



NEFROLOGÍA MEXICANA

Revista Oficial del Colegio de Nefrólogos de México AC. Fundado en 1967.

ISSN: 0187-7801

SEPTIEMBRE, 2024 VOL. 45 SUPL. 1

Nefrología

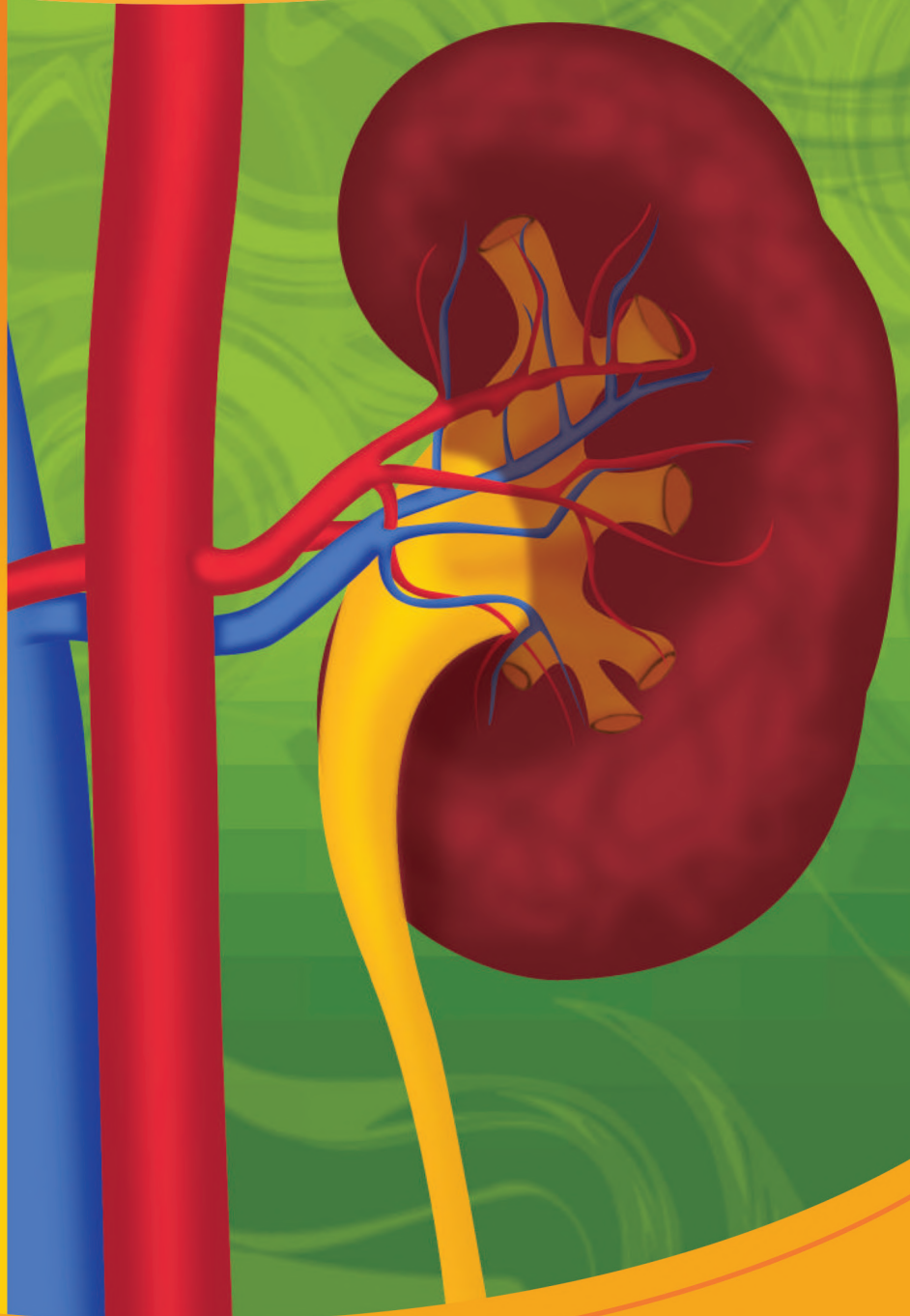
Hipertensión

Diálisis

Hemodiálisis

Trasplante

Nutrición



INDIZADA EN LA BASE DE DATOS:

- LILACS (OPS-OMS)
- ICMJE
- IMBIOMED
- LATINDEX (CENIDS)



Página WEB: www.cnm.org.mx
E.mail: nefrologia_mexicana@hotmail.com

Nefrología Mexicana

Vol. 45, suplemento 1, septiembre, 2024.

Vol. 45, Supplement 1, September, 2024.

Consenso mexicano del uso de alfacetoanálogos sobre diferentes desenlaces en el paciente con enfermedad renal crónica.

*Mexican Consensus on the Use of Alpha-Ketoanalogues for
Different Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease.*



COLEGIO DE NEFRÓLOGOS DE MÉXICO AC.

(antes Sociedad Mexicana de Nefrología)

Consejo Directivo 2022 - 2024.

Dr. Mateo Quilantan Rodríguez
Presidente

Dra. Silvia Palomo Piñón
Vicepresidente

Dr. Guillermo González Mendoza
Secretario general

Dr. Carlos Alejandro Ramírez Angmen
Secretario general suplente

Dr. Raúl Ortiz Conde
Secretario administrativo

Dra. Ma. Elsa Pineda Sánchez
Secretaria administrativa suplente

Dr. Jesús Manolo Ramos Gordillo
Tesorero

Dra. Gloria Azucena Rangel Ochoa
Subtesorera

Dr. Alfredo López López
Coordinador zona norte

Dr. Felipe Ericel Hernández Arellanes
Coordinador zona centro

Dr. Jesús Armando Aguilar Alonso
Coordinadora zona sur

CONSEJEROS

Dr. Tomás Pascual Jiménez
Dra. Ma. Del Socorro Vital Flores

Dra. María Ángeles Ramos Rangel
Dr. Ricardo Mendiola Fernández



COLEGIO DE NEFRÓLOGOS DE MÉXICO AC.

(antes Sociedad Mexicana de Nefrología)

Ex-Presidentes

Herman Villarreal Cantú †
1967 - 1969

David Santos Atherton
1969 - 1973

Emilio Exaire Murad
1973 - 1975

Manuel Torres Zamora †
1975 - 1977

Carlos Flores Flores †
1977 - 1979

Regino Ronces Vivero †
1979 - 1981

Rodolfo Zurita Carrillo
1981 - 1983

Alejandro Treviño Becerra
1983 - 1985

José Parra Carrillo
1985 - 1987

Manuel Díaz de León Ponce
1987 - 1989

Ma. Antonieta Schettino M.
1989 - 1991

Rodolfo Martínez P. Limón †
1991 - 1993

Guillermo García Monterd †
1993 - 1995

Elvia García López
1995 - 1997

Luis Álvarez Amador †
1997 - 1999

José Cardona Chávez
1999 - 2001

Ángel M. Morales Nava
2001 - 2003

Pedro Trinidad Ramos
2003 - 2005

Ma. del Carmen Popoca Martínez
2005 - 2006

Luz María Meza Molina
2006 - 2009

Guillermo González Mendoza
2009 - 2011

Alejandra Aguilar Kitsu †
2011 - 2013

Ricardo Mendiola Fernández
2013 - 2015

Socorro Vital Flores
2015 - 2017

María Ángeles Ramos Rangel
2017 - 2019

Javier Ortiz González †
2019 - 2020

Tomás Pascual Jiménez
2020 - 2022



Nefrología Mexicana

Vol. 45, suplemento 1, septiembre 2024.

Editor y Fundador emérito
Dr. Manuel Torres Zamora †

Editor en turno
Dr. Antonio Méndez Durán

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Alejandro Treviño Becerra
Dr. José G. Cardona Chávez

Dr. Ricardo Mendiola Fernández
Dr. Martín Ángel Barceló Morales

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Elvia García López
(Suecia)

Dra. Silvia Palomo Piñon
(México)

Dr. Julen Ocharan Corcuera
(España)

Dr. Manuel Díaz de León Ponce
(México)

Dra. Laura Cortés Sanabria
(México)

Dra. Adriana Flores Palacios
(México)

Dr. Jesús Lagunas Muñoz
(México)

Dr. Roberto Mario Salcedo Alejos
(México)

Dr. José Z. Parra Carrillo
(México)

Dr. J. Jesús Vanegas Ramírez
(México)

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
(México)

Dra. Laura E. Basagoitia González
(México)

Nefrología Mexicana, revista oficial del Colegio de Nefrólogos de México antes Sociedad Mexicana de Nefrología, A. C. La revista se encuentra indexada en la base de datos IMBIOMED.COM y en el Sistema Regional de información en línea para revistas científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Latindex. Página web: latindex.unam.mx, correo electrónico: latindex@servidor.unam.mx Frecuencia: se publicará en número de Nefrología Mexicana cada tres meses. Contenido: el contenido de cada número será Editorial, Trabajos originales, Revisión, Casos clínicos, Resúmenes bibliográficos. Avisos y noticias. Todos los textos que deseen publicar en Nefrología Mexicana, deberán ser enviados: Chilpancingo 51-402, Col. Hipódromo Condesa, CP 06100, Ciudad de México, México. Teléfonos 5564-6369, 5574-5832. Correo electrónico: nefrologia_mexicana@hotmail.com, página web: cnm.org.mx.

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título publicación periódica: No. 04-1999-010616153400-102 ISSN: 0187-7801, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de licitud de título No. 10951 y Certificado de Licitud de Contenido No. 7599 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Diseño, diagramación e impresión por Cognitio Journal. La reproducción parcial o total del contenido de esta revista debe hacerse con la autorización del editor. Suscripción: el precio de suscripción anual a la revista será de 600 pesos y el precio por número 150 pesos en México. En otros países la suscripción anual será de 64 U.S. dólares y un número 16 U.S dólares más gastos de envío. Instrucciones a los autores: se publica en extenso en el primer número de cada año y en resumen en los números restantes.

Año 45, vol. 45, suplemento 1, septiembre 2024, es una publicación trimestral editada por Colegio de Nefrólogos de México antes Sociedad Mexicana de Nefrología, A.C., Editor: Dr. Antonio Méndez Durán.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación ni tampoco la postura del Consejo editorial. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Editor.



Consenso mexicano del uso de alfacetoanálogos sobre diferentes desenlaces en el paciente con enfermedad renal crónica.

Mexican Consensus on the Use of Alpha-Ketoanalogues for Different Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease.

Nadia Elizabeth Saavedra-Fuentes,¹ Enrique Carmona-Montesinos,² Gilberto Castañeda-Hernández,³ Israel Campos,⁴ Juan Carlos Castillo-Salinas,⁵ Javier Alberto Castillo-Tapia,⁶ Karla Guadalupe Del Castillo-Loreto,⁷ Juan Carlos Falcón-Martínez,⁸ Raquel Fuentes-García,⁹ Miguel Ángel García de León-Guerrero,¹⁰ Víctor García-García,¹¹ Erika Fabiola Gómez-García,¹² Rafael González-Toledo,¹³ María Angélica Jaime-Solis,¹ Kely Rely,¹⁴ Claudia Lerma-González,¹⁵ Luis Eduardo Morales-Buenrostro,¹⁶ Mateo Quilantan-Rodríguez,¹⁷ Adrián Rodríguez-Matías,¹⁸ Felipe Octavio Rojas-Rodríguez,¹⁹ Rafael Valdez-Ortiz,²⁰ Michael Eduard Wasung-De Lay,²¹ Berenice Ceron-Trujillo,²² Edgar Ramírez-Ramírez.²³

¹Nefróloga adscrita al servicio de Nefrología en Centro Médico Dalinde. Ciudad de México, México. ²Endocrinólogo adscrito en Hospital Trinidad. Ciudad de México, México. ³Investigador titular del departamento de Farmacología en Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. ⁴Nefrólogo adscrito en Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán. México. ⁵Médico en consultorio privado. Ciudad de México, México. ⁶Nefrólogo adscrito en Hospital General Regional No 1 Vicente Guerrero, IMSS. Acapulco de Juárez, Guerrero. México. ⁷Nutrióloga en Consultorio Privado. Ciudad de México, México. ⁸Médico adscrito en MedSci Institute México. Ciudad de México, México. ⁹Nefróloga adscrita al servicio de Nefrología en Hospital General Regional No 2. Dr. Guillermo Fajardo Ortiz, IMSS. Ciudad de México, México. ¹⁰Nefrólogo adscrito en LAPI Unidad de Hemodiálisis. Estado de México, México. ¹¹Nefrólogo adscrito al servicio de Nefrología y Trasplantes en Unidad Médica de Alta Especialidad No 14, IMSS. Veracruz, Veracruz. México. ¹²Coordinadora de maestría en Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California. México. ¹³Nefrólogo en Consultorio Privado. Metepec, Estado de México, México. ¹⁴Consultor en Cost Effectiveness Assessment for Health Technology. Ciudad de México, México. ¹⁵Investigadora en Ciencias Médicas en Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. Ciudad de México, México. ¹⁶Nefrólogo adscrito en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México. ¹⁷Nefrólogo adscrito en Centro Médico Renal de Tamaulipas SA. Ciudad Madero, Tamaulipas. México. ¹⁸Nefrólogo en Hospital Ángeles Metropolitano. Ciudad de México, México. ¹⁹Nefrólogo en Hospital Mac La Viga. Ciudad de México, México. ²⁰Jefe del servicio de Nefrología en Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México, México. ²¹Nefrólogo en Hospital Ángeles Lomas. Estado de México, México. ²²Chief Executive Officer en Aequitas Medica. Ciudad de México, México. ²³Senior Medical Writer en Aequitas Medica. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Algunas estrategias terapéuticas han mostrado eficacia para ralentizar la progresión de la enfermedad.

Métodos. Se elaboró un documento de consenso utilizando el método RAND/UCLA. Se conformaron un panel de expertos y otro metodológico. Se realizó una revisión bibliográfica, un cuestionario y se llevó a cabo el consenso de manera presencial.

Resultados. El panel de expertos acordó que es apropiado el uso de alfacetoanálogos (ACA) con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces renales y extrarrenales. El uso de ACA en tabletas y en polvo, la combinación de ACA con otros fármacos y la suplementación con citrato de calcio, probióticos, prebióticos y simbióticos es apropiada para limitar el daño y mejorar los desenlaces clínicos. Se considera que el uso de ACA es apropiado para reducir los costos.

Conclusiones. Los ACA son una estrategia apropiada para el manejo del paciente con ERC.

Palabras clave: alfacetoanálogos de aminoácidos; consenso; enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Introduction. Chronic Kidney Disease (CKD) is a significant cause of morbidity and mortality. Some therapeutic strategies have shown efficacy in slowing the progression of the disease.

Methods. A consensus document was developed using the RAND/UCLA method. An expert panel and a methodological panel were formed. A literature review, a questionnaire, and face-to-face consensus were conducted.

Results. The expert panel agreed that the use of alpha-ketoanalogues (AKA) with a low-protein diet is appropriate to improve renal and extrarenal outcomes. The use of AKA in tablets and powder, the combination of AKA with other drugs, and supplementation with calcium citrate, probiotics, prebiotics, and symbiotics are appropriate to limit damage and improve clinical outcomes. The use of AKA is considered appropriate for cost reduction.

Conclusions. AKAs are an appropriate strategy for managing patients with CKD.

Keywords: Alpha-ketoanalogues of amino acids; consensus; chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.¹ La magnitud de este problema es tal que, en 2017, la carga global de ERC fue de 700 millones de personas y en 2021, la Sociedad Americana de Nefrología, en conjunto con la Asociación Renal Europea y la Sociedad Internacional de Nefrología declararon que el número de personas con ERC era más del doble de aquellas que viven con diabetes y 20 veces más que las personas con cáncer. El acceso a la terapia sustitutiva renal es limitado, según un estudio global sobre el acceso a tratamientos de enfermedad renal terminal, en 2010, más de 2.6 millones de personas recibían terapia sustitutiva renal en todo el mundo, y se prevé que esta cifra se duplique para el año 2030, superando los 5.4 millones. Se estima que entre 2.2 y 7 millones de personas murieron prematuramente en 2010 debido a la falta de acceso a este tipo de tratamiento.²

En México, la información sobre el acceso a la hemodiálisis es escasa. Sin embargo, un estudio del 2011, que cubrió el 27% de las unidades registradas en el país, reveló que la mayoría de los pacientes recibían menos de una sesión por semana (49%), y que el número de pacientes por nefrólogo superaba las recomendaciones.³ Los datos obtenidos del Estudio de Carga Global de Enfermedades (GBD, por sus siglas en inglés) indican que, aunque a nivel mundial la mortalidad por ERC se ha desplazado hacia edades más avanzadas, este fenómeno no se ha observado en México. Se cree que la falta de acceso a la terapia sustitutiva renal es una de las causas de esta situación.¹

Debido a las comorbilidades asociadas a la ERC, las personas que la padecen presentan una alta carga de fármacos, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento y se asocia a una mayor mortalidad.^{4,5} Recientemente, se han formulado recomendaciones para mejorar la adherencia y reducir la carga de medicamentos.²

Ralentizar la progresión desde los grados tempranos reduce el riesgo de falla renal, retrasa el inicio de diálisis y disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En contextos con recursos limitados, como los países de ingresos medios y bajos, se considera importante destinar más atención a prevenir grados avanzados de la enfermedad.² En países como Italia y Vietnam, las estrategias nutricionales han demostrado ser económicamente viables al retrasar el inicio de la terapia sustitutiva, al mismo tiempo que mejoran la supervivencia y la calidad de vida.^{6,7}

Los alfacetoanálogos de aminoácidos (ACA) asociados con dietas bajas en proteínas generan menores cantidades de urea y otras toxinas urémicas, lo cual está dado por una transaminación hepática en la que se transfiere

un grupo amino a un cetoácido para formar un nuevo aminoácido. A través de esta conversión, los ACA pueden emplearse en lugar de sus respectivos aminoácidos sin generar productos de nitrógeno, al mismo tiempo que se reutiliza el nitrógeno disponible que ya se encuentra en exceso en los enfermos renales crónicos.^{8,9} Diversos ensayos clínicos han demostrado que los ACA con dietas bajas en proteínas disminuyen las concentraciones séricas de urea y otras toxinas urémicas en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, logrando una disminución de estas sustancias hasta en 70%, en más de la mitad de los pacientes (36%) en la primera semana.^{8,10,11}

En México no existen datos publicados sobre el alcance de las estrategias nutricionales para ralentizar la progresión de la ERC. En este contexto de escasa evidencia directa, pero con ejemplos extrapolables al contexto mexicano, se llevó a cabo un consenso para evaluar el “uso apropiado” de ACA con dieta baja en proteínas, así como otras intervenciones médico nutricionales dirigidas a mejorar los desenlaces clínicos, la adherencia al tratamiento y la viabilidad fármaco-económica.

MÉTODOS

MÉTODO DE “USO APROPIADO” DE RAND/UCLA

Este documento fue elaborado utilizando el método de “uso apropiado” de la Corporación de Investigación y Desarrollo (RAND, por sus siglas en inglés) y de la Universidad de Los Ángeles California (UCLA, por sus siglas en inglés). El método RAND/UCLA tiene como objetivo evaluar el “uso apropiado” de abordajes diagnósticos y terapéuticos con evidencia científica limitada, a través de la participación de un panel de expertos. De acuerdo con el método se considera que un abordaje es “apropiado” cuando el “beneficio para la salud supera los riesgos por un margen suficiente para considerar que vale la pena realizarlo, independientemente del costo”; por el contrario, se considera un abordaje “inapropiado” cuando “los daños esperados superan ampliamente a los beneficios esperados”. Es decir, en el método RAND/UCLA, los miembros del panel evalúan el radio del riesgo/beneficio de un abordaje, sin considerar sus costos.¹²

RECLUTAMIENTO DEL PANEL DE EXPERTOS

Se seleccionó a un grupo multidisciplinario integrado por 18 colaboradores con al menos 5 años de experiencia en áreas vinculadas al cuidado de pacientes con ERC. Incluye 12 nefrólogos, 1 farmacólogo, 1 nutriólogo, 1 investigador en ciencias médicas, 1 ginecólogo, 1 endocrinólogo y 1 farmacoeconomista.

FORMACIÓN DE UN PANEL METODOLÓGICO

Con el objetivo de asegurar la imparcialidad en el diseño metodológico y evaluación, se estableció un panel metodológico independiente. Este panel se encargó de revisar y sintetizar la evidencia, integrar definiciones e indicaciones, formular preguntas, capturar y evaluar respuestas, así como de la redacción del artículo. Siguiendo las directrices internacionales de redacción médica, el panel metodológico desarrolló la metodología y el presente documento sin influencia del patrocinador.

REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de ACA con dieta baja en proteínas, citrato de calcio, inulina y la adherencia terapéutica en pacientes con ERC en la base de datos Pubmed con una selección de artículos en inglés publicados hasta 2024. Los términos MeSH de búsqueda fueron: “*Renal Insufficiency, Chronic*” o “*Chronic Kidney Disease*” y “*Dietary Supplements*” o “*Amino Acids*” o “*Keto Acids*” o “*Calcium Citrate / pharmacology*” o “*Inulin / therapeutic use*” y “*Renal Dialysis*” o “*Medication Adherence*” o “*Dysbiosis*” o “*Uremic Toxins*”.

Se seleccionaron 3 guías de práctica clínica, 3 metaanálisis, 5 revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos aleatorizados, 2 ensayos clínicos controlados, 1 estudio de cohorte, 2 estudios experimentales, 2 estudios observacionales, 3 estudios retrospectivos, 2 estudios transversales, 1 de análisis costo-beneficio, 17 de revisión y 1 posicionamiento.

ELABORACIÓN DE CUESTIONARIO

El panel metodológico elaboró un cuestionario basado en el modelo Paciente/Problema/Población–Intervención–Comparación/Control/Comparador–Resultado (PICO, por sus siglas en inglés), el cual se dividió en 280 escenarios clínicos.

DIFUSIÓN DE INFORMACIÓN

El panel metodológico envió por correo electrónico a los miembros del panel de expertos un resumen de la literatura, así como los artículos completos, las preguntas y las definiciones pertinentes. Se facilitó la oportunidad de retroalimentación dándole al panel la opción de sugerir nuevas preguntas o hacer enmiendas a las existentes, así como de comentar sobre las definiciones y artículos científicos proporcionados. Posteriormente de manera presencial se llevó a cabo la discusión de las preguntas elaboradas.

EVALUACIÓN DE “USO APROPIADO”

El panel evaluó la idoneidad de un abordaje según la estratificación del paciente (pacientes sin ERC, pacientes con ERC en grados 1 y 2, pacientes con ERC en grado 3a, pacientes con ERC en grados 3b y 4, y pacientes con ERC en grado 5) utilizando una escala del 1 al 9, donde “1” se consideraba “altamente inapropiado” y “9” se consideraba “altamente apropiado”. Los valores intermedios representaron diferentes grados de evaluación, desde “poco apropiado” (para “2” y “3”), pasando por “incierto” (de “4” a “6”), hasta “apropiado” (para “7” y “8”). Se realizaron dos rondas de participación.

CONTROL DE CALIDAD

Para garantizar la calidad de los datos, se capturó manualmente la información conforme se recibieron los formularios, luego se almacenaron copias físicas para revisiones adicionales. Además, los datos fueron verificados en dos ocasiones por dos personas distintas con el fin de garantizar la fiabilidad entre los revisores. Dos panelistas fueron eliminados por participación incompleta (23% y 57% del cuestionario sin responder) y, por lo tanto, no fueron considerados para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos sobre la distribución de las respuestas del panel en la primera ronda, la mediana de las respuestas del panel en la primera ronda, las preguntas en las que se alcanzó un acuerdo y la respuesta previa de cada panelista se presentaron gráficamente en los formularios de preguntas de la segunda ronda. Cada panelista recibió un formulario en papel personalizado y sus respuestas fueron vaciadas de manera manual a una hoja de cálculo (Redmond, Washington: Microsoft, 2010). La valoración de acuerdo se realizó con base en el IPRAS (rango interpercentil ajustado para simetría, por sus siglas en inglés) y el índice de desacuerdo (DI, por sus siglas en inglés) tomando como corte un valor < 1 para el acuerdo. En los casos donde se llegó al acuerdo, se calculó la mediana y se determinó si el posicionamiento del panel con base en la siguiente escala: 1-3: “Poco apropiado”, 4-6: “Incierto”, 7-9: “apropiado”. Los cálculos se realizaron con un script de Python (Python Language Reference, versión 3.12. Wilmington, Delaware: Python Software Foundation, 2023) en seguimiento de las indicaciones de RAND Corporation (Santa Mónica, California: RAND, 2001) para el cálculo del IPRAS e ID. El script de Python puede ser consultado en GitHub (<https://github.com/DrEdgarRamirez/AequitasMedica>).



Figura 1. Representación gráfica de la metodología del consenso.

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA METODOLOGÍA DEL CONSENSO.

1) Se realizó un consenso sobre estrategias nutricionales y de adherencia terapéutica con la participación de 18 expertos. 2) Se realizó la revisión bibliográfica y se seleccionó la información. 3) La información se distribuyó por correo electrónico. 4) Se elaboró un cuestionario basado en el modelo PICO, el cual se dividió en 280 escenarios clínicos. 5) Se lleva cabo primera ronda de evaluación de uso apropiado, los expertos respondieron al cuestionario. 6) Se presenta la evidencia relevante y se discuten las respuestas. 7) Las respuestas son evaluadas por el panel metodológico y 8) se muestra gráficamente las calificaciones individuales y grupales al panel de expertos durante la segunda ronda. 9) Los datos fueron analizados y se mostraron los resultados preliminares a los asistentes, se elaboran las conclusiones. (**Figura 1**).

RESULTADOS

RESUMEN DE ACUERDOS DEL PANEL DE EXPERTOS.

El (**cuadro 1**) presenta los escenarios clínicos en los cuales el panel de expertos alcanzó un acuerdo en el consenso. Se excluyen los resultados que no fueron evaluados como “apropiado” y aquellos en los que no

hubo acuerdo. Se consideró $DI < 1$ como criterio de corte para considerarlo como acuerdo.

Se consideraron 280 escenarios clínicos, de los cuales, se llegó a un acuerdo del panel en 154 (55%). A continuación, se presentan los acuerdos en los que el panel llegó al acuerdo de “Apropiado” y los grados de ERC en los que se consideró esta calificación. Estos acuerdos se agruparon de acuerdo con la relación entre los escenarios clínicos considerados. Para más información, consultar el material suplementario.

ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS PARA MEJORAR LOS DESENLACES CLÍNICOS RENALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para:

- Ralentizar la progresión de la ERC (ERC grados 3b-5)
- Reducir la mortalidad por causas renales (ERC grados 3b-5)
- Retrasar el inicio de diálisis (ERC grados 3a-5)
- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Disminuir la generación de toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)

ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS PARA MEJORAR LOS DESENLACES CLÍNICOS EXTRARRENALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para:

- Disminuir el riesgo de EMO-ERC (ERC grados 3b,4)
- Proporcionar un tratamiento complementario para la EMO-ERC (ERC grados 3b-5)
- Disminuir el riesgo de DPE (ERC grados 3a-5)
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ERC grados 3b-5)
- Reducir la mortalidad por todas las causas (ERC grados 3b-5)
- Mejorar la calidad de vida (ERC grados 3b-5)

SELECCIÓN DE PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA PRESCRIPCIÓN CON ALFACETOANÁLOGOS

Se considera apropiado seleccionar las siguientes presentaciones farmacéuticas de ACA para el manejo de pacientes con ERC:

- Presentación en tabletas (ERC grados 3b-5)
- Presentación en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina (ERC grados 3a-5)

Cuadro 1. Resumen de acuerdos del panel de expertos

Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos renales en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con alfacetoanálogos (ACA) con dieta baja en proteínas para:	
• Ralentizar la progresión de la ERC	Grados 3b – 5
• Reducir la mortalidad por causas renales	Grados 3b – 5
• Retrasar el inicio de diálisis	Grados 3b – 5
• Limitar el daño por toxinas urémicas	Grados 3b – 5
• Disminuir la generación de toxinas urémicas	Grados 3b – 5
Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos extrarrenales en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con ACA con dieta baja en proteínas para:	
• Disminuir el riesgo de EMO-ERC	Grados 3b – 4
• Proporcionar un tratamiento complementario para la EMO-ERC	Grados 3b – 5
• Disminuir el riesgo de DPE	Grados 3a – 5
• Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores	Grados 3b – 5
• Reducir la mortalidad por todas las causas	Grados 3b – 5
• Mejorar la calidad de vida	Grados 3b – 5
Selección de presentaciones farmacéuticas para la prescripción con alfacetoanálogos.	
El panel de expertos considera apropiado seleccionar las siguientes presentaciones farmacéuticas de ACA para el manejo de pacientes con ERC:	
• Presentación en tabletas	Grados 3b – 5
• Presentación en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina	Grados 3a – 5
Alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas con otros fármacos para ralentizar la progresión, manejar complicaciones y comorbilidades en pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado combinar el tratamiento de ACA con dieta baja en proteínas con las siguientes familias de fármacos:	
• SGLT2i	Grados 3a – 5
• GLP-1	Grados 3a – 5
• ARM	Grados 3a – 5
• ARA-II	Grados 3b – 5
• ARNi	Grados 3a – 5
• Ieca	Grados 3a – 5
• β-bloqueador	Grados 3a – 5
• Estatinas	Grados 3b – 5
• Antiagregantes plaquetarios	Grados 3a – 5
Suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica.	
El panel de expertos considera apropiado adicionar con inulina a los pacientes con ERC para:	
• Limitar el daño por toxinas urémicas	Grados 3a – 5
• Disminuir las toxinas urémicas	Grados 3a – 5
• Ralentizar la progresión de la ERC	Grados 3b – 5
• Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores	Grados 3b – 5
• Mejorar la sensibilidad a la insulina	Grados 3a – 5
• Disminuir el riesgo de dislipidemia	Grados 3b – 5
• Mejorar el control de la dislipidemia	Grados 3a – 5

El panel de expertos considera apropiado adicionar con probióticos a los pacientes con ERC para:

- | | |
|---|--------------|
| • Limitar el daño por toxinas urémicas | Grado 3a y 5 |
| • Disminuir la producción de toxinas urémicas | Grado 3a – 5 |

El panel de expertos considera apropiado adicionar con simbióticos a los pacientes con enfermedad renal crónica para:

- | | |
|---|---------------|
| • Limitar el daño por toxinas urémicas | Grados 3a – 5 |
| • Disminuir la producción de toxinas urémicas | Grados 3a – 5 |

Abordaje de polifarmacia y estrategias para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedad renal crónica.

El panel de expertos considera apropiado reducir la polifarmacia en el manejo de pacientes con ERC para:

- | | |
|---|------------------------|
| • Retrasar el deterioro de la función renal | Grados 1 – 5 y sin ERC |
| • Mejorar la adherencia | Grados 3a – 5 |

El panel de expertos considera apropiado implementar las siguientes estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes con ERC

- | | |
|---|------------------------|
| • Reducir el número de tomas al día | Grados 1 – 5 y sin ERC |
| • Utilizar una presentación en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución | Grados 3a – 5 |

Costo-efectividad de los alfacetoanálogos con dieta baja en proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica

El panel de expertos considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, en el manejo de pacientes con ERC para:

- | | |
|---|---------------|
| • Disminuir los costos asociados al inicio de la terapia de sustitución renal | Grados 3a – 5 |
| • Disminuir los costos asociados a las complicaciones propias de la ERC | Grados 3a – 5 |

ACA = alfacetoanálogos; ARA-II = antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II; ARM = antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; ARNi = inhibidor de los receptores de angiotensina tipo II y neprilisina, por sus siglas en inglés; DI = índice de desacierto; DPE = desgaste proteico-energético; EMO-ERC = enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica; ERC = enfermedad renal crónica; GLP-1 = péptido similar a glucagón tipo 1, por sus siglas en inglés; iECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SGLT2i = inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.

COMBINACIÓN DE ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS CON OTROS FÁRMACOS PARA RALENTIZAR LA PROGRESIÓN, MANEJAR COMPLICACIONES Y COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado combinar el tratamiento de ACA con dieta baja en proteínas con las siguientes familias de fármacos:

- iSGLT-2 (ERC grados 3a-5)
- arGLP-1 (ERC grados 3a-5)
- ARM (ERC grados 3a-5)
- ARA-II (ERC grados 3b-5)
- ARNi (ERC grados 3a-5)
- iECA (ERC grados 3a-5)

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA ADICIÓN CON CITRATO DE CALCIO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado adicionar con citrato de calcio a los pacientes con ERC para:

- Reducir el riesgo de acidosis metabólica (ERC grados 3a-5)

- Complementar el tratamiento de la acidosis metabólica (ERC grados 3a-5)
- Complementar el aporte de calcio (ERC grados 3a-5)
- Reducir el riesgo de hiperparatiroidismo secundario (ERC grados 3b-5)
- Reducir el riesgo de EMO-ERC (ERC grados 3a-5)
- Complementar el tratamiento de la hiperfosfatemia (ERC grados 3a-5)

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Se considera apropiado adicionar con prebióticos, especialmente con inulina, a los pacientes con ERC para:

- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Disminuir las toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)
- Ralentizar la progresión de la ERC (ERC grados 3b-5)
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ERC grados 3b-5)
- Mejorar la sensibilidad a la insulina (ERC grados 3a-5)
- Disminuir el riesgo de dislipidemia (ERC grados 3b, 4)
- Mayor control de dislipidemia (ERC grado 3a)

Se considera apropiado adicionar con probióticos y simbióticos a los pacientes con ERC para:

- Limitar el daño por toxinas urémicas (ERC grado 3a-5)
- Disminuir la producción de toxinas urémicas (ERC grados 3a-5)

ABORDAJE DE POLIFARMACIA Y ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

ABORDAJE DE POLIFARMACIA

Se considera apropiado limitar el número de fármacos en el manejo de pacientes con ERC para:

- Retrasar el deterioro de la función renal (Sin ERC, ERC grados 1-5)
- Mejorar la adherencia (ERC grados 3a-5)

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

Se considera apropiado implementar las siguientes estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes con ERC:

- Reducir el número de tomas al día (en todos los pacientes)
- Utilizar una presentación en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución (ERC grados 3a-5)

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se considera apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, en el manejo de pacientes con ERC para:

- Disminuir los costos asociados al inicio de la terapia de sustitución renal (ERC grados 3a-5)
- Disminuir los costos asociados a las complicaciones propias de la ERC (ERC grados 3a-5)

DISCUSIÓN

Los ACA con dieta baja en proteínas son una estrategia efectiva para ralentizar la progresión de la ERC y retrasar el inicio de la terapia sustitutiva renal. Dada la naturaleza crónica e incurable de la ERC, los objetivos del manejo de los pacientes son ralentizar la progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas.¹³

La reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) es un parámetro comúnmente utilizado para evaluar la progresión de la enfermedad renal. Por lo tanto, los en-

foques dirigidos a lograr menores tasas de disminución de la TFG se consideran eficaces para ralentizar esta progresión. En dos metaanálisis, uno que incluyó 12 ensayos clínicos con 951 pacientes y otro que abarcó 9 ensayos clínicos con 410 pacientes, se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas redujeron la disminución de la TFG en pacientes con ERC, con una reducción media del 42%. Por consiguiente, los autores concluyeron que es recomendable la adopción de ACA con dieta baja en proteínas para retrasar la progresión de la ERC.^{13,14}

El inicio de terapia sustitutiva renal marca el grado máximo de enfermedad renal. Estos pacientes presentan un mayor índice de complicaciones, una mayor mortalidad y afectación en la calidad de vida.¹⁵ Las estrategias enfocadas en retrasar el inicio de la terapia sustitutiva renal reducen estas complicaciones, así como los costos asociados con la atención médica.⁷ En 3 estudios observacionales se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas retrasaron el inicio de la terapia sustitutiva renal, con una disminución de hasta 46% en el requerimiento de diálisis en los pacientes que recibieron el tratamiento en comparación con aquellos que no lo recibieron en un periodo de 1.5 años.¹⁶⁻¹⁸ El retraso en el inicio de terapia sustitutiva renal también se asoció a una disminución de la mortalidad de los pacientes.¹⁸

Las toxinas urémicas presentan un repertorio de efectos deletéreos para la función renal. Entre los mecanismos que favorecen la nefrotoxicidad y la progresión de la enfermedad se encuentran, la producción de especies reactivas de oxígeno, inducción de fibrosis, inducción de inflamación, transición epitelial-mesenquimal, activación del sistema renina-angiotensina, acumulación intracelular de toxinas, estrés oxidativo, fibrosis tubulointersticial, aumento de la proliferación, migración e invasión celular, disminución del número de capilares peritubulares, reducción de los telómeros, entre otros.^{19,20} A su vez, estos mecanismos conducen a fragilidad, osteoporosis, osteodistrofia, déficit cognitivo, fibrosis renal y desacondicionamiento cardiopulmonar; colectivamente, estos fenómenos se asocian a una mayor mortalidad por ERC.^{19,20}

Los ACA con dieta baja en proteínas reducen la producción de toxinas urémicas, ya que una parte importante de éstas se genera gracias a la descomposición bacteriana de los aminoácidos.¹⁹ Esta reducción del aporte del nitrógeno genera una menor cantidad de subproductos de su metabolismo, lo que protege a los pacientes con ERC de la toxicidad urémica.⁸ En un ensayo clínico se encontró que una dieta baja en proteínas logró disminuir las concentraciones séricas de toxinas urémicas hasta en > 70%.¹¹ En otro ensayo clínico se encontró una reducción similar de toxinas urémicas en los pacientes con ACA, con una disminución del 36% en la primera semana de tratamiento.¹¹

Las guías del grupo de trabajo “Enfermedad Renal: Mejorando los desenlaces globales” (KDIGO, por sus siglas en inglés) para la evaluación y el manejo de la ERC recomiendan los ACA con dietas bajas en proteínas (0.6 g/kg) o muy bajas en proteínas (0.3 - 0.4 g/kg) para retrasar el inicio de terapia sustitutiva renal, así como disminuir la generación de toxinas urémicas y las complicaciones asociadas.² El manejo con ACA con dietas bajas en proteínas debe ser estrictamente supervisado por un experto.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos renales en pacientes con ERC en grados 3 a 5.

LAS COMPLICACIONES DE LA ERC NO SÓLO SE REDUCEN A LA AFECTACIÓN RENAL, SINO QUE TIENE EFECTOS SISTÉMICOS QUE CONTRIBUYEN A LA CARGA DE LA ENFERMEDAD Y A LA MORTALIDAD.

En la EMO-ERC las alteraciones del metabolismo óseo se reflejan en las concentraciones séricas de calcio, fósforo y paratohormona (PTH).² Los ACA con dieta baja en proteína son eficaces para mejorar el metabolismo óseo en los pacientes con ERC.^{8,13,21} En dos metaanálisis y una revisión literaria se encontró que este abordaje normaliza los niveles de fósforo sérico, aumenta el calcio sérico y disminuye la PTH.^{8,13,21} La suplementación con ACA disminuye hasta en un 33% los niveles de FGF23 en la primera semana de tratamiento y mejora el patrón histológico del hueso después de 12 meses de tratamiento. Se ha hipotetizado que estos cambios pueden estar relacionados con el hecho que los ACA se sintetizan como una sal de calcio, lo cual puede llevar a un efecto alcalino directo y a la fijación de fósforo.^{9,22,23}

Los pacientes con ERC tienen una mayor afectación cardiovascular.¹⁴ Los ACA con dieta baja en proteínas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca) en pacientes con ERC.¹⁸ En un estudio de cohorte, se encontró que los pacientes tratados con ACA tuvieron una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores y hospitalizaciones del 49%.¹⁶ En otro estudio de cohorte, se encontró que el uso de ACA disminuyó el riesgo de enfermedad coronaria en un 29%, accidente cerebrovascular en un 32% y eventos cardiovasculares mayores combinados en un 24%.¹⁸

La suplementación con ACA se asocia a una menor mortalidad por todas las causas.^{7,17,18} En un estudio de cohorte se encontró una asociación de la suplementación con ACA con una reducción de la mortalidad por todas las causas de un 27%.¹⁸ En otro estudio de cohorte, la reducción del compuesto de la mortalidad por todas las causas y el inicio de terapia de sustitución renal fue de

51% en los pacientes con suplementación con ACA.¹⁷ Por último, en un estudio de farmacoeconomía, se encontró que la suplementación con ACA aumentó la supervivencia en 1.2 años.⁷

Por sí misma, la terapia sustitutiva renal es causa de una pérdida de calidad de vida en los pacientes con ERC.⁷ En dos estudios, un estudio farmacoeconómico y un ensayo clínico, se encontró que la suplementación con ACA mejora la calidad de vida de los pacientes con ERC.^{7,24}

A pesar de que las dietas bajas en proteínas generan preocupación por el riesgo de deficiencias derivadas de la restricción; no se ha evidenciado que una dieta baja en proteínas bien supervisada y adicionada con ACA se asocie con desnutrición.²

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas para mejorar los desenlaces clínicos extrarrenales en pacientes con ERC 3 a 5.

