERC 3-5D, a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados **(1B)**⁽¹⁾.

8.2: Evaluación de las alteraciones óseas.

8.2.1. El método diagnóstico más preciso para determinar el tipo de enfermedad ósea asociada a la ERC (osteodistrofia renal) es la biopsia ósea con análisis histomorfométrico **(1A)**⁽²⁾.

8.2.2. Es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con estadios 3-5D de ERC en ciertas situaciones, entre las que se incluyen **(Sin grado)**⁽²⁾:

- Fracturas o dolor óseo sin causa aparente.
- Sospecha de enfermedad ósea asociada al aluminio.
- Sospecha de osteomalacia.
- Hipercalcemia o hipofosfatemia no explicadas.

- Antes de comenzar tratamiento con bisfosfonatos.
 - Antes de paratiroidectomía.
- 8.2.3. En pacientes con ERC 3-5D con evidencia de TMO-ERC, se sugiere que no se realicen rutinariamente las pruebas para determinación de la densidad mineral ósea (DMO), debido a que no predicen los riesgos de fractura como en la población general y, por otra parte, no permiten predecir el tipo de osteodistrofia renal (2B)^(KDIGO).
- 8.2.4. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere utilizar las mediciones de PTH sérica o de la fosfatasa alcalina específica del hueso para la evaluación de enfermedad ósea debido a que valores marcadamente altos o bajos permiten predecir el recambio óseo subyacente (2B)⁽¹⁾.
- 8.2.5. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere no medir rutinariamente los marcadores específicos de recambio óseo basados en la síntesis de colágeno (como el propéptido C-terminal de procolágeno tipo I) y su catabolismo (tales como el telopéptido de colágeno tipo I, piridinolina o desoxipiridinolina) (2C)⁽¹⁾.
- 8.2.6. En pacientes con ERC 3-5D, la medición de PTHi y fosfatasa alcalina no ha demostrado consistentemente una correlación con los cambios histológicos de la osteodistrofia renal (2B)⁽²⁾.
- 8.2.7. Se sugiere detectar la acidosis metabólica y eventualmente corregirla para evitar la pérdida de masa ósea y muscular en el paciente con ERC 3-5 (Sin grado)⁽²⁾.

8.3 Evaluación de las calcificaciones vasculares.

- 8.3.1. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere realizar una radiografía lateral de abdomen para detectar la presencia de calcificaciones vasculares. El ecocardiograma también pudiera ser utilizado para detectar calcificaciones valvulares. Estos métodos diagnósticos pueden ser alternativas razonables a otros métodos más complejos que pudieran no estar disponibles, tales como la tomografía axial computada (TAC) o la tomografía de emisión de electrones (EBCT) (2C)⁽¹⁾. Es razonable usar esta información para decidir el tratamiento de TMO-ERC (Sin grado)⁽²⁾.
- 8.3.2. Se sugiere que los pacientes con ERC 3-5D con calcificaciones vasculares o valvulares sean considerados de alto riesgo cardiovascular (2A)⁽¹⁾.

8.4 Tratamiento de los TMO-ERC.

- 8.4.1. Se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias, más que en resultados individuales de laboratorio, y que se considere de manera conjunta toda la información disponible de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (1C)⁽¹⁾.
- 8.4.2. Se recomienda que las decisiones terapéuticas de TMO-ERC se basen en las concentraciones séricas de calcio y fósforo consideradas individualmente, en vez del producto calcio x fósforo (Ca x P) (2D)⁽¹⁾.
- 8.4.3. En pacientes con ERC 3-5D, se recomienda que las concentraciones séricas de calcio (ionizado o total corregido) se mantengan dentro del rango normal para el método utilizado (2C)⁽¹⁾.
- 8.4.4. En pacientes con ERC estadios 3-5, se sugiere mantener el fósforo sérico en el rango normal (2C)⁽¹⁾.
- 8.4.5. En pacientes con ERC estadios 3-5 (2D) se sugiere usar quelantes de fosfato para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que la selección del quelante de fosfato tenga en consideración el estadio de la ERC, la presencia de otros componentes de TMO-ERC, terapias concomitantes y perfil de efectos secundarios (Sin grado)⁽¹⁾.

8.4.6. En pacientes con ERC estadios 3-5 e hiperfosfatemia, se recomienda restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio y/o la dosis de calcitriol o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente **(1B)**⁽¹⁾.