SELECCIÓN DE PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA PRESCRIPCIÓN CON ALFACETOANÁLOGOS

El catabolismo de las proteínas dietéticas genera urea y toxinas derivadas de la urea. En los pacientes con ERC, la progresión lleva a una acumulación de estos subproductos y afectaciones sistémicas. Además, la ingesta alta de proteínas conlleva un aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración glomerular, lo que conduce a una mayor afectación renal. Los ACA son precursores de los aminoácidos que carecen del grupo amino, por lo tanto, no aportan nitrógeno. Al ser utilizados para la síntesis de proteínas, no se generan subproductos nitrogenados.²

Existen dos presentaciones de ACA en el mercado mexicano para adicionar una dieta baja en proteínas. Una es en forma de tabletas y la otra es en forma de polvo dispersable adicionado con citrato de calcio e inulina. Ambas formulaciones presentan una solubilidad similar de sus componentes y se consideran biocompatibles (datos no publicados). Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos comparativos entre estas presentaciones farmacológicas. Basados en lo anterior, el panel de expertos concluyó que es apropiado elegir tanto la presentación en tabletas, como la presentación de ACA en polvo adicionada con citrato de calcio e inulina para el manejo de pacientes con ERC 3 a 5.

COMBINACIÓN DE ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS CON OTROS FÁRMACOS PARA RALENTIZAR LA PROGRESIÓN, MANEJAR COMPLICACIONES Y COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los pacientes con ERC presentan un alto índice de morbilidades, por lo que parte de su manejo se enfoca en

tratar los factores conocidos asociados con la progresión.¹³ Los inhibidores del sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II) se recomiendan en los pacientes con ERC para retrasar la progresión de la enfermedad.^{2,25} Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) se recomiendan para reducir el riesgo de falla renal y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC.² Los antagonistas de mineralocorticoides no esteroideos (ARM) se recomiendan para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC y diabetes tipo 2.²

Los antagonistas de los receptores del péptido similar a glucagon tipo 1 (arGLP-1) se recomiendan en pacientes con ERC y diabetes tipo 2 que no logran metas con metformina o iSGLT2.² Las estatinas se recomiendan para disminuir los niveles de colesterol LDL para los pacientes con ERC mayores de 50 años.²² Los antiagregantes plaquetarios se recomiendan para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC.² En los pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca, se recomienda el uso de inhibidores de los receptores de angiotensina tipo II y neprilisina (ARNi) y β -bloqueadores.²⁵

Los ACA con dieta baja en proteínas proporcionan el sustrato necesario para la síntesis de proteínas, al mismo tiempo que evitan la producción de urea y otros productos nitrogenados, lo cual contribuye a limitar la progresión de la ERC.^{2,13} El citrato de calcio, además de disminuir el riesgo de acidosis metabólica, mejora los niveles de fósforo sérico y disminuye el riesgo de hiperparatiroidismo secundario.²⁶⁻³⁰ La inulina es útil para reducir los niveles de urea y otras toxinas urémicas. La inulina, junto con otros prebióticos, es segura y tiene un bajo índice de efectos secundarios.³³ Tanto los ACA como el citrato de calcio y la inulina no se han asociado con efectos secundarios graves.^{8,28,32} Es posible que los ACA con dietas bajas en proteínas presenten un efecto sinérgico al combinarse con iECA, ARA-II y iSGLT-2.² Esto se intuye por sus mecanismos de acción complementarios, además, no existe evidencia de que los ACA con dietas bajas en proteínas tengan efectos deletéreos sobre la eficacia de estos fármacos.^{2,34} Gracias a los efectos benéficos de las dietas bajas en proteína sobre la carga ácida, se cree que amplifican los efectos nefroprotectores de estos fármacos.^{2,34} A pesar de esto, no existen estudios clínicos que demuestren esta asociación.^{2,34} Se desconoce el efecto de las combinaciones de las estatinas, arGLP-1, ARM, ARNi, β -bloqueadores, estatinas y antiagregantes con esta terapia.

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado combinar el tratamiento de ACA y una dieta baja en proteínas con otros fármacos para ralentizar la progresión, manejar complicaciones y comorbilidades en pacientes con ERC 3 a 5.

LA EMO-ERC Y LA ACIDOSIS METABÓLICA SON COMPLICACIONES FRECUENTES DE LA ERC

La acidosis metabólica es una condición frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, y puede resultar en la reducción de la masa muscular, desmineralización ósea y el avance de la enfermedad renal.^{35,36} La acidosis, junto con otros factores ambientales, citocinas y factores de crecimiento, promueve la transición epitelial-mesenquimal (TEM), lo que conduce a la fibrosis tubulointersticial y, por ende, a la progresión de la ERC.³⁶ La suplementación con citrato de calcio podría constituir una estrategia efectiva para bloquear la TEM, ya que un estudio demostró que el citrato de calcio mejora el funcionamiento celular y disminuye la TEM inducida por la acidosis.³⁶

El citrato de calcio contribuye al equilibrio del pH al aportar un catión no metabolizable (calcio) y un anión metabolizable (citrato). Además, se ha observado que esta suplementación aumenta los niveles de bicarbonato sérico en pacientes con ERC.²⁶ En 3 ensayos clínicos, el citrato de calcio mejoró los niveles de fósforo sérico y controló el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC, mejorando la salud ósea en pacientes con masa ósea baja.²⁷⁻³⁰ En comparación con el carbonato de calcio, el citrato tiene una mejor biodisponibilidad gracias a su mayor absorción intestinal, por lo que aumenta la concentración de calcio sérico en 55% y disminuye la PTH 4 veces más.^{27,29,30} Basados en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado adicionar con citrato de calcio para reducir el impacto de la EMO-ERC y la acidosis metabólica en pacientes con ERC 3 a 5.

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Las toxinas urémicas se asocian a la progresión de la ERC y a las complicaciones cardiovasculares.³⁷ Los prebióticos, principalmente la inulina, son eficaces para disminuir las concentraciones séricas de toxinas urémicas.^{31-33,38,39} La suplementación con inulina presenta beneficios metabólicos adicionales en pacientes con ERC: reduce los niveles séricos de insulina y glucosa, mejorando el índice HOMA-IR.³² Además, reduce el colesterol total y los triglicéridos, mientras aumenta el colesterol HDL.³² Los probióticos y simbióticos han demostrado reducir los niveles circulantes de toxinas urémicas.^{37,38,40} Debido a que existe una gran variedad de formulaciones de prebióticos, probióticos y simbióticos, la cantidad de ensayos clínicos y metaanálisis de la efectividad de estos en el contexto de ERC es limitada. A pesar de esto, la suplementación con prebióticos, especialmente

la inulina, probióticos y simbióticos se recomienda en pacientes con ERC debido a su bajo índice de efectos secundarios y alta tasa de adherencia.³³

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado adicionar con prebióticos, principalmente con inulina, para reducir el impacto de las toxinas urémicas, disminuir riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mejorar los parámetros metabólicos en pacientes con ERC en grados 3 a 5. También considera apropiado adicionar con probióticos y simbióticos para reducir la producción y el impacto de las toxinas urémicas en pacientes con ERC 3 a 5.

ABORDAJE DE POLIFARMACIA Y ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los pacientes con ERC requieren un alto número de fármacos. La mediana de pastillas al día para los pacientes en grados avanzados es de 19, y el cuartil más alto supera las 25. Por consecuencia, existe una baja adherencia a los tratamientos, ya que sólo el 3% consume todos sus fármacos.⁴ Entre las causas más comunes de esta baja adherencia se encuentran: preocupaciones acerca del número de medicamentos, temor a las interacciones medicamentosas, el tamaño y la frecuencia de las pastillas, los costos y dudas sobre la eficacia del tratamiento.⁴ Adicionalmente, la polifarmacia se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC.⁴ En pacientes que toman de 5 a 9 medicamentos, el hazard ratio (HR) de falla renal es de 2.28, mientras que en los pacientes que consumen 10 o más fármacos el HR para falla renal es de 2.83, para eventos cardiovasculares de 2.93 y para mortalidad por todas las causas de 2.54.⁴

Con el objetivo de mejorar la adherencia y reducir los eventos adversos, algunos grupos internacionales han publicado recomendaciones para optimizar la adherencia y reducir la carga de los medicamentos en los pacientes con enfermedades crónicas, entre las que se incluyen: la deprescripción (retirar medicamentos potencialmente perjudiciales o innecesarios), revisiones de medicamentos (evaluar la necesidad de medicamentos en función de los efectos adversos de otros fármacos) y seleccionar presentaciones más convenientes (menos dosis, combinaciones fijas).^{2,5}

Basándose en lo anterior, el panel de expertos concluye que es apropiado reducir la polifarmacia para retrasar el deterioro de la función renal en todos los grados de la ERC, e incluso en pacientes sin ERC, así como para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con ERC en grados 3 a 5. Adicionalmente, se considera apropiado implementar estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento, como reducir el número de tomas diarias de

medicamentos en todos los grados de la ERC, inclusive en pacientes sin ERC. También considera apropiado utilizar presentaciones en polvo dispersable en lugar de tabletas en pacientes con trastornos de la deglución y ERC 3 a 5.

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ALFACETOANÁLOGOS CON DIETA BAJA EN PROTEÍNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC es una patología que genera altos gastos asociados con la salud. El uso de ACA con dieta baja en proteínas disminuye los costos de atención de la enfermedad. En dos estudios farmacoeconómicos recientes se encontró que los ACA con dieta baja en proteínas retrasaron el inicio de diálisis en 10 meses y aumentó la calidad de vida en 0.83 años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés). El ahorro en gastos asociados a la diálisis y las complicaciones fue mayor al costo de los ACA, el monitoreo de la dieta, la atención médica y otros suplementos.^{6,7} Por consiguiente, se considera que esta estrategia tiene beneficios significativos en términos de costos, sobrevida y calidad de vida.^{6,7}

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el panel de expertos concluye que es apropiado el uso de ACA con dieta baja en proteínas, ya sea con o sin la adición de citrato de calcio e inulina, para disminuir los costos a la atención de los pacientes con ERC 3 a 5.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este estudio tiene como fortaleza la integración de expertos de distintas áreas relacionadas con el cuidado de los pacientes con ERC, convirtiéndolo en un verdadero enfoque multidisciplinario. Tradicionalmente, la metodología RAND/UCLA contempla las discusiones de los miembros del panel bajo la dirección de un moderador. Sin embargo, en este consenso, además de permitir a los panelistas integrarse en mesas de trabajo, se les brindó la oportunidad de realizar exposiciones sobre temas relevantes, lo cual permitió mayor profundización y proporcionó una perspectiva más amplia de cada disciplina involucrada. En la práctica clínica cotidiana, los profesionales de la salud a menudo se encuentran frente a escenarios para los cuales la literatura médica no proporciona una representación exhaustiva. Esto se debe a la falta de ensayos clínicos que aborden las condiciones específicas de cada paciente. A pesar de ello, los clínicos deben tomar decisiones sobre el tratamiento y evaluar los riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas disponibles.

Para abordar esta realidad, la metodología RAND/UCLA ha sido diseñada específicamente para considerar escenarios con baja evidencia, proporcionando un marco

que integra tanto la evidencia disponible como la experiencia de expertos. Esto permite extraer conclusiones de manera sistemática a partir de situaciones similares. En el contexto de este consenso, un ejemplo claro de esta fortaleza metodológica se observa en la recomendación de utilizar ACA con dieta baja en proteínas, combinadas con otros fármacos para ralentizar la progresión de la ERC y manejar sus complicaciones y comorbilidades. Frente a la falta de ensayos clínicos controlados que respalden el uso conjunto de estos enfoques terapéuticos, el panel de expertos ha concluido que los beneficios derivados de su implementación superan los riesgos. Este margen de seguridad hace que la adopción de estos tratamientos sea justificable en la práctica clínica.

Este estudio no está exento de limitaciones, la escasa evidencia epidemiológica y el acceso limitado a la terapia sustitutiva renal en México impiden obtener una perspectiva completa de la situación de los pacientes con ERC. Como resultado, la evaluación está sujeta a los sesgos individuales en cuanto al impacto poblacional de la enfermedad y los beneficios de los enfoques médico-nutricionales. Por lo tanto, es necesario realizar estudios epidemiológicos más completos que aborden el acceso al tratamiento en México.

Una debilidad inesperada radica en que el consenso se llevó a cabo una semana antes de la publicación de las guías más recientes de evaluación y tratamiento de pacientes con ERC por parte de KDIGO. Esto provocó que algunos posicionamientos fueran ligeramente diferentes a los del grupo de KDIGO. Por ejemplo, la recomendación del uso de estatinas desde el grado 1, mientras que el panel consideró apropiado iniciarlas a partir del grado 3. A pesar de este inconveniente, el panel no presentó discrepancias significativas con las recomendaciones más recientes de KDIGO. Este resultado era esperado, dado que las guías de práctica clínica representan un consenso basado en la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

En pacientes con ERC en grados 3 a 5, los ACA con dieta baja en proteínas son apropiados para mejorar los desenlaces clínicos tanto renales como extrarrenales. Combinar el tratamiento de ACA y una dieta baja en proteínas con otros medicamentos para ralentizar la progresión de la enfermedad, así como para manejar complicaciones y comorbilidades, es una opción apropiada. Los ACA en presentaciones en tabletas o en polvo adicionado con citrato de calcio e inulina, son apropiados para reducir el impacto de la enfermedad mineral ósea y la acidosis metabólica. Prebióticos, probióticos y simbióticos son apropiados para mitigar toxinas urémicas y mejorar pará-

metros metabólicos. Es apropiado reducir la polifarmacia para retrasar el deterioro de la función renal y reducir el número de tomas diarias para mejorar la adherencia. El uso de ACA con dieta baja en proteínas es una medida apropiada para reducir los costos relacionados con la atención de los pacientes con ERC.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Gilberto Castañeda Hernández ha impartido conferencias, dado consultorías y participado en estudios clínicos para las siguientes compañías: Abbvie, Amgen, Columbia, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Takeda y UCB. Claudia Lerma González ha participado como investigador independiente financiado por Laboratorios Columbia. Berenice Cerón Trujillo y Edgar Ramírez Ramírez poseen acciones en la empresa Aequitas Medica. El resto de los colaboradores no declaran conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Laboratorios Columbia Comercial, en apoyo a la educación médica patrocinó de manera no restringida el desarrollo del consenso y no tuvo injerencia en las discusiones, opiniones, metodología ni en la redacción final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Kovesdy CP. Epidemiology of Chronic Kidney Disease: An Update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022 Apr 1; 12(1): 7-11.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr; 105(4S): s117-314.
3. Tirado-Gómez L, Durán-Arenas J, Rojas-Russell M, Vendo-Estrada A, Pacheco-Domínguez R, López-Cervantes M. Las unidades de hemodiálisis en México: Una evaluación de sus características, procesos y resultados. *Salud Publica Mex.* 2011; 53(4): S491-8.
4. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015; 90: 39-44.
5. Wang X, Yang C, Jiang J, Hu Y, Hao Y, Dong JY. Polypharmacy, chronic kidney disease, and mortality among older adults: A prospective study of National Health and nutrition examination survey, 1999-2018. *Front Public Health.* 2023; 11.
6. Cecchi S, Di Stante S, Belcastro S, Bertuzzi V, Cardillo A, Dotallevi L, *et al.* Supplemented Very Low Protein Diet (sVLPD) in Patients with Advanced Chronic Renal Failure Clinical and Economic Benefits. *Nutrients.* 2023 Aug 13; 15(16): 3568.
7. Huynh TNP, Nguyen TM, Povero M, Pradelli L. Economic Analysis of a Ketoanalogue-supplemented Very Low-protein Diet in Patients With Chronic Kidney Disease in Vietnam. *Clin Ther.* 2023 Jul 1; 45(7): 649-54.

8. Shah AP, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is There a Role for Ketoacid Supplements in the Management of CKD? *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 May 1; 65(5): 659-73.
9. Koppe L, De Oliveira MC, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients*. 2019 Sep 3; 11(9): 2071.
10. Rocchetti MT, Di Iorio BR, Vacca M, Cosola C, Marzocco S, Bari I Di, *et al*. Ketoanalogs' effects on intestinal microbiota modulation and uremic toxins serum levels in chronic kidney disease (Medika2 study). *J Clin Med*. 2021 Feb 1; 10(4): 1-18.
11. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, *et al*. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2013; 35(1-3): 196-201.
12. Fitch Kathryn. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Rand; 2001.
13. Li A, Lee HY, Lin YC. The effect of ketoanalogues on chronic kidney disease deterioration: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26; 11(5): 957.
14. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar 1; 48(3): 409-18.
15. Elendu C, Elendu RC, Enyong JM, Ibhiedu JO, Ishola I V., Egbunu EO, *et al*. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. *Medicine (United States)*. 2023 Jun 9; 102(23): E33984.
16. Yen CL, Fan PC, Lee CC, Kuo G, Tu KH, Chen JJ, *et al*. Advanced chronic kidney disease with low and very low GFR: Can a low-protein diet supplemented with ketoanalogues delay dialysis? *Nutrients*. 2020 Nov 1; 12(11): 1-12.
17. Wu CH, Yang YW, Hung SC, Kuo KL, Wu KD, Wu VC, *et al*. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017 May 5; 12(5): e0176847.
18. Chen HY, Sun CY, Lee CC, Wu IW, Chen YC, Lin YH, *et al*. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun 1; 40(6): 4149-60.
19. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13; 13(2): 142.
20. Chao C Ter, Lin SH. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 10; 22(12): 6270.
21. Jiang Z, Tang Y, Yang L, Mi X, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar; 48(3): 409-18.
22. di Iorio B, di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, *et al*. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: A randomized study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(4): 581-7.
23. Lindemann K, Abendroth K, Kokot F, Vetter K, Rehse C, Fröhling PT. Therapeutic Effect of Keto Acids on Renal Osteodystrophy. *Nephron*. 1990; 55(2): 133-5.
24. Rodriguez AM. Ketoanalogue Review: New Update on an Old Therapy. *Journal of Renal Nutrition*. 2021 Nov 1; 31(6): e1-7.
25. Ndume CE, Neeland JJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, *et al*. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14; 148(20): 1636-1664.
26. Quiñones H, Hamdi T, Sakhaee K, Pasch A, Moe OW, Pak CYC. Control of metabolic predisposition to cardiovascular complications of chronic kidney disease by effervescent calcium magnesium citrate: a feasibility study. *J Nephrol*. 2019 Feb 4; 32(1): 93-100.
27. Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ. Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int*. 1988; 33(1): 95-9.
28. Saupe J, Belmega G, Krause R, Bennhold I. Management of Hyperphosphatemia with Calcium Citrate in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 1989; 52(1): 93-4.
29. Sahaad H, Pietilaad K, Muslonenad J, Pasternacka-D A, Morskyb P, Reinikainen ESP. Acute Effects of Calcium Carbonate and Citrate on Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Am J Nephrol*. 1991; 11(6): 465-9.
30. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Manfrini S, Trimboli P, Vescini F, *et al*. Calcium citrate: from biochemistry and physiology to clinical applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Sep; 20(3): 353-364.
31. Chang L, Tian R, Guo Z, He L, Li Y, Xu Y, *et al*. Low-protein diet supplemented with inulin lowers protein-bound toxin levels in patients with stage 3b-5 chronic kidney disease: a randomized controlled study. *Nutr Hosp*. 2023 Jul 1; 40(4): 819-28.
32. Lai S, Mazzaferro S, Muscaritoli M, Mastroluca D, Testorio M, Perrotta A, *et al*. Prebiotic therapy with inulin associated with low protein diet in chronic kidney disease patients: Evaluation of nutritional, cardiovascular and psychocognitive parameters. *Toxins (Basel)*. 2020 Jun 1; 12(6): 1-12.
33. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2019 May 1; 29(3): 209-20.
34. Cupisti A, Giannese D, Moriconi D, D'Alessandro C, Torreggiani M, Piccoli GB. Nephroprotection by SGLT2i in CKD Patients: May It Be Modulated by Low-Protein Plant-Based Diets? *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 3; 7: 622593.
35. Gadola L, Noboa O, Márquez MN, Rodríguez MJ, Nin N, Boggia J, *et al*. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int*. 2004 Apr; 65(4): 1224-30.
36. Cabalgante MJR, Gadola L, Luzardo L, Márquez M, Boggia J, Boim MA. Calcium citrate improves the epithelial-to-mesenchymal transition induced by acidosis in proximal tubular cells. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2012; 34(4): 343-8.
37. Noce A, Marchetti M, Marrone G, Di Renzo L, Di Lauro M, Di Daniele F, *et al*. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26: 2057-74.
38. Nguyen TTU, Kim HW, Kim W. Effects of probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021 Sep 28; 10(19): 4456.
39. Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y, Sun S. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammation, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease With Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022 Apr 4; 9: 850425.
40. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of probiotics supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(5): 1623-1635.

Fósforo en la enfermedad renal crónica.

Phosphorus in Chronic Kidney Disease.

Julen Ocharán-Corcuera.

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo que acompañan a la enfermedad renal crónica (ERC) constituyen uno de los aspectos de la nefrología que más ha evolucionado en estos años.

La ERC se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, siendo la primera causa de muerte de origen cardiovascular (CV).¹ La expectativa de vida del paciente en diálisis es una de las más bajas en medicina, siendo inferior incluso a la de algunas neoplasias comunes.² El diagnóstico precoz de la ERC es una de las piezas angulares en los programas de prevención primaria, ya que estos pacientes tienen hasta 5-10 veces más probabilidades de morir que de llegar a recibir un tratamiento sustitutivo renal.^{3,4} Por ello, debido a que la ERC frecuentemente es asintomática, se sugieren que debemos desarrollar nuevos marcadores de función renal.

El fósforo (P) se ha postulado como un elemento emergente, y su estrecha asociación con la alta mortalidad lo coloca como un factor importante en las Guías de Práctica Clínica (GPC).⁵ Su papel se ha renovado y ampliado en su protagonismo con el descubrimiento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y Klotho. Estos permiten analizar el diagnóstico y las consecuencias de una retención precoz de P, antes incluso de que se produzca hiperfosfatemia.⁶⁻⁸

Además, el aumento del FGF-23 o la disminución de Klotho en estadios iniciales de la ERC podrían convertirse en marcadores no solo de alteraciones del metabolismo óseo-mineral, sino también de la propia ERC y una parte de sus consecuencias sistémicas. (Figura 1). De este modo, estudios han descrito la presencia de Klotho como cofactor de la vía de señalización del FGF-23 incluso en el vaso, así como un efecto directo del FGF-23 sobre el cardiomiocito y

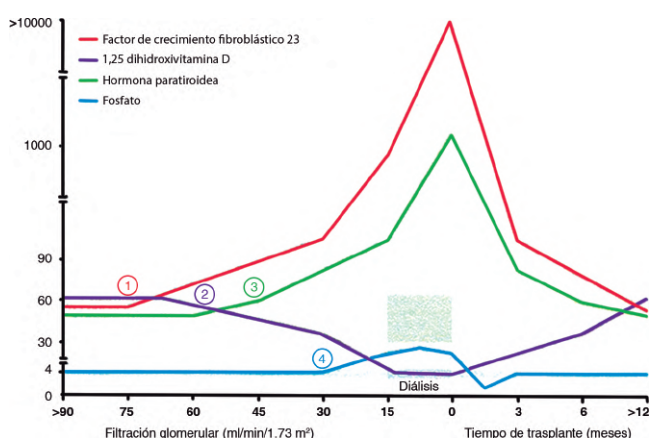


Figura 1. Representación de los desórdenes del metabolismo mineral óseo según tasa de filtrado glomerular y después del tiempo de trasplante (meses).

Para mantener el Ca y el P en niveles normales se van produciendo incrementos de FGF-23 y PTH a medida que disminuye el FG. El aumento de FGF-23 es mayor y parece ser más precoz que la disminución de calcitriol y el aumento de PTH. Se ha descrito la disminución de Klotho en estadios precoces de la ERC.

FG: Filtrado glomerular; Ca: Calcio; P: Fósforo; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PTH: hormona paratiroidea.

la hipertrofia ventricular izquierda. Por lo tanto, los efectos extraóseos del P, de forma directa o indirecta, a través de FGF-23 o Klotho, van más allá de la calcificación vascular, imbricándose en procesos de inflamación y estrés oxidativo, entre otros, pudiendo jugar también un papel en procesos de envejecimiento.⁸⁻¹²

Más estudios deben dilucidar si FGF-23 actúa como biomarcador de ERC o posee un mecanismo directo en la progresión de la enfermedad. Así mismo, se ha descrito que Klotho podría tener un papel renoprotector, como sugieren algunos estudios experimentales, reduciendo la apoptosis en fracasos renales agudos de origen isquémico. El fósforo es un elemento indispensable para la vida, pero no se encuentra en estado nativo sino combinado en forma de fosfatos inorgánicos (PO_4^{3-}), con niveles plasmáticos estrechamente regulados que se asocian a efectos deletéreos y mortalidad cuando estos se encuentran fuera de la normalidad.¹⁻⁷

El acúmulo de fósforo tiene su importancia en el papel que se le ha atribuido en la patogenia del hiperparatiroidismo

secundario en la ERC. Debe destacarse el efecto directo del fosfato sobre la regulación de la síntesis y secreción de PTH.⁸ Se ha demostrado la importancia del ácido araquidónico (AA) y la vía de la fosfolipasa A2-AA como mediadora de respuestas en la glándula paratiroidea. Hallazgos predecesores de la descripción del importante papel del fósforo sobre la actividad del receptor-sensor de calcio y de la importancia de la sobrecarga de fósforo en su fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario y su papel sistémico.¹³⁻¹⁸ De aquí, hemos valorado los efectos del P más allá de la fisiopatología de la osteodistrofia renal y del HPS.^{18,19}

El papel emergente del P como factor aterogénico, procalcificante y su asociación con aumento de mortalidad ha llevado a las GPC a conseguir de unos niveles séricos de P estrictamente normales en los pacientes afectados de ERC en cualquier estadio, incluyendo los pacientes en diálisis.²⁰ Los avances en la fisiopatología del P pueden repetir en el futuro no solo en forma de nuevas estrategias y terapias sobre el riesgo CV y progresión de la ERC, sino también sobre los procesos de envejecimiento acelerado en la ERC y mejoría de la supervivencia de estos pacientes. En la ERC, la dieta, la diálisis y los quelantes del P son alternativas terapéuticas complementarias de las que disponemos actualmente para tratar la retención de P y/o la hiperfosfatemia.^{21,22}

Por último, destacamos en este número de *Nefrología Mexicana*, el manuscrito del Dr. Bello-Soto *et al*, sobre la evolución de las alteraciones óseo metabólicas en el postransplante de un año en un hospital mexicano, donde se objetiva una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes post-trasplantados de riñón de donador vivo relacionado y con el 20% de los pacientes con ERC manifestando una hipofosfatemia al año del trasplante.

REFERENCIAS

- Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, *et al*. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(Suppl 1): S1-S320.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-305.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, *et al*. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross-sectional health survey. *BMJ*. 2006; 333: 1047.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2208-18.
- Bellorin-Font E, Ambrosini P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, *et al*. 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 (SLANH). *Nefrología*. 2013; 33(Suppl.1): 1-28.
- Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, *et al*. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4393-408.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, *et al*. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996; 97(11): 2534-40.
- Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, *et al*. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(7): 970-6.
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1427-1435.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, *et al*. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79(12): 1370-8.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, *et al*. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(1): 124-36.
- Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Varez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(1): 68-77.
- Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, *et al*. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol*. 2007; 27(2): 152-8.
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, *et al*. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(10): 1913-22.
- Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(6): 1092-105.
- Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(10): 1646-54.
- Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, *et al*. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011; 31(6): 707-15.
- Martínez I, Saracho R, Ocharán J, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 496-502.
- Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, *et al*. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2013; 4: 2-10.
- 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-S130.
- Martínez I, Saracho R, Ocharán J, Muñoz RI, Montenegro J. Papel de la dieta en el manejo de la osteodistrofia en la insuficiencia renal progresiva. *Nefrología*. 2003; 23 (Supl 2): 57-63.
- Bover J, Trinidad P, Jara A, Soler-Majoral J, Martín-Malo A, Torres A, *et al*. Bodas de plata: 25 años de la primera demostración del efecto directo del fósforo en la célula paratiroidea. *Nefrología*. 2022; 42: 645-655.

Evaluación de las alteraciones óseo metabólicas en el primer año post-trasplante renal de donador vivo relacionado en pacientes con enfermedad renal crónica del Hospital General Regional 1, Ciudad de México.

Evaluation of metabolic bone disease in the first year after renal transplant of living donor in patients with chronic kidney disease at Hospital General Regional 1, Mexico City.

Carlos Alberto Bello-Soto,* Viridiana Morales-Vizuet,** Guillermo Gonzalez-Mendoza.***

* Servicio de Nefrología del Hospital General Regional No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México
<https://orcid.org/0009-0004-6677-6634>

** Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Cárdenas, Tabasco, México.

*** Ex Secretario General del Colegio de Nefrólogos de México, A. C. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción. En México se efectúan 2,770 trasplantes al año, 70% de donador vivo. El hiperparatiroidismo secundario, la terapia inmunosupresora y el grado de disfunción del injerto provocan alteraciones del metabolismo mineral-óseo, caracterizadas por hipercalcemia, hipofosfatemia y elevación de fosfatasa alcalina (FA). Aunque dichas alteraciones se asocian a mayor mortalidad y falla del injerto renal, la vigilancia y tratamiento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), calcio (Ca), fósforo (P), y FA no está estandarizado en pacientes post-trasplantados.

Objetivos. Conocer la prevalencia de la enfermedad mineral ósea a un año post-trasplante renal de donador vivo a través de los niveles séricos de Ca, P, FA, PTH y su asociación con la tasa de filtración glomerular (TFG) del injerto.

Material y método. Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, realizado en el departamento de Trasplante Renal del Hospital General Regional No. 1 del IMSS. Se incluyeron pacientes con ERC, post-operados de trasplante renal de donador vivo relacionado en el periodo de enero 2012 a enero 2016. Se identificaron los valores de Ca, P, FA, y PTH previos a la cirugía, a 1 mes y 1 año post-trasplante. Se realizó un análisis de regresión lineal con la TFG (ANOVA, p significativa 0.05).

Resultados. 40 pacientes, de 35 ± 10 años de edad, 74% masculinos. Se encontró persistencia de hiperparatiroidismo secundario a un año post-trasplante del 66%, hipercalcemia en el 14%, hipofosfatemia en 20% y niveles normales de FA en 80%. La TFG promedio fue de 60 a 90 mL/min en 60%.

Conclusión. Existe una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes post-trasplantados de riñón de donador vivo relacionado.

Palabras clave: metabolismo mineral óseo, trasplante renal, hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT

Introduction. In Mexico, 2,770 transplants are performed per year, 70% from living donors. Secondary hyperparathyroidism, immunosuppressive therapy and the degree of graft dysfunction cause alterations in bone-mineral metabolism, characterized by hypercalcemia, hypophosphatemia and elevation of alkaline phosphatase (ALP). Although these alterations are associated with higher mortality and kidney graft failure, monitoring and treatment of parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), and FA levels is not standardized in post-transplant patients.

Objectives. To know the prevalence of bone mineral disease one year after living donor kidney transplant through the serum levels of Ca, P, FA, PTH and their association with the glomerular filtration rate (GFR) of the graft.

Material and method. Observational, longitudinal and retrospective study, carried out in the Renal Transplant department of the Regional General Hospital No. 1 of the IMSS. Patients with CKD, post-operative kidney transplant from a living related donor, were included in the period from January 2012 to January 2016. The values of Ca, P, FA, and PTH prior to surgery, 1 month and 1 year after surgery were identified. A linear regression analysis was performed with the GFR (ANOVA, significant $p < 0.05$).

Results. 40 patients, 35 ± 10 years old, 74% male. Persistence of secondary hyperparathyroidism was found one year post-transplant in 66%, hypercalcemia in 14%, hypophosphatemia in 20% and normal FA levels in 80%. The average GFR was 60 to 90 mL/min in 60%.

Conclusion. There is a high prevalence of secondary hyperparathyroidism in post-kidney transplant patients from a related living donor.

Key words: metabolic bone disease, kidney transplant, hypercalcemia, hypophosphatemia, hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPPTS) está presente en todas las fases de la enfermedad renal crónica (ERC), los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentan de manera proporcional a la pérdida de la tasa de filtrado glomerular (TFG) a partir de 60 ml/min/1.73 2SC, de manera simultánea se alteran los niveles de calcio y fósforo, en ambas condiciones existe una relación directa con incremento de mortalidad y morbilidad. Aun cuando el trasplante renal es exitoso, el HPPT no siempre se resuelve. Las causas de las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo en pacientes con ERC post-trasplantados son diversas e incluyen uso de la terapia inmunosupresora, alteraciones hormonales (hiperparatiroidismo secundario) y disfunción del injerto.¹ Aunque se espera que al reestablecer el funcionamiento renal mejore las condiciones generadas por el HPPT, solamente se observa una mejoría parcial. Miles Wolf *et al* en 2016, en 216 pacientes, reportó que hasta el 80% de los pacientes persistían con HPPT al año del trasplante renal, a pesar de recibir injertos de pacientes sanos, continuando con alteraciones de calcio y fósforo. Los desórdenes del metabolismo mineral óseo están caracterizados por hipofosfatemia, hipercalcemia, deficiencia de 25-hidroxivitamina D, 1,25 dihidroxivitamina D, niveles elevados de PTH y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23).² Estas alteraciones se manifiestan con disminución de la densidad mineral ósea, fracturas, necrosis ósea avascular y dolor osteoarticular, con un impacto negativo en la calidad de vida y se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Los estudios en este tipo de pacientes son escasos, limitados a datos de un solo centro hospitalario y con una muestra pequeña.^{3,4} El objetivo principal del estudio fue conocer la prevalencia de enfermedad mineral ósea al 1 año post-trasplante renal a través de la determinación de niveles séricos de Ca, P, FA, PTH y su asociación con la tasa de filtración glomerular del injerto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, longitudinal y retrospectivo.

Sede: Departamento de Trasplante Renal del Hospital General Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Criterios de inclusión: pacientes con ERC post-operados de trasplante renal de donador vivo relacionado en el periodo de enero 2012 a enero 2016.

Variables: reportes del valor sérico de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH).

Tres mediciones: basal previa al trasplante, a 1 mes y al año post trasplante.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se compararon los valores de Ca, P, FA, y PTH en las tres mediciones por medio de la prueba ANOVA, considerando diferencia significativa un valor de $p \leq 0.05$. Se realizó un análisis de regresión lineal con la TFG al año post-trasplante. Las variables continuas se representaron en medias $\pm$ desviaciones estándar y aquellas con distribución asimétrica, en medianas y rangos intercuartilares. Las variables categóricas se mostraron en número de pacientes (n) y porcentajes (%). Se usó el paquete estadístico XLSTAT.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, 5 fueron excluidos por no contar con datos suficientes para su estudio. Las características clínicas y demográficas se muestran en el **(cuadro 1)**. La revisión basal o pre trasplante demostró que todos los pacientes tenían algún grado de HPPT leve (65 a 299 pg/dL) 34%, moderado (300 a 799 pg/dL) 37%, y severo 29% (> 800 pg/dL). El 3% de los pacientes presentó hipercalcemia, ningún paciente presentó hipofosfatemia y niveles elevados de FA. Al primer mes, se encontró remisión del HPPT en 11% de los pacientes y disminución del HPPT a la forma leve en 77%, moderado 9%, severo 3%. La hipercalcemia incrementó a 6% y 23% desarrolló hipofosfatemia. Los niveles de FA no se incrementaron. Al año pos trasplante, 34% de los pacientes presentaron niveles normales de PTH y el 66% persistió con algún grado leve de HPPT (63% leve y 3% severo). La hipercalcemia incrementó a 14%, y 20% persistieron con hipofosfatemia. La TFG promedio fue de 62 (rango: 56 - 77 mL/min), 57% de los pacientes fueron clasificados según la NF-KDOQI en estadio 2, 31% estadio 3, 6% estadio 1, 3% estadio 4 y 5 respectivamente. Se observó una reducción significativa en los niveles de PTH pre-trasplante 412 (rango: 236-981 pg/mL) vs. post-trasplante a un mes 141 (100 - 190 pg/mL) vs. a un año 86 (57-100 pg/mL), $p = 0.002$. También se observó un aumento significativo en los niveles de Ca pre-trasplante 9 (8.3 - 9.6 mg/dL) vs. post-trasplante al mes 9.5 (rango: 9 - 9.8 mg/dL) vs. al año 9.8 (rango: 9.6 - 9.9 mg/dL), $p = 0.023$. Se encontró un aumento en los casos de hipofosfatemia pre-trasplante vs. post-trasplante a un mes vs. post-trasplante a un año. No hubo una diferencia en los niveles de FA entre los grupos. **(Figura 1 y 2)**.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas.

Variables	Pre-trasplante	1 mes post-trasplante	1 año post-trasplante	P
Edad, en años $\pm$ DE	35 $\pm$ 10.7	—	—	—
Masculino, n (%)	26 (74)	—	—	—
PTH, pg/mL (IQR)	412 (236-981)	141 (100-190)	86 (57-100)	0.002
Calcio, mg/dL (IQR)	9 (8.3-9.6)	9.5(9-9.8)	9.8 (9.6-9.9)	0.023
Fósforo, mg/dL (IQR)	5.7 (4.7-6.6)	3.1 (2.7-3.5)	3.2 (2.8-3.6)	0.286
FA, mg/dL (IQR)	91 (92-127)	89 (75-111)	90 (72.5-104)	0.060
Hiperparatiroidismo, n (%)				0.002
Ausente	0 (0)	4 (11)	12 (34)	
Leve	12 (34)	27 (77)	22 (63)	
Moderado	13 (37)	3 (9)	0 (0)	
Severo	10 (29)	1 (3)	1 (3)	
Hipercalcemia, n (%)	1 (3)	2 (6)	5 (14)	0.023
Hipofosfatemia, n (%)	0 (0)	8 (23)	7 (20)	0.028
FA, mg/dL, n (%)				0.060
Normal	30 (86)	32 (91)	29 (83)	
> 300	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
< 60	5 (14)	3 (9)	6 (17)	
TFG, mL/min (IQR)	5 (3.5-6)	—	62 (56-77)	—
> 90	0 (0)		2 (6)	
60-90	0 (0)		21 (60)	
< 60	35 (100)		12 (34)	
Estadio KDOQI, n (%)				
1			2 (6)	
2			20 (57)	
3			11 (31)	
4			1 (3)	
5			1 (3)	

IQR: intercuartile range; PTH: hormona paratiroidea; FA: fosfatasa alcalina; TFG: tasa de filtrado glomerular, KDOQI: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; DE: desviación estándar.

Cuadro 2. Principales factores de persistencia del hiperparatiroidismo

- Función autónoma de las glándulas paratiroides (generalmente a causa de muchos años de existencia de la ERC).
- Función renal por debajo de niveles óptimos, debida a la incompleta normalización de la función renal.
- Déficit de calcitriol secundario a la función renal no adecuada y elevados valores de FGF-23.
- Efecto negativo de los anticalcineúricos y esteroides.