8.4.7. En pacientes con ERC estadios 3-5 e hiperfosfatemia, se sugiere restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio en presencia de calcificación arterial **(2C)** y/o enfermedad ósea dinámica **(2C)** y/o si los niveles séricos de PTHi son persistentemente bajos **(2C)**⁽¹⁾.

Tratamiento dirigido a controlar las concentraciones séricas de fósforo y calcio

8.4.8. Los quelantes de fósforo que contienen calcio son efectivos para disminuir las concentraciones séricas de fósforo. Sin embargo, su uso puede asociarse con hipercalcemia y con una mayor incidencia de calcificación vascular **(2C)**⁽²⁾.

8.4.9. Se recomienda restringir la dosis de quelantes de fósforo que contienen calcio hasta un máximo de 1.500 mg de calcio elemental/día **(1B)**^(SLANH). También se recomienda restringir o evitar el uso de quelantes de fósforo con calcio en presencia de hipercalcemia, calcificaciones vasculares, enfermedad ósea adinámica o niveles persistentemente bajos de PTHi **(2C)**⁽¹⁾.

8.4.10. Los quelantes de fósforo que contienen aluminio no deberían usarse **(1C)**⁽²⁾.

8.4.11. En pacientes con ERC 3-5 con fósforo sérico normal o elevado, sugerimos no exceder la ingesta de fósforo en la dieta de 800-1.000 mg/día, de forma aislada o en combinación con otros tratamientos **(2D)**⁽²⁾.

Tratamiento de las concentraciones séricas anormales de PTHi

8.4.11. Se desconoce el nivel óptimo de PTHi en pacientes con ERC 3-5. No obstante, sugerimos que aquellos pacientes con niveles de PTHi por encima de lo normal para el ensayo empleado sean evaluados para determinar la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y valores bajos (deficiencia) de 25(OH)D **(2C)**⁽¹⁾. Si están presentes, es razonable corregir estas anomalías con una dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D **(Sin grado)**⁽²⁾.

8.4.12. En pacientes con ERC 3-5 que muestren un incremento progresivo y sostenido de los niveles de PTHi por encima del límite superior del ensayo empleado, a pesar de la corrección de factores arriba mencionados, sugerimos iniciar tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D **(2C)**⁽¹⁾.

8.4.13. En pacientes con ERC 3-5 e hiperparatiroidismo severo que no responda al tratamiento médico/farmacológico, se sugiere considerar la paratiroidectomía **(2B)**⁽¹⁾.

Bibliografía.

1. *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; 113:S1-130.*
2. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini R, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, Jara A, Jorgetti V, Negri A, Olaizola I, Ortiz Hebner F, Salusky I, Slatopolsky E, Weisinger J. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. www.slanh.org
3. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini R, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, Jara A, Jorgetti V, Negri A, Olaizola I, Ortiz Hebner F, Salusky I, Slatopolsky E, Weisinger J. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. Nefrología 2013, 33 (supl. 1): 1-28.

Capítulo 9.

Diagnóstico y tratamiento de la acidosis metabólica en la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

9.1: Introducción

La acidosis metabólica es frecuente en la ERC y aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular, por lo que tanto las Guías KDIGO como las Latinoamericanas sugieren su control y eventual tratamiento.^(1,2)

9.2: Diagnóstico de la acidosis metabólica

Se sugiere determinar bicarbonato sérico (en sangre venosa en Gasómetro) con frecuencia variable según Etapa de ERC (**2B**):

- Etapa 1: c/6-12 meses
- Etapa 2: c/6-12 meses
- Etapa 3: c/3-6 meses
- Etapa 4: c/1-3 meses
- Etapa 5: c/ 1 mes

- **Comentario.** La concentración sérica de bicarbonato se obtiene por cálculo a partir de la medida del pH y $p\text{CO}_2$ de la muestra de sangre analizada en un gasómetro (electrodos específicos). Se calcula el bicarbonato “actual” de acuerdo a la ecuación de Henderson-Hasselbach y el bicarbonato “estandarizado” por la ecuación de Vanslyke y Cullin, que lo “corrige” a $p\text{CO}_2 = 40$ mmHg, por lo que resulta independiente del componente respiratorio y reflejaría mejor el componente metabólico del equilibrio ácido-base. El CO_2 total (TCO_2) utilizado por algunos autores puede ser calculado a partir del pH y $p\text{CO}_2$ de la muestra de sangre analizada y así lo informan algunos gasómetros disponibles en nuestro país, pero también puede ser medido por método fluorométrico. El CO_2 total corresponde a la suma del CO_2 disuelto, el unido a compuestos carbamínicos y el que integra el bicarbonato y el ácido carbónico. Dado que la mayor parte se encuentra como bicarbonato, la concentración expresada en mEq/l es muy similar a la concentración de bicarbonato, pero no exactamente igual, por lo que no pueden usarse indistintamente. El bicarbonato medido en sangre venosa es 1-2 mEq/l mayor que el arterial, pues al ingresar CO_2 a la sangre venosa, se forma HCO_3^- principalmente en los glóbulos rojos.

9.3: Tratamiento.

Se considera razonable realizar consejo nutricional y/o aportar bicarbonato de sodio u otro agente alcalinizante (citrato de sodio, calcio o potasio) vía oral para mantener los niveles de bicarbonato sérico venoso entre 23 – 32 mEq/l (**D**)

- **Comentario:** El objetivo de corregir la acidosis metabólica es minimizar sus efectos sistémicos (ej a nivel muscular u óseo) así como enlentecer la progresión

de la ERC. En los últimos años varias comunicaciones han reportado ^(3,4) que los pacientes con acidosis metabólica tenían una mayor progresión a la ERC Terminal y que la corrección con bicarbonato de sodio lograba mejorar la evolución. Se han discutido estos resultados al considerar difícil separar causa de efecto, de la caída del filtrado glomerular con la acidosis consecuente, por lo que varios autores plantean el interés de realizar estudios prospectivos para determinar si las intervenciones terapéuticas orientadas a optimizar los niveles de bicarbonatemia mejoran la evolución de esta población. En un estudio realizado en la cohorte del PSR ⁽⁵⁾, la acidosis metabólica se observa en las etapas iniciales de ERC si cursan con proteinuria y aumenta su incidencia al progresar la ERC. Su corrección se asoció a un menor deterioro del filtrado glomerular en la evolución, en tanto que si era persistente se correlacionaba con una menor supervivencia.

1. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
2. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica* (<http://www.fundrenal.org.mx/guia>)
3. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 May;8(5):714-20.
4. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):371-81.
5. Gadola L; Rios P; Canzani O; Perg N; Canon A; Daglio M; De Souza N; Lamadrid V; Sola L; Noboa O; Gonzalez-Martinez F; Schwedt E; Mazzuchi N. Impacto de la acidosis en la evolución de la cohorte de pacientes del Programa de Salud Renal del Uruguay. *Rev Med Urug* 2013; 29: 4-11.

Capítulo 10

Nutrición en Enfermedad Renal Crónica

10.1: Introducción. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) requieren adecuación de la dieta por diferentes motivos: porque mejoran los síntomas de la uremia y de las complicaciones de la insuficiencia renal crónica, hay que mantener un adecuado estado nutricional para tratar de preservar la masa magra; hay que enlentecer la progresión de la ERC. También es capital el ajuste mediante dieta de los factores de riesgo cardiovascular (CV), destacando la alta prevalencia de sobrepeso/obesidad que tiene nuestra población general y la de pacientes con ERC ⁽¹⁻⁴⁾. La dieta debe ser individualizada.

10.2: Asesoría nutricional. Los pacientes con ERC deben recibir asesoría nutricional para una mejor evaluación, diagnóstico, intervención y monitoreo nutricional. Los pacientes con ERC en todas las etapas se benefician del acceso a Nutricionista, quien está a cargo de adecuar las indicaciones a las patologías asociadas, hábitos alimentarios, nivel socioeconómico, con el objetivo de educar y empoderar al paciente y su familia en el auto-cuidado para lograr la adhesión al tratamiento. **(2B)**

10.3: Aporte calórico de la dieta en pacientes con ERC: el peso será ajustado al estado nutricional-metabólico, considerando además edad y sexo. ⁽²⁻⁴⁾

10.3.1: Si el Índice de masa corporal (IMC) es normal (19,5 – 24,9 Kg/m²) el aporte calórico estará entre 25-35 kcal/kg peso/día.