Tomado de: Hoenderop JG, Bindels RJ. *Epithelial and Mg channels in health and Ca disease*. J Am Soc Nephrol. 2005;16:15-26.

suele tener un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular; la hipercalcemia es un hallazgo frecuente que persiste en 60% de los casos por al menos tres meses posteriores a la cirugía, su prevalencia oscila de 5 a 10% a largo plazo.^{6,7} Existen diversas causas que contribuyen a hipercalcemia, tal vez la más frecuente es el HPPT secundario.¹ (Cuadro 2). Stuart M. Sprague y cols. en 2007 sugirió que la persistencia de HPPT secundario en pacientes trasplantados renales requiere tratamiento y Myles Wolf y cols. en 2016 demostró que el HPPT persiste después del trasplante renal y sugirió que el tratamiento puede influir en la supervivencia del injerto.³ Torregosa JV en 2013 sugirió como tratamiento a los bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D, con un cuidadoso control de niveles séricos de fósforo y calcio.⁶ En México, la evaluación de las alteraciones óseo metabólicas en trasplantados de riñón no está estandarizada, pocos centros continúan la vigilancia y tratamiento de estas alteraciones. Este estudio encontró 66% de persistencia de HPPT al primer año, dato similar a lo reportado por Stuart M. Prague en 2008.⁵ Otros autores han encontrado que la persistencia de HPPTS es común, y sugieren diversos factores responsables, entre los que destacan el estadio de la enfermedad renal crónica y el efecto negativo del tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente dado por los esteroides.^{11,12} En contraste, Kruse AE y cols. 2015, reportó que solo un tercio de los pacientes trasplantados permanece con niveles elevados de PTH después de seis meses, 25% al año y hasta 20% después de cinco. Aunque el incremento de la PTH después del trasplante puede ser debido a hiperplasia paratiroidea monoclonal esta disparidad entre los estudios hace pensar que pueden participar otras variables que favorezcan su persistencia.^{14,15} Se encontró una prevalencia del 14% de hipercalcemia, una cifra por debajo de lo reportado por Pérez-Sáez MJ y cols. en 2013, quien encontró 42% en los primeros 12 meses. Es muy probable que influyan los niveles de PTH previos al trasplante y el tiempo de permanencia en el

DISCUSIÓN

La cantidad de trasplantes realizados en México en comparación con Estados Unidos y España, es mínima, pese a los esfuerzos realizados año con año.⁵ La hipercalcemia post-trasplante es un factor relacionado con disminución de la supervivencia del injerto renal a mediano plazo, genera calcificaciones intersticiales y

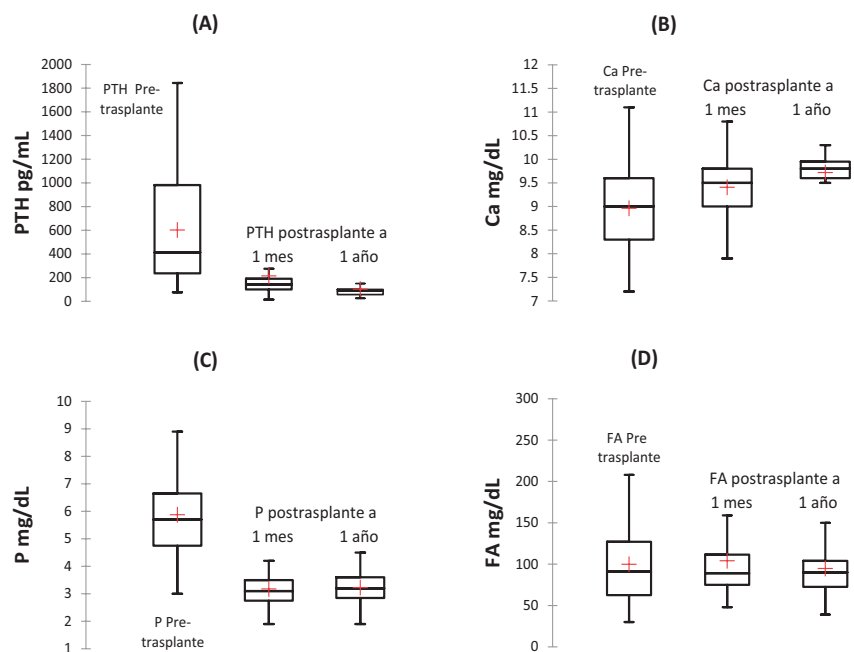


Figura 1. Comparación de los niveles séricos de PTH (A), Calcio (B), Fósforo (C) y FA (D), pre-trasplante, al mes y al año post-trasplante.

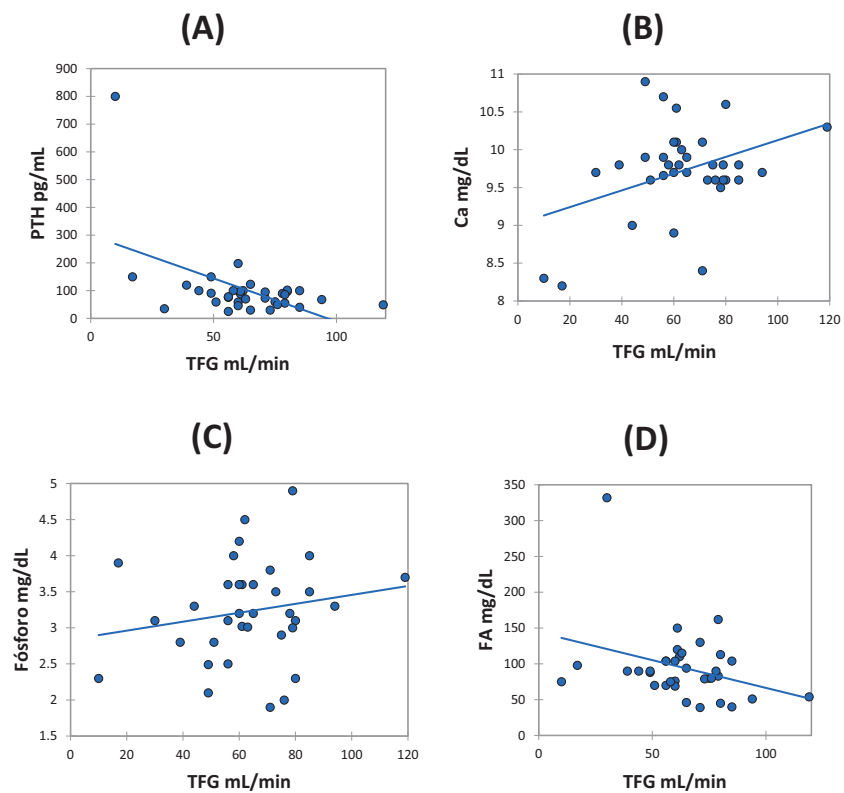


Figura 2. Correlación de la TFG (mL/min) con los niveles séricos de PTH (A), Ca (B), P (C), y FA (D) al año post-trasplante.

tratamiento sustitutivo, aunque también se ha descrito que un aumento de la reabsorción tubular de calcio en riñón funcionante, aumento de la absorción intestinal y el aumento de la resorción ósea, participan de manera activa en la hipercalcemia.¹⁰

La hipofosfatemia post-trasplante se debe principalmente a la hiperfosfatemia producida por HPPT después del trasplante renal y valores incrementados de FGF-23 al momento del trasplante. Los valores de FGF-23 basales pre-trasplante son predictores de hipofosfatemia post-trasplante renal precoz. La hipofosfatemia tiene efectos negativos sobre los osteoblastos y contribuye a desarrollar osteomalacia y desmineralización ósea progresiva, que en combinación con esteroides constituyen un factor de riesgo alto para fractura. El 20% de nuestros pacientes presentaron hipofosfatemia después de un año del trasplante a pesar de la mejora del filtrado glomerular, dato similar a lo reportado por el mismo autor en 10 a 15%, no así en el post trasplante inmediato hasta de 90%.¹³ En la ERC existe deficiencia de 1,25-dihidroxitamina-D, debido a la deficiencia de 1-alfa-hidroxilasa, encargada de la hidroxilación de 25-hidroxitamina-D a calcitriol^{8,9} lo cual es un estímulo para detonar hiperfosfatemia e HPPT y con ellos las alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento del hueso, calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos.¹⁰ El tratamiento con calcimiméticos puede frenar la eliminación de fósforo a nivel renal.⁶

La FA es un marcador útil del remodelado óseo, Torregrosa y cols. 2009, reportó que en general, salvo algunas circunstancias (como la hipercalcemia) la FA se mantiene en niveles normales,^{20,21} en nuestro estudio sus valores no se modificaron de manera significativa. Otro grupo de medicamentos relacionado con alteraciones óseo metabólicas, son los glucocorticoides, los cuales son la base del manejo inmunosupresor en el post trasplante, sin embargo, está demostrado que inhiben los factores de crecimiento producidos por osteoblastos (IGF-1, IGF-11 y TGF- β) conduciendo al deterioro de la formación ósea e inhibiendo la síntesis de osteocalcina y de citosinas, lo cual fomenta la reabsorción ósea *in vitro* e *in vivo*. En este estudio 100% de los pacientes tuvo prescrito prednisona, que, sumado a otras alteraciones del metabolismo óseo, se presupone pueden contribuir al desarrollo de fracturas;¹⁶ otros efectos descritos por el uso de esteroides son disminución de absorción intestinal de calcio e hipogonadismo. Aunque algunos estudios han demostrado que, tanto la ciclosporina A y tacrolimus inducen osteoporosis de alto remodelado, no se ha demostrado su asociación con el aumento del riesgo de fracturas. Estudios en animales de experimentación no han mostrado que la azatioprina, micofenolato mofetil o sirolimus tengan efectos negativos sobre el volumen óseo. Recientemente, se observó

in vitro que el sirolimus interfiere con la proliferación y diferenciación de los osteoblastos.⁸

El grado de función del injerto renal es factor determinante en el desarrollo de alteraciones del metabolismo mineral óseo. Según Marcén R y cols. 2009, el 70% tiene TFG < 60 mL/min y 54% se encuentra en estadio 3 (TFG entre 30 - 59 mL/min) de KDOQI;¹⁷ comparado con nuestra muestra, el 34% persistió a un año con TFG menor a 60 mL/min y el resto > 60 mL/min. La disminución en la masa nefronal se relaciona con retención de fósforo, déficit de vitamina D, aparición de acidosis metabólica, incremento del factor de crecimiento fibroblástico 23; y en estadios avanzados con hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la PTH.^{18,19} En esta muestra se observó hipofosfatemia, disminución de PTH y disminución de la severidad del hiperparatiroidismo secundario, al año de seguimiento.

Consideramos algunas limitantes en este estudio, la muestra fue pequeña, solo incluyó un centro hospitalario, no se determinaron niveles séricos de vitamina D, elemento esencial para conocer el metabolismo del hueso, que al sustituirse en su caso, puede tener un impacto positivo en el desarrollo de alteraciones óseas; y finalmente, no se cuantificó el tiempo de permanencia y tipo de modalidad de tratamiento sustitutivo previo al trasplante renal, como sugiere Weisinger JR., *et al.* 2006 quien ha relacionado estos factores con la persistencia de tales alteraciones.¹³ Por otra parte, las fortalezas potenciales fueron que este estudio los pacientes recibieron un injerto renal de donador vivo relacionado, no incluyó donadores cadavéricos, que el 100% de los pacientes tenían un régimen inmunosupresor similar, es decir bajo mismas condiciones terapéuticas. En futuros estudios se deberá incluir un seguimiento por al menos 5 años, en varios centros hospitalarios, en diferentes países, en donde se incluyan PTH, Ca, P y FA, además de niveles de Vitamina D, FGF-23, y niveles séricos de inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado persisten con algún grado de hiperparatiroidismo secundario al primer año, aunque con disminución de la severidad, a pesar de mantener una tasa de filtrado glomerular adecuada.

REFERENCIAS

1. Torregrosa Jose V. Alteraciones del metabolismo óseo mineral tras el trasplante renal. Nefrología Sup Ext. 2013; 4(1): 10-8.
2. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial and Mg channels in health and Ca disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 15-26.
3. Myles Wolf, Matthew R, Nelson K. A prospective cohort study

- of mineral metabolism after kidney transplant. *Transplantation Society*. 2016; 100: 183-93.
4. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004; 145: 1835-41.
 5. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 1863-70.
 6. Méndez Durán A. Comportamiento de la referencia a trasplante renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Mex de Trasplantes*. 2020; 9(2): 51-55.
 7. Stuart M, Vasily B, Mark D, Lynn P, Martinc K. Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients – A Review. *Am J Nephrol*. 2008; 28: 246-53.
 8. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein Mecker S, Kossida S. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone*. 2004; 35: 1144-56.
 9. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016; 100(1): 184-93.
 10. Jara A. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Rev Med Clin Condesa*. 2010; 21(4) 530-540.
 11. López Oliva MO, Del Castillo Caba D, Sánchez Plumed J. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología*. 2009; 29(Sup. 1): 31-37.
 12. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 551-8.
 13. Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 1300-13.
 14. Levi M. Posttransplant hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2001; 59: 2377-87.
 15. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1281-7.
 16. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2006; 70: S34-6.
 17. Epstein S, Shane E: Osteoporosis trasplante. Osteoporosis, Marcus R, Feldman D. Eds. Chapt 48, 947-957. Academic Press Inc 1996.
 18. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009; 87(9): 1340-6.
 19. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Martín de Francisco AL, Arias M. Bone metabolism according to chronic kidney disease stages in patients undergoing kidney transplantation: a 5-year database analysis. *Transplant Proc*. 2009; 41(6): 2403-5.
 20. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 526-9.
 21. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez DO, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27(4): 224-225.



Diagnóstico y manejo de la enfermedad renal diabética: revisión de la literatura.

Diagnosis and management of diabetic kidney disease: a review of the literature.

Fabián D. Arias-Rodríguez,* Sharon A. Duicela-Simbaña,** Roxana V. Ganchozo Solís,** Daniela C. Ordoñez-Cárdenas,** Grace T. Maza-Zambrano,** Inés G. Yacelga-Asitimbya,*** Samuel A. Quinde Salazar,* Melany L. Fernández Estrella,* María G. Castro de la Torre.**

*Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

**Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

***Universidad Politécnica del Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

**Universidad de las Américas. Quito, Ecuador.

RESUMEN

La nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes más temida y la principal causa de enfermedad renal terminal. La presentación clásica de la nefropatía diabética se caracteriza por hiperfiltración y albuminuria en las fases tempranas, seguidas luego por una disminución progresiva de la función renal. En general, la detección de microalbuminuria debe realizarse anualmente, comenzando 5 años después del diagnóstico en la diabetes tipo 1 y en el momento del diagnóstico, y posteriormente anualmente en la diabetes tipo 2. La terapia estándar es el control de la glucosa en sangre y la presión arterial mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina, con un objetivo de A1c < 7% y < 130/80 mmHg. La regresión de la albuminuria sigue siendo un objetivo terapéutico importante. Dada la carga sanitaria mundial que supone la enfermedad renal crónica, es extremadamente importante priorizar la prevención, el reconocimiento temprano, la derivación y el tratamiento agresivo en el ámbito de la atención primaria.

Palabras clave: enfermedad renal diabética, proteinuria, epidemiología, manejo.

ABSTRACT

Nephropathy in diabetes patients, known as diabetic nephropathy, is a significant long-term complication and is the leading cause of end-stage renal disease. At the onset of diabetic nephropathy there is typically hyperfiltration and albuminuria, followed by a gradual decline in kidney function. It is generally advised to screen annually for microalbuminuria, starting 5 years after the diagnosis of type 1 diabetes and at the time of diagnosis for type 2 diabetes, with subsequent yearly screenings. The standard approach includes controlling blood glucose and blood pressure by targeting the renin-angiotensin system, with a focus on achieving A1c levels below 7% and blood pressure below 130/80 mmHg. Significantly, reducing albuminuria is a crucial therapeutic goal. With the global impact of chronic kidney disease, it is critically important to stress the significance of preventing, early detection, referral, and proactive management in primary care settings.

Keywords: Diabetic kidney disease, proteinuria, epidemiology, management.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se encuentra entre las principales causas de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en el mundo occidental. Fue el diagnóstico más común para el inicio de la terapia de reemplazo renal en los Estados Unidos en 2018, representando el 47% de los casos. La enfermedad renal en pacientes con diabetes puede ser el resultado de complicaciones microvasculares de la diabetes, una enfermedad renal concomitante de otro origen o una combinación de ambas. En los pacientes con

diabetes tipo 1, la enfermedad microvascular secundaria a la diabetes es la etiología más común de la enfermedad renal crónica, mientras que un espectro de etiologías puede causar enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 2.^{1,2} El tratamiento de la enfermedad renal diabética (ERD) ha evolucionado en paralelo con nuestra creciente comprensión de los múltiples mecanismos fisiopatológicos interrelacionados que involucran vías hemodinámicas, metabólicas e inflamatorias. Estas vías y otras desempeñan un papel vital en el inicio y la progresión de la ERC. Desde su descubrimiento inicial, el bloqueo

del sistema renina-angiotensina ha seguido siendo una piedra angular del tratamiento de la ERD, dejando un gran componente de riesgo residual por abordar.² La llegada de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, seguidos de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos y, hasta cierto punto, los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1) ha marcado el comienzo de un cambio de paradigma rotundo que respalda un enfoque basado en pilares para maximizar el tratamiento para reducir los resultados. Este enfoque basado en pilares es similar al derivado del enfoque del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.³

MÉTODOS

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “*Diabetic kidney disease*”, “*epidemiology*”, “*proteinuria*”, “*risk factors*”, y “*Diabetic kidney disease - management*”. También buscamos estos términos combinados con epidemiología. Adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “*meta-analysis*”, “*randomized controlled trial*”, “*clinical trial*”, “*review*”, “*systematic review*” y se filtró por los trabajos publicados en los últimos 6 años. La búsqueda arrojó 522 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos. Luego de este proceso, se descartaron 470 trabajos y 52 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen. Finalmente, se descartaron 23 trabajos y 29 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. El análisis final se realizó en formato de conclusión de acuerdo a los subtemas: epidemiología y factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de enfermedad renal diabética.

DEFINICIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente y progresión disminución de la función renal, y el término infiere la presencia de un patrón típico de enfermedad glomerular.² En particular, la ERD no indica el fenotipo patológico específico del daño renal debido a la diabetes. Más bien, la designación de ERD se utiliza para aclarar que el fenotipo

patológico subyacente se desconoce en la mayoría de los casos. La probabilidad de que la glomerulopatía diabética sea la patología subyacente de la ENFERMEDAD renal crónica (ERC) varía ampliamente según las circunstancias clínicas. Es muy probable que la glomerulopatía diabética sea el fenotipo patológico de la enfermedad renal diabética en la diabetes tipo 1 de cinco o más años de duración con albuminuria, pero la frecuencia puede variar ampliamente en la diabetes tipo 2. Las guías KDIGO complementan la definición de ERC y categoría de albuminuria, de manera que no solo se identifica el estadio de la ERC, si no que se estratifica el riesgo cardiovascular renal.^{3,4} (**Cuadro 1**).

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad renal diabética es compleja y heterogénea con varias vías etiológicas superpuestas. La hiperglucemia produce productos finales de glicación avanzada y especies reactivas de oxígeno, activando la expresión de genes proinflamatorios y profibróticos. Además de la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad también desempeñan un papel en la patogénesis.⁴ En última instancia, las alteraciones en la hemodinámica glomerular, la inflamación y la fibrosis son mediadores primarios del daño del tejido renal, aunque la contribución relativa de estos mecanismos probablemente varía entre individuos y a lo largo de la historia natural de la enfermedad renal diabética.⁵ (**Figura 1**).

PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Convencionalmente, el estrés oxidativo es una condición de daño oxidativo a los tejidos debido a un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes. El estrés oxidativo es un producto común de muchas vías involucradas en la patogénesis de la enfermedad renal diabética, incluida la propia hiperglucemia. El aumento de ROS debido a la

Cuadro 1. Definiciones KDIGO de la categoría de albuminuria.