10.3.2: Si hay desnutrición (<19.5) Kg/m²) el aporte calórico será: >35 kcal/kg peso/día

10.3.3: Si hay Sobrepeso/Obesidad: (Sobrepeso = 19,5 – 24,5 Kg/m² Obesidad = ≥25 – 29.9 Kg/m²); obesidad mórbida ≥40 Kg/m²) el aporte calórico deberá ser <30 kcal/kg/día.

Comentario:

Se mantiene la definición de OMS, y hay que calcular el IMC en paciente libre de edema. Se deberá buscar un Peso Saludable mediante una intervención nutricional programada para evitar riesgo de proteólisis evitando balance negativo de Nitrógeno. En etapas avanzadas la presencia de desnutrición es indicación de inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR).

10.4: Ingesta de Proteínas

10.4.1: Si la etapa de ERC 1 – 3 (Filtrado Glomerular estimado >60 ml/min/1.73 m²) el aporte de proteínas será de 1 g/kg/de peso ideal/día.

10.4.2: Si la etapa de ERC 4-5 (Filtrado Glomerular estimado es <30 ml/min/1.73 m²) el aporte de proteínas será de 0.8 g/kg/de peso ideal/día en adultos con diabetes **(2C)** o sin diabetes **(2B)**, con una educación apropiada.

10.4.3: Si existe proteinuria de rango nefrótico: a la indicación previa se deberá sumar 1 g de proteínas por cada g de proteinuria.

10.4.4: La restricción proteica de la dieta enlentece la progresión de la ERC y la cantidad de proteínas se ajusta al nivel del FG, aunque es controvertido. ⁽¹⁾ Las dietas

con muy bajo aporte de proteínas no parecen disminuir la mortalidad ni el ingreso a TSR.⁽⁵⁾ Se sugiere evitar dietas con alta ingesta proteica (>1.3 g/kg/día) en adultos con ERC y riesgo de progresión **(2B)**.⁽⁴⁾

10.4.5: Otra opción es el aporte de 0.35 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico con el suplemento de aminoácidos o la administración de sus cetanoálogos. Si se toleran, estas dietas enlentecen la progresión, disminuyen la carga ácida y de fósforo, pero tienen mayor costo y son poco aceptadas.⁽⁶⁾

Comentario:

En todas las etapas de ERC se debe aportar suficiente cantidad de proteínas de alto valor biológico (no menor al 50%). Tanto para el cálculo de calorías como de proteínas se deberá usar peso ideal o ajustado en caso de sobrepeso u obesidad, para evitar hipercatabolismo proteico. Aportar discreta restricción proteica en ERC avanzada.

En ERC avanzada las fuentes vegetales de proteínas pueden tener beneficios⁽⁴⁾: 1) Hay producción disminuida de toxinas urémicas implicadas en la progresión de la enfermedad renal. 2) Las fuentes vegetales en proteínas son bajas en fósforo y llevan a niveles de fósforo sérico menores y a niveles disminuidos de FGF-23. 3) una dieta alta en fuentes proteicas vegetales conduce a producción endógena menor de ácidos. Se requieren ensayos internacionales de pacientes con ERC avanzadas para definitivamente establecer la eficacia de la dieta rica en fuentes vegetales de proteínas sobre objetivos renales.⁽⁴⁾

10.5: Metabolismo mineral

10.5.1: Aporte de Sodio (Na)⁽¹⁻³⁾: se recomienda reducir la ingesta a <2 g de sodio /día (corresponde a 5 g de ClNa en los adultos, a menos que esté contraindicado **(1C)**)

10.5.2: Aporte de fósforo (P)⁽²⁾: se recomienda una ingesta entre 12-16 mg de P/gr de proteínas, no superando los 800 mg de P/día

10.5.3: Aporte de Calcio (Ca)⁽⁴⁾: la recomendación es de 1000-1200 mg/día

10.5.4: Aporte de Potasio (K): 2.5 a 5 g/día, según etapa, ajustando a niveles sanguíneos.

Comentario:

La restricción de Na tiene efecto renoprotector. Hay Resistencia a la Insulina (RI) mediada por disminución de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo. Una dieta DASH más que una dieta Occidental puede reducir el riesgo de progresión de la ERC en individuos con sobrepeso/obesidad. En pacientes con ERC más avanzada está disminuida la capacidad de excretar sodio y por lo tanto tienen hipertensión sensible a la sal.⁽⁴⁾

Se sugiere controlar el aporte de fósforo desde etapas tempranas, aún con niveles plasmáticos dentro de valores - objetivo. Si bien los estudios mencionados sobre el P sérico dan una fuerte justificación para la orientación del P de dieta en ERC avanzada, hay escasez de datos si el P de dieta por sí mismo es FR de pobre evolución en aquellos con función renal normal o leve disfunción renal.

Se sugiere evitar ingesta de alimentos industrializados ya que presentan aditivos en forma de sales de fosfato que se absorben en un 100%, a diferencia del P presente de forma natural en los alimentos. Será importante educar sobre el etiquetado de alimentos para lograr una correcta selección de los mismos⁽⁷⁾.

Dadas las características de la dieta en la ERC, muchas veces no se logra alcanzar las recomendaciones de Calcio. En las personas con ERC un aporte adecuado de Ca y restricción de P de la dieta puede minimizar las calcificaciones vasculares. Una dieta de 2000 mg/ de calcio en pacientes con ERC puede resultar en un balance de calcio positivo con el extra-calcio depositado en tejidos conduciendo a calcificaciones metastásicas.

La necesidad de restricción de K es variable. A menudo se requiere adición en aquellos con diuréticos ahorradores de K. La restricción de K es requerida en aquellos con hiperkalemia con el uso de bloqueantes del SRAA. Por lo tanto, los niveles de K sérico deben guiar la ingesta de potasio en aquellos con ERC en prediálisis y monitorizarlo.

10.6: Aporte de Carbohidratos

10.6.1: Está recomendado una dieta moderada rica en carbohidratos complejos (CC) dependiendo de las necesidades calóricas.⁽⁸⁾ El alto contenido en P y/o K en muchos CC (legumbres, granos totales, frutas) crea dificultades en aquellos en etapa 3-5 de ERC.

10.6.2: En pacientes con significativa comorbilidad y en etapa 5 no en diálisis hay riesgo de caer en un Déficit energético-proteico (DEP) si cae mucho el IMC o la albuminemia a pesar de conservar el IMC (sarcopenia).

10.7: Metabolismo lipídico

10.7.1: Se recomienda un aporte que sea \leq a 30% del valor calórico total con la siguiente distribución: 10% de grasas saturadas, 10% o menos de grasas poliinsaturadas y un 10-15% de grasas monoinsaturadas.

10.7.2: La ingesta de colesterol debe ser < 300 mg/día.

10.7.3: Se deberán promover factores que reduzcan la dislipidemia: 20-30 g/día de fibra que contribuye a disminuir inflamación; considerar estanoles/esteroles vegetales 2 g/día;

10.8: Estilo de vida, adecuación de la dieta y medicamentos

10.8.1: Se recomienda que las personas con ERC realicen actividad física compatible con la salud cardiovascular y la tolerancia individual (el objetivo es al menos 30 minutos, 5 veces por semana), logren un peso saludable para la edad y abandonen el hábito de fumar (**1D**).

Comentario:

Se busca enlentecer la progresión de la ERC y disminuir el riesgo cardiovascular. El músculo esquelético es el principal sitio para sensibilidad disminuida a la acción de la insulina y ocurre precoz en el curso de la ERC. La lipasa triglicérido hepática y lipoproteinlipasa son preferidas fuentes de carbohidratos para prevenir hipertrigliceridemia debido a Resistencia insulínica. La dieta no puede ser muy baja en carbohidratos porque pueden ser tolerados pobremente debido a la larga vida media de la Insulina. Drogas hipolipemiantes (fibratos, estatinas) se aportan según capítulo 5 si hay dislipidemia. Las dietas vegetarianas son beneficiosas por su contenido en omega 3 (previenen ECV y favorecen la circulación, regulan la hipertensión, reducen triglicéridos, aumentan colesterol “bueno” y se encuentran en salmón, atún, semillas de lino nueces, calabaza) y en omega 6 (acción antiinflamatoria, cardioprotectora, disminuyen colesterol “malo” y se encuentran en aceites vegetales, frutos secos, nueces, aguacate). Si hay desnutrición buscar uremia, comorbilidad asociada, enfermedad aguda intercurrente, inflamación, que es el principal estímulo catabólico. Si hay DEP se debe liberar la dieta hasta corregir el déficit: es debatido asociar suplementos nutricionales V/O. La hipoalbuminemia se asocia a glomerulopatía con proteinuria nefrótica pero

fundamentalmente es consecuencia de estado inflamatorio y predictor de mayor mortalidad. ⁽⁸⁾

10.9: Sugerencias frente a Obesidad

10.9.1: Equilibrar la ingesta de calorías con los requerimientos

10.9.2: Evaluar obesidad por IMC (1C)

10.9.3: El IMC debe estar en el rango normal: en adultos y hasta 28 Kg/m² en adulto mayor.