Medida	Categoría de albúmina urinaria		
	Normal o ligeramente aumentado (A1)	Aumento moderado (A2)	Aumento severo (A3)
Tasa de excreción de albúmina (mg/24 h)	< 30	30 - 300	> 300
Relación albúmina/creatinina (mg/g)	< 30	30 - 300	> 300
Relación albúmina/creatinina (mg/mmol)	< 3	3 - 30	> 30

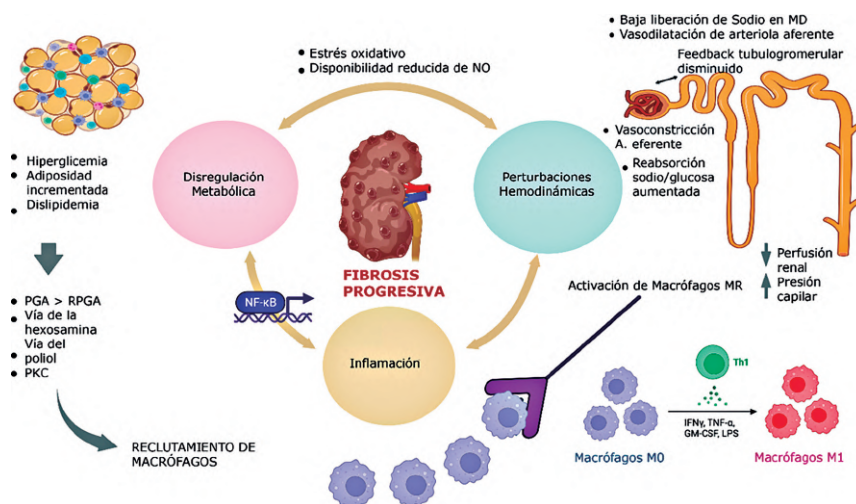


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la generación de enfermedad renal diabéticas. PGA: Productos de glicosilación avanzada, RPGA: Receptores de productos de glicosilación avanzada, MD: Mácula densa, NO: Óxido nítrico. Naaman, *et al.* 2023.

hiperglucemia es fundamental para la patogénesis de la ERD. Se cree que el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia aumenta los niveles de proteínas proinflamatorias al infiltrar macrófagos que secretan citoquinas inflamatorias que causan inflamación local y sistémica.⁵ Los mecanismos de daño inducido por el estrés oxidativo pueden ocurrir directa o indirectamente. El estrés oxidativo puede causar daño directo a los podocitos, las células mesangiales y las células endoteliales, lo que resulta en proteinuria y fibrosis tubulointersticial. Esto puede ocurrir porque el glomérulo es una parte de la nefrona que es más sensible a la lesión oxidativa que las otras partes de la nefrona. Se sabe que la hiperglucemia es responsable del daño del ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos y proteínas, y el grado de daño se ha asociado con tasas de producción de ROS inducidas por la hiperglucemia y, en consecuencia, estrés oxidativo.⁶

HEMODINAMIA GLOMERULAR

La diabetes activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y otros mediadores que provocan hiperfiltración glomerular. Esto se debe a una reducción desproporcionada de la resistencia arteriolar, un aumento de vasodilatadores y una deficiencia relativa de insulina, provocando desequilibrio en el tono de las arteriolas y eventualmente conduciendo a una respuesta esclerótica en la enfermedad renal diabética. La función tubular afecta la hemodinámica glomerular a través de la retroalimentación tubuloglomerular. En la DM, se observa una disminución del suministro de sodio, cloruro y solutos a la mácula densa debido al aumento en la reabsorción de glucosa, sodio y cloruro en el túbulo proximal. Esto resulta en una disminución del

tono arteriolar aferente, causando aumentos en el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la progresión de la enfermedad renal diabética. La inhibición de SGLT2 conduce inicialmente a una disminución en la eGFR, pero a largo plazo retrasa la progresión de la enfermedad, presumiblemente al restaurar la retroalimentación tubuloglomerular y reducir la hiperfiltración glomerular. Este efecto también se observa en personas con bajas tasas de eGFR, y con el tiempo se ralentiza la disminución de la eGFR, independientemente de la tasa inicial. En la DM, la hiperfiltración glomerular se agrava debido a la respuesta alterada de las arteriolas aferentes a las fluctuaciones de presión arterial. Estos cambios anómalos en los vasos sanguíneos provocan un aumento de la presión intraglomerular, lo que genera estrés físico en las paredes capilares y desencadena una respuesta profibrótica. Esta condición se asocia con un empeoramiento de la albuminuria, aunque es difícil demostrar un vínculo directo debido a la extensa duración del seguimiento requerida.^{6,7}

HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR

La hiperfiltración glomerular se define por una elevada tasa de filtración glomerular (TFG) debido a alteraciones hemodinámicas o daño glomerular. En DM tipo 1, la hiperfiltración puede afectar entre el 34 y el 67% de los pacientes con menos de 10 años de duración de la enfermedad, mientras que en diabetes tipo 2, la prevalencia varía entre el 6 y el 23%. La menor prevalencia en DM tipo 2 puede relacionarse con la edad avanzada y la glomeruloesclerosis asociada a la hipertensión y el envejecimiento renal.^{6,7}

FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR (IFTA)

A medida que la enfermedad renal diabética progresa, hay una marcada relación entre el nivel de fibrosis intersticial/atrofia tubular (IFTA) y la disminución de la TFGe. La hiperglucemia desencadena la producción incrementada de TGF-beta y PAI-1, debido a la desviación de la glucosa a través de la vía de la hexosamina. El daño a las células tubulares proximales por la angiotensina II y albuminuria promueve la transformación epitelial a mesenquimatosas y el exceso de depósito de colágeno y fibronectina debido a la conversión de pericitos en miofibroblastos y la infiltración de macrófagos.^{5,7}

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes es una causa principal de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal tanto en los Estados Unidos como a nivel mundial. Aunque la incidencia estandarizada de la enfermedad renal diabética ha disminuido, los años de vida ajustados por discapacidad y la mortalidad han aumentado. La carga económica y el impacto en la calidad de vida son significativos. A pesar del aumento en la prevalencia de la diabetes, la proporción de pacientes diabéticos con ERC se ha mantenido estable. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal diabética han cambiado con el tiempo, con una disminución en la prevalencia de la albuminuria persistente y un aumento en la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada.^{4,8} A pesar de la alta prevalencia de enfermedad renal en personas con diabetes, hay escasa concienciación sobre la enfermedad renal crónica (ERC) en los Estados Unidos. Un bajo porcentaje de pacientes con ERC en estadio 3 están conscientes de su diagnóstico, mientras que menos del 60 por ciento de los pacientes en general son conscientes de su condición. La prevalencia de la Insuficiencia Renal Terminal (IRT) se duplicó entre 2000 y 2019, principalmente impulsada por la diabetes, afectando a más de 307,000 personas en los Estados Unidos.⁹ De acuerdo a un estudio realizado por Cheng *et al*, 2021; se obtuvieron datos de 142 países, que cubren el 97,3% de la población mundial. El porcentaje global de prevalencia de pacientes con ERT con diabetes aumentó del 19,0% en 2000 al 29,7% en 2015 en todo el mundo, mientras que el porcentaje de incidencia de pacientes con ERT debido a diabetes aumentó del 22,1% al 31,3%. La incidencia anual global de ERT entre pacientes con diabetes aumentó de 375,8 a 1.016,0/millón de personas con diabetes durante 2000-2015. Las tasas promedio más altas se observaron en la Región del Pacífico Occidental.⁹

FACTORES DE RIESGO

Dada la heterogeneidad de la enfermedad y las distintas vías biológicas que intervienen en las diferentes etapas de la enfermedad, no sorprende que los estudios epidemiológicos no hayan identificado de manera consistente factores de riesgo para la enfermedad renal diabética. Sin embargo, está claro que existe una predisposición genética a la ERD, los factores de riesgo ambientales modificables y no modificables desempeñan un papel importante a través del daño tisular directo y la modificación indirecta o epigenética.^{8,9} **(Cuadro 2).**

- **Edad:** el aumento de la edad está directamente relacionado con la prevalencia de la enfermedad renal diabética con una disminución de la TFGe, que aumenta del 8 por ciento en la quinta década al 19 por ciento en la sexta década y al 35 por ciento en la séptima década de la vida. Esto puede deberse a la senescencia del riñón relacionada con la edad, que puede contribuir a la ERC de cualquier causa, y que puede explicar un aumento en la prevalencia de la enfermedad renal diabética normoalbuminúrica (en lugar de albuminúrica) a partir de la quinta década.^{9,10}
- **Etnicidad:** en comparación con las poblaciones blancas, las poblaciones afroamericanas, hispanas e indias americanas

Cuadro 2. Factores de riesgo para enfermedad renal diabética.

Factor de riesgo	Susceptibilidad	Iniciación	Progresión
Demográficos			
Edad avanzada	+		
Sexo (hombre)	+		
Raza / etnia (negros, indios americanos, hispanos)	+		+
Hereditarios			
Historia familiar de ERC	+		
Enfermedad renal genética		+	
Condiciones sistémicas			
Hiperglicemia	+	+	+
Obesidad	+	+	+
Hipertensión	+		+
Daño renal			
Enfermedad renal aguda		+	+
Toxinas		+	+
Consumo de cigarrillo	+		+
Factores dietéticos			
Alto consumo de proteínas	+		+

tienen tasas más altas de albuminuria, disminución de la TFGe y ERT. Históricamente, las tasas más altas de ERT se dieron entre los indios americanos; sin embargo, con las intervenciones de salud pública, las tasas han disminuido significativamente en esta población.^{8,9}

- **Género:** los hombres tienen más probabilidades de desarrollar ERC en la diabetes y tienen un riesgo significativamente mayor de progresión de ERC en etapa tardía a ERT (HR 1,37, IC 95% 1,17-1,62). Se han propuesto diferencias en la arquitectura genética, las hormonas sexuales, la composición corporal (p. ej., masa muscular) y los factores del estilo de vida (p. ej., tabaquismo, obesidad, actividad física y dieta) como posibles mediadores de diferentes riesgos de ERC en hombres y mujeres con diabetes.^{11,12}
- **Nivel socioeconómico bajo:** la disparidad en la enfermedad renal diabética entre las poblaciones desfavorecidas se explica en gran parte por los determinantes sociales de la salud. La albuminuria y la disminución de la TFGe (< 60 ml/min/1,72 m²) son más comunes entre personas con un nivel educativo más bajo, incluso después de controlar otros factores sociales, demográficos y clínicos.^{9,10}
- **Obesidad:** la obesidad visceral tiene una mayor asociación con la enfermedad renal diabética incidente y progresiva que la obesidad general, posiblemente debido al aumento de la producción de citocinas en los adipocitos. Por otro lado, la producción de adiponectina a partir de los adipocitos se reduce, lo que da como resultado una menor activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y, en última instancia, un aumento del estrés oxidativo y la lesión de los podocitos.¹²
- **Fumar:** puede provocar esclerosis nodular del riñón similar a la glomeruloesclerosis diabética, independientemente del estado de la diabetes. Además, fumar desencadena muchas de las mismas vías patógenas que están activas en la enfermedad renal diabética, como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación.¹¹
- **Hiperglucemia:** existe evidencia de que el control de la glucemia afecta el riesgo de ERD incidente y progresiva. Los estudios observacionales de DM tipo 1 y 2 han demostrado que los niveles más bajos de HbA1c se asocian con la reversión de la hiperfiltración, un aumento de la regresión de la albuminuria, reducciones en el empeoramiento de la albuminuria, una rápida disminución de la TFGe, y el desarrollo de la ERC en etapa 3.^{1,6,11}
- **Hipertensión:** de manera similar al efecto de la hiperglucemia, existe una relación lineal entre la presión arterial y el riesgo de resultados renales adversos. Se ha descubierto sistemáticamente que una presión arterial sistólica superior a 140 mmHg aumenta el riesgo de desarrollar albuminuria grave y ERC en estadio 3.¹²
- **Factores genéticos:** los factores ambientales pueden explicar algunas de las disparidades en la enfermedad renal diabética entre las poblaciones afroamericanas, his-

panas e indígenas americanas. Las variantes de ciertos genes relacionados con la fisiopatología del colágeno y la fibrosis renal (DDR1, COLEC11, BMP7) están asociadas con varios fenotipos de enfermedad renal diabética.^{10,11}

- **Lesión renal aguda:** la diabetes, especialmente si está acompañada de enfermedad renal diabética, es un factor de riesgo para varios tipos de lesión renal aguda. Por el contrario, la IRA se reconoce cada vez más como un factor de riesgo de ERC debido a procesos de reparación desadaptativos que se vuelven crónicos. En la enfermedad renal diabética, estas lesiones inducidas por IRA afectan a los podocitos y al endotelio del glomérulo e inducen la transformación de miofibroblastos de las células tubulares. Como resultado, la IRA puede acelerar tanto la glomerulopatía como la fibrosis tubulointersticial asociadas con la enfermedad renal diabética.^{1,12}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de ERD se basa en la medición de la TFGe y la albuminuria junto con las características clínicas, como la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía diabética. La relación albúmina-creatinina urinaria persistentemente alta ≥ 30 mg/g y/o una reducción sostenida de la TFGe por debajo de 60 ml/min por 1,73 m².¹

La historia natural de la ERD consta de 5 etapas, siendo la microalbuminuria el primer trastorno que se presenta en individuos que padecen esta complicación. A esto le sigue la macroalbuminuria y la disminución de la función renal. Sobre esta base, el cribado y el diagnóstico de la ERD siguen basándose en la evaluación de la albuminuria.^{13,14} La detección de ERD debe realizarse anualmente en pacientes con DM1 a partir de los 5 años después del diagnóstico y anualmente en todos los pacientes con DM2 a partir del momento del diagnóstico. En pacientes con albuminuria, la presencia de retinopatía diabética es fuertemente sugestiva de ERD. La prueba preferida para la albuminuria es una relación entre albúmina y creatinina en orina realizada en una muestra matutina.^{15,16} La TFGe se calcula a partir de la concentración de creatinina sérica, existiendo una diversidad de ecuaciones matemáticas al momento actual. La confirmación de albuminuria o eGFR baja requiere dos mediciones anormales con al menos 3 meses de diferencia. En presencia de características atípicas de la ERD, se deben considerar otras causas de enfermedad renal. Las características atípicas incluyen la aparición repentina de una TFGe baja o una TFGe que disminuye rápidamente, aumento abrupto de albuminuria o desarrollo de síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión refractaria, signos o síntomas de otra enfermedad sistémica y disminución $> 30\%$ de la TFGe dentro de 2 a 3

meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, es importante evaluar las características que pueden indicar formas alternativas de enfermedad renal y proceder a la biopsia renal cuando existe incertidumbre diagnóstica.^{15,16} (Figura 2).

TRATAMIENTO

El enfoque general para todas las personas con diabetes también es apropiado para las personas con enfermedad renal diabética (ERD), aunque existen algunas consideraciones específicas.¹⁶

MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA

Las intervenciones no farmacológicas son un componente esencial de cualquier estrategia para mejorar los resultados en pacientes con ERC y deben incluir pérdida de peso, aumento de la actividad física, reducción de la ingesta de sodio en la dieta y dejar de fumar. Desafortunadamente, estos objetivos son notoriamente difíciles de alcanzar; es esencial animar a los pacientes a participar activamente en su propio tratamiento y recibir apoyo para lograr los objetivos de tratamiento mutuamente acordados.^{16,17}

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Se recomienda reducir la presión arterial en pacientes con ERD a niveles inferiores a 130/80 mmHg. En general, este nivel de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) reduce la mortalidad y previene la morbilidad cardiovascular. Además, la reducción intensiva de la presión arterial ralentiza la progresión de la ERC entre aquellos con albuminuria gravemente aumentada (excreción de albúmina en orina medida o estimada ≥ 300 mg/día). El tratamiento antihipertensivo inicial en pacientes con ERC generalmente consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) titulados hasta las dosis máximas toleradas, pero no ambos simultáneamente.^{17,18} La mayoría de las personas con ERD requieren terapia antihipertensiva combinada. En tales casos, a menudo se prefiere la combinación de un inhibidor de la ECA o un BRA más un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico.¹⁶

CONTROL GLICÉMICO

La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda adaptar los objetivos de glucemia a las características individuales de cada paciente, considerando su edad, enfermedades coexistentes y expectativa de vida. Para pacientes con diabetes de corta duración, edad temprana, sin complicaciones y buena esperanza de vida, se pueden establecer metas más estrictas, como mantener la HbA1c por debajo del 6,5%. En cambio, para pacientes con diabetes de larga duración, edad avanzada, complicaciones vasculares y expectativa de vida limitada, se sugiere un enfoque menos estricto con un objetivo de HbA1c por debajo del 8%.¹⁷ Por otra parte, tanto las directrices de la Fundación Nacional del Riñón - Iniciativa de Calidad en Resultados de Enfermedades Renales como las recomendaciones de KDIGO a nivel mundial abogan por un objetivo de alrededor del 7,0% de HbA1c como medida preventiva para retrasar la progresión de complicaciones microvasculares de la diabetes. No obstante, para pacientes con riesgo de hipoglucemia, como aquellos con diabetes y enfermedad renal crónica, no se debe buscar alcanzar un objetivo de HbA1c inferior al 7,0%.¹⁸

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Existe un debate en curso sobre si la terapia hipolipemiente tiene un beneficio directo para retardar la progresión de la ERD. En la ERC, se ha sugerido que la hiperlipidemia puede contribuir a la glomeruloesclerosis, y aunque algunos estudios han sugerido que la reducción de lípidos puede ayudar a preservar la TFGe o reducir la albuminuria,

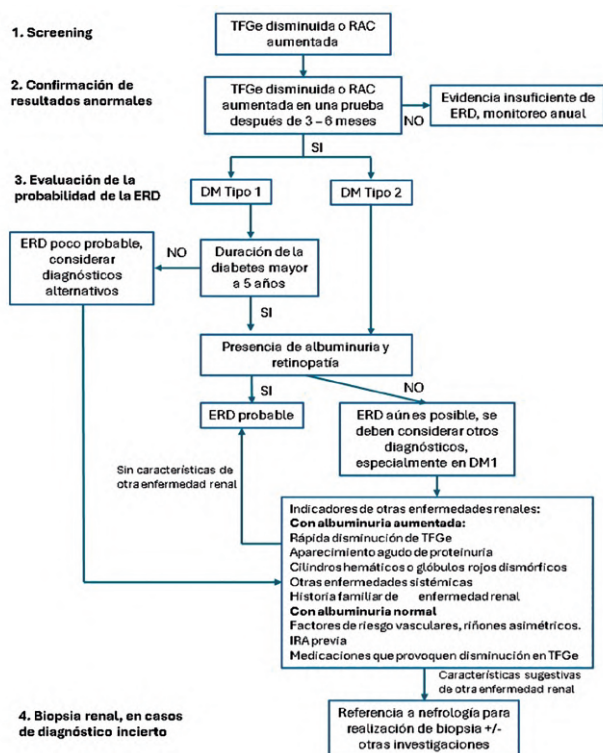


Figura 2. Flujograma diagnóstico en la enfermedad renal diabética (ERD).

esto no se ha demostrado de manera concluyente.¹⁹ En realidad, el punto puede ser un poco académico ya que los pacientes deben recibir terapia hipolipemiente para reducir el riesgo cardiovascular, y es un componente de la terapia combinada que ha demostrado mejorar los resultados en el ensayo Steno-2 donde se mostró cómo una intervención combinada en DM2 dio lugar a una serie de beneficios, incluyendo una mejor supervivencia, reducción de eventos cardiovasculares y desaceleración de la progresión de la ERD. El estudio aleatorizó a 160 personas con DM2 y albuminuria moderada (A2) al tratamiento estándar o a una implementación gradual de modificación de conducta y manejo farmacológico de hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia y microalbuminuria donde con este último se observaron tasas significativamente más bajas de progresión a nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica (OR para el desarrollo de albuminuria grave (A3) 0,27; IC 95 %: 0,1-0,75), al igual que mayores reducciones en las tasas de excreción de albúmina y eventos cardiovasculares.^{20,21}

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

El ensayo con captopril fue el primer estudio que estableció de forma concluyente el valor de la inhibición de la ECA para retrasar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes con diabetes de tipo 1, en los que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA) consiguió un descenso más lento del aclaramiento de creatinina (11% frente a 17% con placebo) y una sorprendente reducción del riesgo del 50% en las variables de valoración renales combinadas (diálisis, trasplante o muerte), independientemente de la presión arterial, que se controlaba con agentes distintos del fármaco experimental. Esto dio lugar a otros dos ensayos emblemáticos realizados en pacientes con diabetes tipo 1, *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) e *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), antes de que los bloqueantes del SRA se integraran formalmente en el tratamiento estándar. La modesta mejoría en el descenso de la TFGe hasta 4 ml/min/año en estos ensayos implicaba un elevado riesgo residual de progresión de la ERC; de ahí que se desarrollaran otros tratamientos dirigidos. Entre ellos se encontraban el bloqueo dual IECA/ARB (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study* [VA NEPHRON D]), la inhibición de la renina (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* [ALTITUDE]), la inhibición de la PKC- β , el antagonismo de la endotelina y la inhibición de la producción del factor

de crecimiento tumoral- β , entre otros, cuyos resultados fueron decepcionantes en cuanto a la atenuación de la progresión de la ERC.^{21,22}

ISGLT2

La introducción de los inhibidores de SGLT2 en enero de 2014 revolucionó el tratamiento de la enfermedad renal crónica, mostrando beneficios cardio-renales. Estos beneficios se observaron en ensayos clínicos, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo, cuando se combinaron con un bloqueo optimizado de RAS. El estudio CREDENCE demostró los beneficios de la canagliflozina en la reducción del riesgo de alcanzar el criterio de valoración principal y la progresión de la ESKD. Del mismo modo, el ensayo DAPA-CKD encontró que la dapagliflozina reduce el riesgo de eventos adversos renales y cardiovasculares. En el estudio realizado por el Grupo EMPA-KIDNEY en el año 2022, donde se aleatorizó a un total de 6.609 pacientes. Durante una mediana de 2,0 años de seguimiento, se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3304 pacientes (13,1%) del grupo de empagliflozina y en 558 de 3305 pacientes (16,9%) del grupo de placebo (OR, 0,72; [IC] del 95%, 0,64 a 0,82; $p < 0,001$). La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (OR 0,86; IC del 95%, 0,78 a 0,95; $p = 0,003$), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (que se produjeron en el 4,0% en el grupo de empagliflozina y en el 4,6% en el grupo placebo) o muerte por cualquier causa (en el 4,5% y el 5,1%, respectivamente).^{21,23}

Para poner esto en perspectiva, cuando todos los datos sobre inhibidores de SGLT2 se evalúan junto con el uso de IECA/ARAI, las disminuciones observadas en la función renal disminuyen en casi un 30 a 40% por encima de las del uso de IECA/ARAI solos. Por lo tanto, los inhibidores de SGLT2 sirven como un segundo pilar sólido para frenar la progresión de la ERD.²⁴

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES – NO ESTEROIDALES (ARM - NS)

Desde un punto de vista mecánico, el bloqueo de la acción de la angiotensina II debería reducir la secreción de aldosterona, pero a largo plazo se produce un “escape de aldosterona”, donde la acumulación de renina contraataca la inhibición de la aldosterona a través de vías alternativas. En un estudio, se observó un aumento en los niveles de aldosterona en el 40% de los pacientes después de 40 semanas de tratamiento con un IECA.