10.9.4: Mantener circunferencia de la cintura:– Hombres: < 102 cm;– Mujeres: < 88 cm; –Índice cintura-cadera: (hombres < 1.0, mujeres < 0.8)

10.9.5: Actividad física compatible con la salud cardiovascular como fue señalado.

10.9.6: Los pacientes pueden necesitar terapéutica antiproteínúrica, (Ej. bloqueantes SRAA), drogas para mejorar la sensibilidad insulínica, drogas hipolipemiantes (Ej. gemfibrozil, estatinas), como se ha descrito en capítulos previos y drogas específicas para bajar de peso (Ej. sibutramina, rimonabant, orlistat), individualizando el tratamiento según necesidades.

Comentario:

La obesidad está considerada un predictor de progresión de la ERC. ⁽¹⁾ Estudios observacionales sugieren que el IMC y la adiposidad central son FR independientes de ERC. La obesidad también está asociada con desarrollo y progresión de eventos CV y mortalidad. Anomalías hemodinámicas observadas en individuos obesos incluye hiperfiltración glomerular, presión venosa renal aumentada e hipertrofia glomerular. Esto sugiere que la obesidad puede ser FR para ERC. En un estudio observacional de 320.252 adultos, hubo una gradual asociación del tamaño corporal con riesgo de desarrollar ERC ⁽⁹⁾. La pérdida de peso condujo a mejor control de la presión arterial ⁽¹⁰⁾, reducción de hiperfiltración ⁽¹¹⁾, y proteinuria. Los resultados de estos estudios sugieren que la pérdida de peso en pacientes con ERC obesos, puede enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

La pérdida de peso se puede lograr mediante dieta hipocalórica (ej. iniciar disminución de 500 kcal/ día), y otras medidas como señalamos: drogas (orlistat), tratamiento para corrección de trastornos metabólicos, cirugía bariátrica, y cambio de estilo de vida y se ha visto disminución rápida de proteinuria (incluido en la glomerulopatía relacionada a obesidad) ⁽¹²⁾, mejora de función renal y del riesgo CV tanto en diabéticos como obesos no diabéticos. Cuidado con las dietas hiperproteicas si se quiere hacer adelgazar porque condicionan hiperfiltración glomerular, que resulta en injuria renal. En un modelo de ratas con ERC y alimentación hiperproteica hay mayor prevalencia de glomérulos esclerosos y niveles altos de proteinuria que aquellos con baja dieta proteica.

El índice cintura cadera aumentado es una medida antropométrica que indica aumento de adiposidad visceral y riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Bibliografía,

1. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD). Founding sponsor. National Kidney Foundation. KDIGO, 2013.
2. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica- SLANH 2012
3. Guía de nutrición en Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA)- SEN 2008.

4. Filipowicz R, Beddhu S. Optimal nutrition for predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013, Mar; 20(2):175-80. doi: 10.1053/j.ackd.2012.12.007.
5. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P- Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Dec; 54(6): 1052-61
6. Aparicio M, Belliissi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecker T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Teplan V, Zakar G, Yu X. Protein-restricted diet plus keto/aminoAcids – A valid Therapeutic Approach for Chronic Kidney Disease. *Journal of renal nutrition* 2012, 22 (25): ppS1-S21.
7. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr.* 2011 Jul;21(4):303-8. doi: 10.1053/j.jrn.2010.06.021. Epub 2010 Nov 5.
8. Bailey JL, Franch HA. Nutritional Considerations in Kidney Disease: Core Curriculum, 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (june) 1146-1161.
9. Hsu CY, McColloch CE, Iribarren C; Darbinian J, Go As. Body mass index and risk of end state renal disease. *Ann Inter Med* 2006; 144 (1): 21-28
10. Mac Laughlin HL, Sarafidis PA, Greenwood SA, Campbell KL, Hall WL, Macdougall JC. Compliance with a structured weight loss program is associated with reduced systolic blood pressure in obese patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2012; 25 (9): 1024-1029.
11. Ezequiel DG, Costa MB, Chaoubah A, de Paula RB. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nephrol* 2012; 34 (1): 36-42.
12. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*, 2012; 14: 170-176.