La peligrosa secuela de la activación de los receptores mineralocorticoides por la aldosterona desvió la atención hacia el desarrollo de terapias posteriores al objetivo del SRAA, que en última instancia abordan los procesos inflamatorios y profibróticos resultantes que contribuyen a la progresión de ERD e insuficiencia cardíaca. El uso de ARM, como la espironolactona y la eplerenona, ha mostrado beneficios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero su uso en la enfermedad renal ha sido limitado debido a preocupaciones sobre la hiperpotasemia y la disminución de la función renal. La reducción sostenida de al menos el 30% en la UACR se asocia con un retraso en la progresión de la enfermedad renal y una disminución de la mortalidad según los datos de los ensayos de resultados. Sin embargo, el uso de bloqueo del SRAA dual con ARM está asociado con un mayor riesgo de hiperpotasemia en pacientes en diálisis, por lo que su uso ha estado contraindicado en la enfermedad renal avanzada.²⁵ Finerenona, apararenona, esaxerenona y ocedurenona pertenecen a una nueva clase de ARM-NS con propiedades farmacológicas diferentes de los agentes esteroides. Mientras Finerenona está aprobado para reducir el riesgo cardiorrenal, los otros solo controlan la presión arterial, sin respaldo para su uso en la ERD. Estudios preclínicos demuestran que finerenona tiene resultados antiinflamatorios y antifibróticos superiores a los esteroides. A diferencia de los ARM con esteroides, los ARM-NS tienen una distribución tisular equilibrada entre el corazón y el riñón. Finerenona se evaluó en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a más de 13 000 participantes con DM2 optimizados con bloqueo del SRAA. Los ensayos compartieron el mismo protocolo, pero con criterios de inclusión diferentes, permitiendo un análisis combinado en el programa de ensayos FIDELITY.^{21,25}

La investigación FIDELIO-DKD demostró que la finerenona redujo significativamente el riesgo de resultados renales adversos y el punto final CV en pacientes con enfermedad renal diabética. De manera similar ocurrió en el estudio FIGARO-DKD, donde mostró beneficios significativos en la reducción de eventos cardiovasculares principalmente asociados con menor incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El análisis agrupado de pacientes de FIDELITY también reveló reducciones significativas en eventos renales y cardiovasculares, lo que resalta el potencial de la finerenona en el tratamiento de pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.²³ En el estudio realizado por Bakris *et al*, se produjo falla renal en 504 de 2833 pacientes (17,8%) en el grupo de finerenona y 600 de 2841 pacientes (21,1%) en el grupo de placebo (OR 0,82; confianza del 95%). [IC], 0,73 a 0,93; P = 0,001), por lo que se concluye que en pacientes con ERC y

diabetes tipo 2, el tratamiento con finerenona resultó en menores riesgos de progresión de la ERC y eventos cardiovasculares que el placebo.²⁶

POSIBLE ADICIÓN DE AGONISTAS DE RECEPTORES GLP-1

Los AR GLP-1 son recomendados para pacientes con ERD que no logran control glucémico óptimo con metformina e inhibidores de SGLT2. Estudios han demostrado reducción significativa de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y posibles beneficios para retrasar la progresión de la ERD.²⁷ El ensayo AMPLITUDE-O evaluó la eficacia de la efpeglenatida en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Se observó una reducción del 32% en el riesgo de resultados renales adversos con efpeglenatida. También se estratificó a los participantes según el uso de inhibidores de SGLT2 para garantizar equilibrio en los grupos.^{21,27}

Es relevante notar la importante y sostenida pérdida de peso, que puede alcanzar hasta un 20 % con algunos AR GLP-1 (113). La obesidad abdominal está asociada de manera independiente con la albuminuria, aún en casos de normoglucemia y normotensión. Esta condición afecta a pacientes con glomerulopatía relacionada con la obesidad, quienes, a pesar de pruebas de detección convencionales que los clasifican como metabólicamente sanos, siguen teniendo riesgo de enfermedad renal terminal, lo cual es resultado del entorno inflamatorio causado por el exceso de grasas. FLOW es un estudio en curso que compara la eficacia de la semaglutida con el placebo en personas con DM2 y ERC, es el primer ensayo diseñado para evaluar beneficios renales semaglutida. Las propiedades renoprotectoras de los agonistas del receptor de GLP-1 revisadas aquí se basan en análisis post hoc de importantes CVOT (Cardiovascular outcomes trials), que han proporcionado evidencia convincente.²⁷ (**Figura 3**).

CONCLUSIONES

La enfermedad renal diabética involucra procesos hemodinámicos, inflamatorios y metabólicos que convergen en la vía fibrótica y persisten a pesar de la normalización de la glucemia. Aunque se han desarrollado tratamientos, aún no existen terapias efectivas para prevenir la progresión de la ERD. La combinación de medicamentos como los RA GLP-1 junto con bloqueadores del SRAA e inhibidores de SGLT2 muestran promesa, pero el manejo de la ERD es desafiante debido a la dificultad en el diagnóstico temprano debido a la falta de indicadores específicos y sensibles. La investigación futura es crucial para ampliar nuestra comprensión de la nefropatía diabética y elaborar estrategias de tratamiento efectivas.

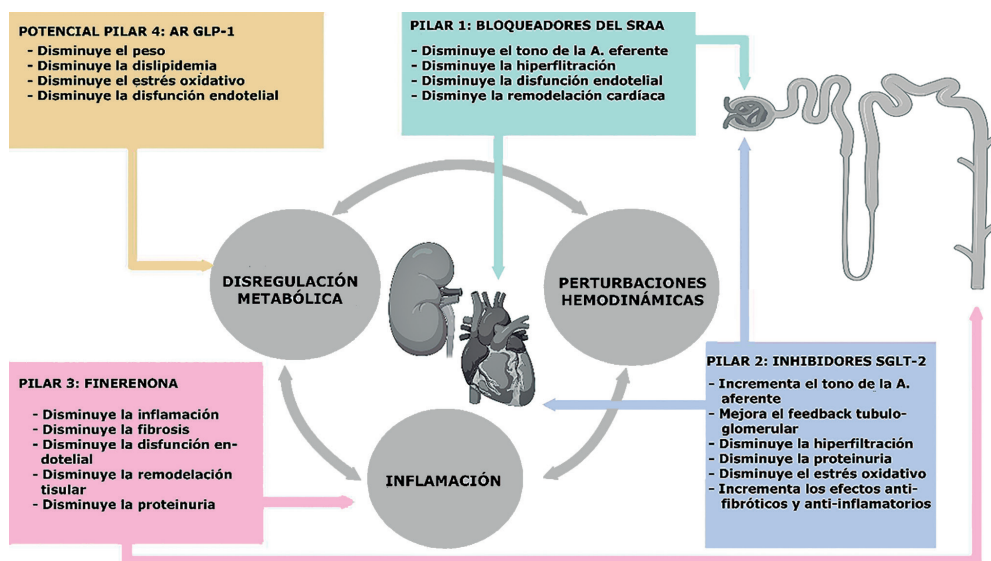


Figura 3. Mecanismos renoprotectores de las diferentes clases terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron financiamiento

AGRADECIMIENTOS

Los autores reflejan el esfuerzo y el aporte que las personas aportaron al desarrollo del presente artículo científico

REFERENCIAS

- Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2021;10(5):R151-R159.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020; 2067: 3-7.
- Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020; 47(4): 645-659.
- Hojis R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients. *Nephron* 2016; 133:159.
- McGrath K, Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019; 99(12): 751-759.
- Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(8): 662-675.
- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013; 97(1): 1-18.
- Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care.* 2021; 44(1): 89-97.
- Li H, Lu W, Wang A, Jiang H, Lyu J. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(3): 346-356.
- Fabre L, Rangel ÉB. Age-related markers and predictors of diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes patients: a retrospective cohort study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024; 15: 20420188241242947. doi:10.1177/20420188241242947.
- Zhang F, Han Y, Zheng G, Li W. Gender Differences in the Incidence of Nephropathy and Changes in Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024; 17: 943-957.
- Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. 2023 Jul 24. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30480939.
- Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med Clin North Am.* 2023; 107(4): 689-705.
- Kitada M, Koya D. [Diagnosis and management of diabetic nephropathy]. *Nihon Rinsho.* 2015 Dec; 73(12): 2037-43. Japanese.
- Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
- Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(Suppl 1): 3-15.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102(5S): S1-S127.
- Blazek O, Bakris GL. Slowing the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Cells.* 2023; 12(15): 1975.
- Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of

- Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Jan; 45(1): 11-26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217.
21. Sindhu D, Sharma GS, Kumbala D. Management of diabetic kidney disease: where do we stand?: A narrative review. *Medicine.* 2023;102(13): e33366. doi: 10.1097/MD.00000000000033366.
 22. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care.* 2023; 46(9): 1574-1586.
 23. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(2): 117-127.
 24. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, *et al.* Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2021; 372: m4573.
 25. Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 Suppl 1: 69-76.
 26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219-2229.
 27. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al.* FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(6): 474-484.



Falla renal aguda mortal secundaria a disección aórtica catastrófica: Reporte de un caso.

Fatal acute renal failure secondary to catastrophic aortic dissection. case report.

Bernabé Heredia-Rodríguez,* Sergio Estrada-Gómez,** Bernabé Heredia-Torres,***
Eduardo Fernández-Corona,† Miguel Vargas-Botello,†† Horacio Gómez-Torres,†††

* Médico Internista. Hospital El Ángel y Hospital Fray Juan de San Miguel. Uruapan, Michoacán. México.

** Cardiólogo Intervencionista. Departamento de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Fray Juan de San Miguel. Uruapan Michoacán.

*** Médico Residente R3 de Medicina Interna. Hospital Regional 1°. Octubre. ISSSTE. Ciudad de México. México.

† Médico Internista adscrito al Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

†† Medicina Privada Uruapan Michoacán. México.

††† Médico Radiólogo. Unidad de Diagnóstico Digital. Uruapan, Michoacán. México.

RESUMEN

La disección aórtica representa una afección relativamente poco común, aunque potencialmente mortal, la cual es debida a un desgarramiento en la capa íntima de la arteria aorta o sangrado dentro de su pared, lo que da como resultado una separación de sus capas. Se han identificado varios factores de riesgo, ocurren de manera similar a los observados en otras enfermedades cardiovasculares, como la edad, hipertensión arterial, dislipidemia y trastornos genéticos del tejido conectivo. Es muy importante que el clínico pueda realizar un diagnóstico oportuno e implementar un tratamiento adecuado. El tipo de tratamiento depende de la extensión y localización de la disección. La reparación quirúrgica abierta suele ser la más usada cuando están involucradas la aorta ascendente y el arco aórtico; por otro lado, la intervención endovascular está recomendada en disecciones de la aorta descendente, la cual suele ser más compleja. En este trabajo se presenta el caso de una disección aórtica que desarrolló lesión renal aguda y por su complejidad generó un desenlace fatal. Se revisa la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y el tratamiento reportados en la literatura.

Palabras clave: Disección aórtica; Diagnóstico; Manejo; Endovascular.

ABSTRACT

Aortic dissection represents a relatively rare but potentially life-threatening condition, which is due to a tear in the intimal layer of the aorta artery or bleeding into its wall; which results in a separation of its layers. Several risk factors have been identified, they occur in a similar way to those observed in other cardiovascular disease such as age, arterial hypertension, dyslipidemia and genetic disorders of connective tissue. Is very important that the clinical physician can make a timely diagnosis and implement appropriate treatment. The type of treatment depends on the extent and location of the dissection. Open surgical repair is usually the most used when the ascending aorta and the aortic arch are involved; on the other hand, endovascular intervention is recommended in dissections of the descending aortic, which is usually more complex. In this work we present the case of an aortic dissection that developed acute kidney injury and due to its complexity generated a fatal outcome. The epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and treatment reported in the literature are review.

Keywords: aortic dissection; diagnosis, management, endovascular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 61 años de edad, viuda, comerciante, con nivel escolar primaria completa, residente de Apatzingán, Michoacán, de nivel socioeconómico bajo. Madre murió a los 88 años y padre a los 86 años, por senilidad. Tiene 2 hermanas mayores sin hipertensión arterial, sin diabetes.

Antecedentes personales: con hipertensión arterial de 6 años de diagnóstico (tratada con losartán 50 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg cada 12 horas) y diabetes tipo 2 de 5 años (tratada con metformina 500 mg dos veces al día), aparentemente con buen control. Colecistectomía laparoscópica por litiasis hace 4 años. Historia de enfermedad por reflujo gastroesofágico de 4 años de evolución en tratamiento irregular con pantoprazol 40 mg cada 24 horas. No dislipidé-

mica, no obesa. Gesta 5, paragesta 5, abortos 0, cesáreas 0. No ingesta de hormonales como método de planificación familiar. Última menstruación a los 48 años. Sus estudios de papanicolaou cada 8 meses sin alteraciones. Camina diariamente unos 6 kilómetros. No tabaquismo, no etilismo. Solo un compañero sexual. Recibió 3 dosis de vacuna COVID-19 sin haber sufrido la infección.

PADECIMIENTO ACTUAL

Inicio súbito el 22 de julio de 2023, ambulando en ciudad de México al realizar labores propias de su trabajo. Valorada por Médico Residente de Medicina Interna a las 20:00 horas por cuadro clínico de 2 horas de evolución, caracterizado por dolor retroesternal y epigástrico opresivo, intenso, progresivo, atribuido a su enfermedad por reflujo posterior a ingesta de alimentos, irradiado a la región lumbar bilateral predominante derecha, tensión arterial de 160/95 mmHg (a pesar de haber tomado su medicación antihipertensiva), frecuencia cardíaca de 108 latidos por minuto, pulsos periféricos de muy baja celeridad, vómito de contenido alimentario en 2 ocasiones, dolor abdominal cólico, disnea, palpitations y cefalea global pulsátil. Ante este cuadro clínico potencialmente grave, se refirió de manera urgente a un hospital público de tercer nivel. La familia decidió su traslado a un hospital cercano a su lugar de origen, viajando por carretera a la ciudad de Uruapan Michoacán, México (6 horas), en el trayecto manifestó dolor precordial irradiado a miembro torácico izquierdo, náusea persistente, diaforesis leve y deterioro general.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ingresa a las 8 am, mujer de complejión media, consciente, con lenguaje coherente, en muy malas condiciones generales, facies de dolor, quejumbrosa, pálida, con diaforesis leve, pre síncope en ese momento y con dolor retroesternal “desgarrador”, EVA (Escala Visual Análoga) 10, irradiado a la pelvis. Peso 68 kg, talla 1.59 m, presión arterial 95/65 mm Hg, saturación periférica de oxígeno 88%, temperatura axilar 35.8°C, con deshidratación severa, pulsos carotídeos de baja celeridad asincrónicos, sin soplos, frecuencia cardíaca 108 latidos por minuto, arrítmica por fibrilación auricular, de tono alto, disminución del murmullo vesicular en forma generalizada, abdomen doloroso a la palpación media en cuadrantes superiores y especialmente en área periumbilical, no evidencia de masas ni visceromegalias, ruidos intestinales disminuidos de intensidad y frecuencia. Pulsos femorales y periféricos de baja celeridad y notablemente asincrónicos. Signo de Godet negativo, sin datos de enfermedad arterial periférica. Neurológicamente integra, sin datos de focalización.

Estudios de laboratorio: hemoglobina 12.5 gr/dL, hematocrito 44%, leucocitos 14,500 mm³, neutrófilos 65%, bandas 4%, plaquetas 183,000 mm³, glucosa 108 mg/dL, urea 35 mg/dL, creatinina 1.1 mg/dL, nitrógeno ureico 18 mg/dL, ácido úrico 6.4 mg/dL, colesterol 196 mg/dL, triglicéridos 201 mg/dL, hemoglobina glucosilada 7.6%. Perfil coronario normal.

Electrocardiograma de reposo, mostró ritmo de fibrilación auricular con frecuencia ventricular de 110 por minuto, bajo voltaje e imagen de isquemia subepicárdica anterolateral de V4 a V6.

Telerradiografía posteroanterior de tórax: mostró abombamiento importante del botón aórtico. (*Figura 1*). El aortograma mostró gran dilatación de la arteria, que motivó a continuar el estudio y descartar disección aórtica. El señalamiento realizado en la figura, identifica la arteria coronaria derecha. (*Figura 2*).

EVOLUCIÓN

Ante la intensidad extrema y persistencia del dolor “desgarrador” irradiado a cara anterior de brazo, antebrazo izquierdo y región pélvica se inició infusión endovenosa de analgésicos basados en ketorolaco, tramadol y 80 mg de esomeprazol en infusión endovenosa. Presentó borrasca adrenérgica, deterioro clínico con hipotensión arterial de 90/60 mmHg, a pesar de suministro de líquidos cristaloides y desaturación a 80%. Se decidió realizar cateterismo cardíaco. Tras varios intentos con múltiples catéteres no se logró visualizar el origen de las arterias coronarias. Se realizó aortografía evidenciando DA grave desde la raíz, con los siguientes diámetros: raíz 36 mm, aorta ascendente 46.3 mm y arco aórtico 38.1 mm. Medio de contraste utilizado 85 ml, Ultravist. Heparina convencional 3,000 unidades y nitroglicerina 80 mcg. No se presentaron complicaciones durante el procedimiento. La paciente fue trasladada a sala de cuidados intermedios, continuó manejo con líquidos cristaloides por requerimientos para evitar lesión renal tanto por la propia patología sistémica esperada potencialmente mortal, como por el uso de medio de contraste. Continuó manejo analgésico con tramadol 300 mg en infusión para 24 horas, gastroprotección con esomeprazol 40 mg cada 12 horas, enoxaparina 40 mg subcutáneos cada 12 horas e insulina rápida por requerimientos. De manera continua tuvo monitoreo electrocardiográfico.

Se valoró la posibilidad de traslado urgente a ciudad de México, sin embargo, por razones de gravedad y económicas no fue posible. Permaneció 24 horas en un hospital general del sector salud en la localidad Uruapan Michoacán y fue trasladada a un Centro Médico de tercer nivel de la Secretaría de Salud en la ciudad de Guadalajara Jalisco donde estuvo hospitalizada alrededor de 48 ho-



Figura 1. Telerradiografía de tórax.

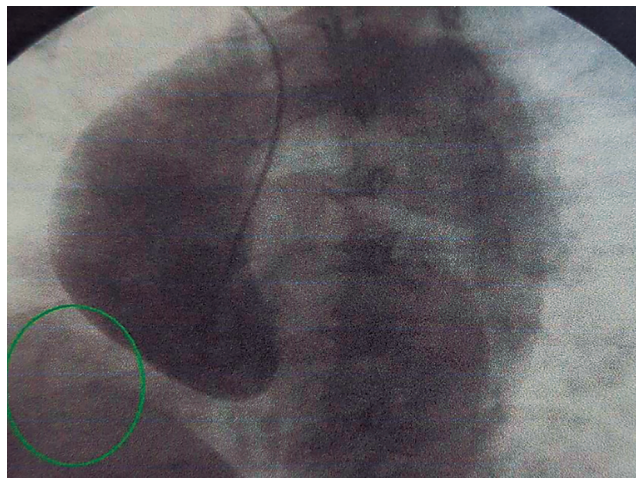


Figura 2. Aortograma.

ras, en donde desarrollo anuria, hipotensión, bradicardia, deterioro neurológico progresivo hasta la inconciencia. Fue dada de alta por máximo beneficio y regresó al hospital general. A su reingreso a la sala de urgencias con Glasgow de O: 2. V: 1, M: 3. Presión arterial 90/50 mm Hg, frecuencia cardiaca 76 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 24 x minuto, oximetría 85%, temperatura axilar 35.6 °C, anúrica, con deshidratación severa, pupilas anisocóricas, midriasis derecha de 6 mm y arreflécticas, papiledema bilateral, hemiplejía fasciocorporal izquierda y Babinski bilateral inagotable.

Química sanguínea: mostró glucosa: 396 mg/dL, urea: 228 mg/dL, creatinina: 14.9 mg/dL, nitrógeno ureico: 328.9 mg/dL, K 8.5 mEq/L.