Capítulo 11.

Vacunación en pacientes con ERC.

11.1: Vacunación antigripal

Se recomienda ofrecer la vacunación antigripal estacional a todos los pacientes con ERC en forma anual **(1B)**. La dosis y pauta de vacunación es la misma que la recomendada en la población general **(1C)**

Comentario. No hay datos disponibles sobre los resultados de la vacunación en pacientes con ERC en sus diferentes etapas. Existen datos epidemiológicos que apoyan la eficacia clínica de esta vacuna en los pacientes en diálisis. En este grupo, el antecedente de vacunación contra la gripe se asocia a un menor riesgo de hospitalización y de mortalidad. En enfermos trasplantados, la prevención de la enfermedad es similar a la conseguida en un grupo control sano.^(1,2)

11.2: Vacunación antineumocócica

11.2.1: Se recomienda ofrecer la vacuna antineumocócica (VAN) a todos los adultos con factores de riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica. **(1B)**

Comentario. Actualmente se dispone de dos tipos de VAN:

VAN polisacárida 23 valente (PPSV23). Previene la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en el 75% de los mayores de 65 años, y en el 65-84% de pacientes diabéticos, personas con insuficiencia cardíaca y EPOC. Disminuye la tasa de neumonía bacteriémica en 50-70%, es menos eficaz para prevenir la neumonía. **(1B)**

VAN conjugada 13 valente (PCV13). Incluida en el carnet esquema de vacunación en niños < de 2 años. Se trata de una vacuna altamente inmunogénica. En niños tiene una efectividad del 95% para la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), disminuye la portación nasofaríngea y tiene un efecto rebaño en adultos. . **(1B)** El Advisory Committee on Immunization Practices del CDC y la Asociación Panamericana de Infectología actualmente, recomiendan vacunar con Vacuna antineumocócica conjugada a los grupos de riesgo de enfermedad neumocócica **(1B)** Los beneficios de aplicar PCV13 en este grupo son mayores que los daños. La PCV13 sola no proporciona una cobertura adecuada de todos los serotipos que causan la enfermedad.

11.2.2: El régimen combinado de PCV13 y PPSV23 probablemente es mejor que cualquiera de las vacunas solas

Comentario: Estas vacunas se recomienda para adultos de 19 años o mayores con riesgo de desarrollar infecciones a neumococo: Anesplenia anatómica (congénita o quirúrgica) o funcional (anemia falciforme), adultos > de 65 años, individuos con inmunodepresión: VIH, enfermedades malignas, trasplante de órganos, síndrome nefrótico, inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas, en enfermedades crónicas: pulmonar, cardiovascular, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, colagenopatías. Antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), fumadores, filtraciones de LCR por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos e implantes cocleares. En

www.cdc.gov/vaccines/pubs/dialysis-guide-2012 se presentan las indicaciones recomendadas y los esquemas propuestos según la situación vacunal previa cuando se opte por ofrecer las dos vacunas.

11.2.3: Cuando se use solamente PPSV23, la revacunación está indicada en: anesplénicos, portadores de ERC y/o síndrome nefrótico, inmunodeprimidos y > de 65 años de edad que recibieron la 1ª dosis antes de esa edad. La revacunación se realizará por única vez a los 5 años de la primera vez. **(Sin grado)**

11.3: Vacunación para la hepatitis B

11.3.1: Todos los pacientes adultos con alto riesgo de progresión de ERC y con FG <30 ml/min/1.73 m² cuya serología sea negativa para el HBsAg y el antiHBs serán vacunados contra la hepatitis B y la respuesta confirmada por test serológico **(1B)**

11.3.2: La vacuna actualmente disponible: AgB Laboratorio Pablo Cassará. El inserto del laboratorio recomienda 4 dosis de 40 mcg en esta población: 0,1, 2 y 6 meses. Con la vacuna Recombivax de 40 mcg , la ACIP propone un plan de 0, 1 y 6 meses **(1C)**.

11.3.3: El título de antiHBs será determinado 1-2 m después de administrar la última dosis. Cuando el título de anticuerpos (Ac) sea < de 10 mUI/ml, se puede suministrar una dosis de refuerzo y comprobar la respuesta o realizar una segunda vacunación completa **(1B)**.

11.3.4: En los enfermos respondedores, el nivel de anticuerpos será analizado al menos una vez al año. Si el título de antiHBs es menor de 10 mUI/ml, se administrará una dosis de recuerdo **(1C)**.

11.3.5: Se logran mayores niveles de protección en pacientes con ERC sobre todo cuando son inmunizados en etapa 3.

Comentario. Respecto a la duración de la memoria inmunitaria existen muy pocas evidencias. En pacientes con ERC avanzada se aconseja realizar controles del título de ac al menos cada 12 meses, incluso en aquellos enfermos que no hubieran sido vacunados por tener inmunidad natural, y dar una dosis de recuerdo si es < de 10 mUI/ml para comprobar memoria inmunológica.

No hay dosis ni pautas establecidas en la ERC. Se puede asumir que todos estos enfermos están incluidos en el grupo de pacientes con alteración de la respuesta inmune y deben ser tratados con la dosis de 40 mcg en el adulto.

La vacunación anti-VHB está incluida en el CEV desde 1999 para recién nacidos. Proporciona una protección a más del 90% de la población sana. Se recomienda aplicarla a todos los adultos en riesgo, no vacunados previamente: ERC, diálisis, personal de salud, hepatopatías, trasplantados, enfermedades autoinmunes que recibirán biológicos, hombre que tienen sexo con hombres y trans, trabajadores sexuales, adictos a drogas intravenosas, policías, bomberos, personas privadas de libertad. La incidencia y prevalencia de infección por el VHB en los pacientes con ERC no está establecida. No existe consenso sobre si es necesario confirmar la eficacia de la vacunación en la población general. Se considera necesario conocer el estatus inmunológico frente al VHB cuando esta

información es relevante en la toma de decisiones y en pacientes inmunodeprimidos cuya respuesta a la vacuna es menor. Los enfermos renales están incluidos en las dos categorías, por lo que se aconseja realizar una determinación del nivel de antiHbs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna. El título de anticuerpos disminuye luego de la vacunación. En personas sanas existe memoria inmunológica capaz de proteger contra la infección por el VHB aunque el título de anticuerpos descienda ≤ 10 mUI/ml. Es por este motivo que no se recomienda en las personas sanas el control de anticuerpos ni las dosis de recuerdo.

11.4: Situaciones especiales

Están contraindicadas vacunas a virus vivos atenuadas como la vacuna contra el sarampión y la varicela en pacientes VIH SIDA con población linfocitaria menor a 200 cel/mm³, pacientes en tratamiento con biológicos o altas dosis de corticoides y transplantados recientes. La mejor oportunidad para vacunar es antes del trasplante y/o antes del uso de IS o biológicos.

Comentarios. Los pacientes con ERC tienen alteraciones de la respuesta inmune que los hace vulnerables a determinadas infecciones. Las enfermedades infecciosas en los pacientes con ERC se presentan 3 o 4 veces más frecuentemente que en la población general. Las enfermedades infecciosas aún en la actualidad constituyen una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con ERC y son la segunda causa de mortalidad luego de la causa CV en esta población sin especificar el estadio. El uso de determinadas vacunas en estos pacientes disminuye la incidencia y la severidad de algunas infecciones. La vacunación como medida preventiva eficaz es una herramienta subutilizada en los enfermos renales (cualquier etapa). La percepción en el colectivo médico, de una baja efectividad de las vacunas podría ser una explicación para su subutilización. Sin embargo, a pesar de una respuesta menos eficaz a la vacunación, hay datos que sugieren beneficios de la inmunización entre las personas con ERC. En la actualidad se dispone de vacunas eficaces y seguras contra múltiples enfermedades graves. La consulta nefrológica puede ser una oportunidad para actualizar los esquemas vacunales de los adultos.

Bibliografía

1. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guidelines for Vaccinating. Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. December 2012
2. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API (Asociación Panamericana de Infectología) 2013. R. Istúriz Editor. <http://www.apivacunas.org>.