DISCUSION

El compromiso de arterias renales con insuficiencia renal grave e irreversible en pacientes con disección aórtica es raro (5-7% de los casos), presenta mortalidad incrementada y suele asociarse a cifras tensionales muy altas.¹ La disección aórtica (DA) es parte del espectro de síndromes aórticos agudos, incluyen la úlcera aórtica penetrante y el hematoma intramural, siendo la DA aguda (DAA) la patología más catastrófica y mortal,² por lo que requiere un diagnóstico temprano bien documentado y tratamiento adecuado. La prevalencia de DAA en Norteamérica es de 4.4 casos por cada 100 000 personas/año;³ en Suecia 7.2 casos por cada 100 mil habitantes.⁴ Sin embargo la verdadera incidencia está subestimada en los reportes poblacionales y la mortalidad aumenta entre el 50-70% cuando aparece isquemia renal y en 87%

cuando hay compromiso mesentérico;⁵ desgraciadamente un gran porcentaje de los pacientes muere sin causa conocida antes de llegar al hospital. La DAA constituye una emergencia cardiovascular, la mortalidad operatoria es hasta del 30% y alrededor del 80% en pacientes sin intervención quirúrgica; lo cual es debido a la complejidad del padecimiento; por lo que existe la necesidad de contar con un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de la aorta y la disección aguda.⁶ La DA se produce por un desgarró en la íntima de la aorta que permite el flujo de sangre a través de sus capas pudiendo afectar de manera anterógrada y retrógrada, con el consecuente compromiso de los vasos secundarios. En su génesis multifactorial incluye determinadamente la disminución de la resistencia de la pared arterial, por lo que la incidencia se relacionará con la prevalencia de factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, edad) y específicamente alteraciones en la pared aórtica. El diagnóstico precoz depende de un alto grado de pericia del clínico asociado a exámenes de alto nivel para establecer un diagnóstico certero.⁷ Los pacientes con DAA típicamente se encuentran entre la sexta y séptima década de la vida. En el registro IRAD (*International Registry of Acute Aortic Dissection*) la edad promedio fue de 63.1 años, menores los pacientes con afección tipo A vs tipo B (61.2 vs 66.3, respectivamente).⁸ La hipertensión arterial se considera un factor de riesgo típico y se observa en cerca del 70% de los pacientes; otros factores son aterosclerosis, diagnóstico previo de aneurisma y la historia previa de disección aórtica, los cuales se observaron en 31.0%, 16.1% y 6.4%, respectivamente. El antecedente de síndrome de Marfán se observó en el 4.9% de los pacientes, siendo mayor en la

DAA tipo con 6.7%) que en el tipo B, 1.8%.⁹ Dos sistemas de clasificación de la DAA se usan de manera común, son la clasificación de DeBakey y la de Stanford.¹⁰ (**Cuadros 1 y 2**). Con ello se dictamina el manejo médico inicial para controlar dolor, presión arterial y frecuencia cardíaca, con el fin de frenar la progresión de la disección, mientras el paciente es trasladado a un centro médico de tercer nivel y ser sometido a una intervención quirúrgica abierta o endovascular de manera definitiva. La principal manifestación clínica es el dolor torácico intenso, referido como “dolor desgarrador” que incrementa a medida que avanza la disección. En Norteamérica cada año entre 5 y 10 millones de pacientes consultan a los servicios de urgencias por dolor torácico. Desde el punto de vista clínico, menos de la mitad de los pacientes tiene una sospecha inicial correcta de DAA (tan bajo como el 15%) y hasta el 39% tienen una demora diagnóstica de 24 horas o superior,¹¹ puesto que los hallazgos “clásicos” de DA se observan en menos del 50% de los pacientes. Se debe sospechar DAA en presencia de dolor torácico, dorsal o abdominal en asociación con síncope y síntomas sugestivos de compromiso de perfusión, tales como ausencia de pulsos distales, déficit neurológico, infarto agudo de miocardio (IAM), o isquemia mesentérica.¹² La extensión anatómica de la DAA impacta de manera muy importante el pronóstico y manejo de la condición y se clasifica por el segmento de la aorta comprometido.

Cuadro 1. Clasificación de DeBakey

Tipo I	El desgarro intimal se origina en la aorta ascendente y se extiende de manera anterógrada con compromiso al menos del arco aórtico y típicamente de la aorta torácica descendente.
Tipo II	El desgarro intimal se origina en la aorta ascendente y se confina a este segmento (sin extensión al arco aórtico o la aorta torácica descendente).
Tipo III - A	se localiza solo en aorta torácica descendente
Tipo III - B	se extiende desde la aorta torácica descendente a la aorta abdominal y arterias ilíacas

Cuadro 2. Clasificación de Stanford.

Tipo A	La DA compromete la aorta torácica proximal o ascendente, con extensión o no al arco y aorta descendente independiente del sitio donde se origine y si hay o no compromiso de otros segmentos (equivalente a los tipo I y II de DeBakey).
Tipo B	La DA no compromete la aorta torácica ascendente (aquí se incluye la presencia de compromiso del arco aórtico sin compromiso de la aorta torácica ascendente) y corresponde al Tipo III de DeBakey.

Por el tiempo de evolución, la DA puede clasificarse en cuatro categorías según el tiempo desde el inicio de los síntomas:

Hiperaguda: menos de 24 horas.

Aguda: 2 a 7 días.

Subaguda: 8 a 30 días.

Crónica: más de 30 días.

La confirmación diagnóstica requiere el ecocardiograma transtorácico (ETT) o transesofágico (ETE), la tomografía axial computarizada (TAC) y, en casos selectos, la resonancia magnética nuclear (RMN).

En el ecocardiograma puede observarse el flap de disección como una estructura libre con movimiento independiente de las estructuras adyacentes. En esta paciente *El Ecocardiograma Doppler color transtorácico* encontró disección aórtica tipo 1 de De Bakey y tipo A de Stanford, con dilatación importante de aorta ascendente, anillo de 21.6 mm, raíz de 35.8 mm, unión sinotubular de 32.4 mm, aorta ascendente de 46.3 mm, arco aórtico de 38.1 mm, aorta ascendente de 20.9 mm, imagen lineal hiperecoica móvil compatible con flap intimal, que se extiende desde el seno de Valsalva derecho hasta la porción inicial de la aorta descendente posterior a origen de vena subclavia izquierda. Se observó con precisión el tronco de la coronaria izquierda y apenas visible el origen de la coronaria derecha. Se documentó válvula aórtica bivalva con insuficiencia severa, FEVI de 61%, ventrículo izquierdo normal, hipocinesia leve inferior segmento basal y medio y septal posterior segmento basal y disfunción diastólica tipo 2 pseudonormalizada; ventrículo derecho sin alteraciones con TAPSE 19 mm, cavidades derechas y atrio izquierdo de diámetros normales. PSAP calculada de 34.1 mm Hg. Sin evidencia de masas, trombos ni cortocircuitos intracavitarios. (**Figura 3**).

La tomografía es el auxiliar de diagnóstico más accesible, ofrece una sensibilidad y especificidad cercana al 98% y tiene la ventaja de localizar los sitios de desgarro intimal y evaluar la extensión total de la aorta, para determinar la progresión de la DA y evaluar la presencia de hemorragia mediastinal, hematoma intramural, derrame pericárdico hemorrágico y otros hallazgos posibles.¹³

En la paciente, la angiogramografía toracoabdominal contrastada documentó imágenes de lesión aórtica por disección extensa tipo 1 Clasificación de DeBakey o tipo A Clasificación de Stanford que se extendía a las arterias carótidas, además de isquemia renal y exclusión renal derecha. (**Figura 4 y 5**).

La tomografía simple de cráneo evidenció gran zona de hemorragia intraparenquimatosa en lóbulo parietal derecho abierta al sistema ventricular. (**Figura 6**).

Una vez establecido el diagnóstico de DAA, los pacientes deben ser trasladados urgentemente a un centro

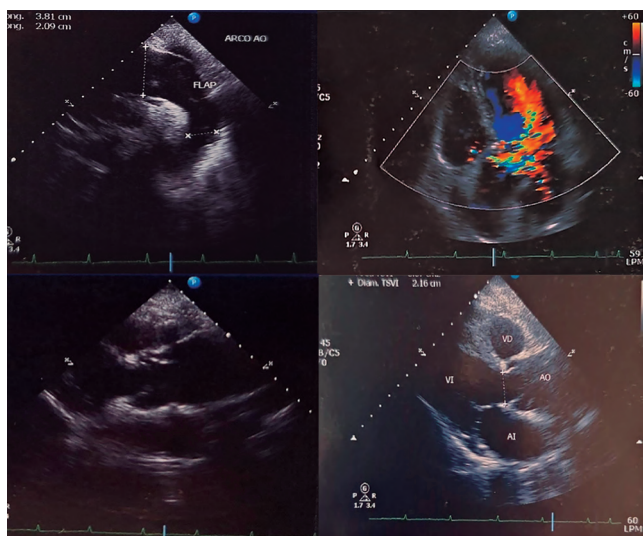


Figura 3. Ecocardiograma doppler color transtorácico.



Figura 5. Angiotomografía toracoabdominal.

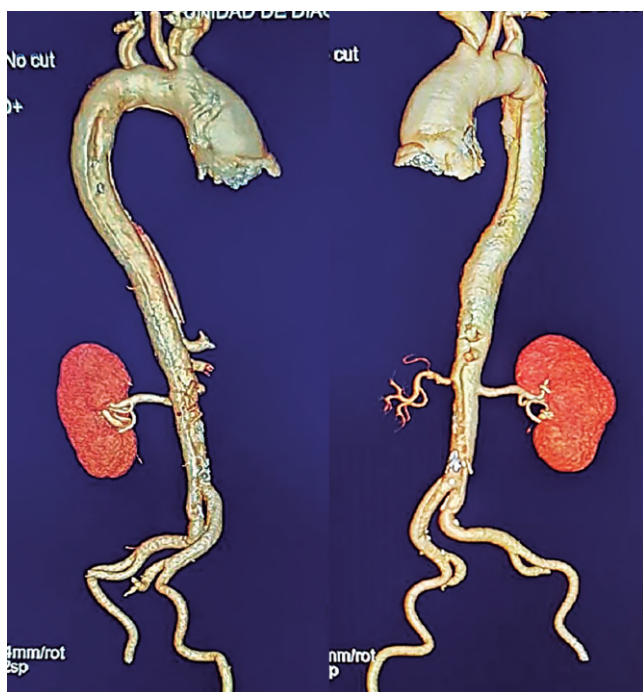


Figura 4. Angiotomografía toracoabdominal.

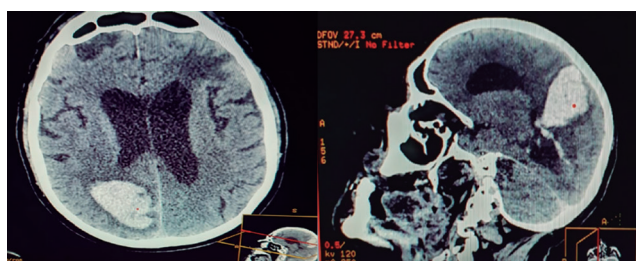


Figura 6. Tomografía de cráneo. Muestra gran zona de hemorragia intraparenquimatosa del lóbulo temporal derecho abierta al sistema ventricular.

operados por cirujanos experimentados (reducción del 59%), y manejados por "equipos aórticos" multidisciplinares (reducción del 69%).¹⁴

CONCLUSION

Se debe sospechar DAA en presencia de dolor torácico, dorsal o abdominal en asociación con síncope y síntomas sugestivos de compromiso de perfusión. La insuficiencia renal mortal secundaria a disección aortica catastrófica es una grave complicación con elevada mortalidad *per se*, incluso en grandes centros hospitalarios. En nuestro caso, probablemente se combinaron varios mecanismos simultáneos del daño renal incluyendo isquemia y nefrotoxicidad por medios de contraste utilizados en la angiografía y colocación de endoprótesis. En la consulta de los servicios

especializado en el manejo del síndrome aórtico agudo. Un metaanálisis de 30 estudios con más de 16 mil pacientes mostró que los pacientes tienen menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria y a 30 días si son tratados en centros de alto volumen (reducción del 49%), si son

de urgencias la valoración de un paciente con dolor torácico agudo es un verdadero reto diagnóstico para el clínico, debido a que los estudios disponibles son muy limitados en el sector salud y en medio privado son de costo elevado. Los autores nos sentimos muy afortunados y enormemente halagados académicamente, por haber sido participes de este caso tan interesante, ya que muy probablemente no volveremos a ver otro caso similar tan impresionante.

AGRADECIMIENTOS

Muchas gracias al Colegio de Nefrólogos de México y a Nefrología Mexicana por aceptar este caso clínico. Nos halagan sus finas atenciones, que no merecemos, pero mucho la agradecemos, como diría el gran Dr. Pio Baroja y Nessi (qepd), *tibi gratia ago carus medicus amicus meus* (muchas gracias queridos médicos amigos, dicho en latín).

REFERENCIAS

1. Delgado MD, Fernández Carreño Y, Alemano G. Disección aórtica con compromiso de arteria renal derecha. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2016; 36(3): 197-8.
2. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle K, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1725-1739.
3. DeMartino RR, Sen I, Huang Y, Bower TC, Oderich GS, Pochettino A, et al. Population-Based Assessment of the Incidence of Aortic Dissection, Intramural Hematoma, and Penetrating Ulcer, and Its Associated Mortality From 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018; 11: e004689 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004689>
4. Smedberg C, Steuer J, Leander K, Hultgren R. Sex differences and temporal trends in aortic dissection: a population-based study of incidence, treatment strategies, and outcome in Swedish patients during 15 years. *Eur Heart J.* 2020; 41: 2430-2438.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014; 35: 2873-2926.
6. Mahase E. Half of patients with acute aortic dissection in England die before reaching a specialist centre. *BMJ.* 2020; 368: m304 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m304>
7. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000; 283: 897-903.
8. Evangelista A, Maldonado G, Gruosso D, Teixido G, Rodríguez-Palomares J, Eagle K. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2016; e201608 <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2016.8>.
9. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 350-35.
10. DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris Jr GC, Crawford ES, Beall Jr AC. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965; 49: 130-149.
11. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg.* 1970; 10: 237-247.
12. Weiss G, Wolner I, Folkmann S, Sodeck G, Schmidli J, Grabenwöger M, et al. The location of the primary entry tear in acute type B aortic dissection affects early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42: 571-576.
13. Clough RE, Nienaber CA. Management of acute aortic syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 103-114.
14. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation.* 2018; 137: 1846-1860.



Dr. Alejandro Treviño Becerra, formador de Nefrólogos

Dr. Alejandro Treviño Becerra, trainer of Nephrologists.

Antonio Méndez-Durán.*

*Editor.

Nefrología Mexicana. Ciudad de México, México.

Formador de médicos, maestro y amigo. El Dr. Alejandro Treviño Becerra, nació el 1 de abril de 1943 en la Ciudad de México, siempre tuvo claro que ser Médico representaba la mejor oportunidad de ayudar a la sociedad. La academia e investigación representan su pasión, generar y transmitir el conocimiento a través de centenares de manuscritos realizados a lo largo de su carrera y una docena de libros de texto, han sido herramientas fundamentales en la enseñanza de muchas generaciones de médicos especialistas y no especialistas, destacan los siguientes: Tratado de Nefrología, Hemodiálisis esquemática, Nutrición Clínica en insuficiencia renal crónica y trasplante renal, Visión Internacional; Enfermedad Renal Crónica y atención primaria a la salud; Uric Acid In Chornic Kidney Disease; 50 años de la Nefrología en México, de la Sociedad a Colegio; entre otros. Es un verdadero honor tener en México un profesional de la Medicina y la Nefrología que ha dedicado gran parte de su vida a la academia en beneficio de los pacientes. Este reconocimiento es a nombre de la Comunidad Nefrológica, de sus estudiantes y las decenas de médicos especialistas que estuvieron bajo su tutela. Gracias por su gran legado.

El Dr. Treviño, es Médico Cirujano, formado en la Universidad Nacional Autónoma de México, se especializó en Medicina Interna y Nefrología en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Realizó la Maestría en Administración de Hospitales y Atención Médica, Facultad de Contaduría y Administración de la Universidad Nacional Autónoma de México. Fue jefe del Departamento Clínico de Nefrología, Diálisis y Trasplante del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS en el período de 1979 a

1986; jefe del Departamento Clínico de Nefrología, desde la inauguración del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS hasta abril de 1999. Fue médico visitante al Departamento de Nefrología del Prof. Carmelo Giordano en Nápoles, Italia; médico Asistente clínico honorario en el Departamento de Nefrología y Trasplante del Dr. Jhon F. Moorhead, en el Royal Free Hospital de Londres Inglaterra.

Fue Profesor titular de la especialidad Nefrología en la Universidad Nacional Autónoma de México durante 30 años.

Jefe Fundador de los Departamentos de Nefrología en los Hospitales Centro Médico Nacional La Raza y Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Presidente del Comité Organizador del IX Congreso Internacional de Investigación sobre Toxicidad Urémica, en 2016.

Dos veces ganador del Concurso de Obras Médicas de la Academia Nacional de Medicina de México y copilador del libro LA ATENCION NEFROLOGICA EN MEXICO. RETOS Y REPLANTEAMIENTO" Editado por el Seminario Medicina y Salud de la UNAM. (junio 2016).

Es Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía y Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina.

Algunos cargos relevantes son:

- Miembro vitalicio del Colegio de Nefrólogos de México.
- Ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nefrología.
- Ex presidente del Consejo Mexicano de Nefrología.
- Ex presidente de la Sociedad Latinoamericana de Diálisis y Trasplante.
- Editor de Gaceta Médica de México.

Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do



OPEN

¹Department of Public and Global Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland;

²Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA;

³Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa;

⁴Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, Spokane, Washington, USA; ⁵Nephrology Division, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁶Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt;

⁷Department of Nephrology and Mineral Metabolism, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico;

⁸Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China; ⁹Nephrology Department, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary; ¹⁰ISN Patient Liaison Advisory Group;

¹¹Tamilnad Kidney Research (TANKER) Foundation, Chennai, India; ¹²2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

¹³Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ¹⁴Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ¹⁵2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; and ¹⁶Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

¹⁷Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ¹⁸Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ¹⁹2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; and ²⁰Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

²¹Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ²²Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ²³2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; and ²⁴Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

²⁵Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ²⁶Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ²⁷2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; and ²⁸Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

Valerie A. Luyckx^{1,2,3,18}, Katherine R. Tuttle^{4,5,18}, Dina Abdellatif⁶, Ricardo Correa-Rotter⁷, Winston W.S. Fung⁸, Agnès Haris⁹, Li-Li Hsiao², Makram Khalife^{10,19}, Latha A. Kumaraswami¹¹, Fiona Loud^{10,19}, Vasundhara Raghavan^{10,19}, Stefanos Roumeliotis¹², Marianella Sierra^{10,19}, Ifeoma Ulas¹³, Bill Wang^{10,19}, Siu-Fai Lui¹⁴, Vassilios Liakopoulos¹⁵ and Alessandro Balducci¹⁶; for the World Kidney Day Joint Steering Committee¹⁷

Historically, it takes an average of 17 years to move new treatments from clinical evidence to daily practice. Given the highly effective treatments now available to prevent or delay kidney disease onset and progression, this is far too long. The time is now to narrow the gap between what we know and what we do. Clear guidelines exist for the prevention and management of common risk factors for kidney disease, such as hypertension and diabetes, but only a fraction of people with these conditions worldwide are diagnosed, and even fewer are treated to target. Similarly, the vast majority of people living with kidney disease are unaware of their condition, because in the early stages it is often silent. Even among patients who have been diagnosed, many do not receive appropriate treatment for kidney disease. Considering the serious consequences of kidney disease progression, kidney failure, or death, it is imperative that treatments are initiated early and appropriately. Opportunities to diagnose and treat kidney disease early must be maximized beginning at the primary care level. Many systematic barriers exist, ranging from patient to clinician to health systems to societal factors. To preserve and improve kidney health for everyone everywhere, each of these barriers must be acknowledged so that sustainable solutions are developed and implemented without further delay.

Kidney International (2024) **105**, 406–417; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.12.003>

KEYWORDS: chronic kidney disease; equity; kidney care; public health; World Kidney Day

Copyright © 2024 World Kidney Day Steering Committee. Published by Elsevier Inc., on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

At least 1 in 10 people worldwide is living with kidney disease.¹ According to the Global Burden of Disease study, in 2019, >3.1 million deaths were attributed to kidney dysfunction, making it the seventh leading risk factor for death worldwide (Figure 1 and Supplementary Figure S1).² However, global mortality from all kidney diseases may actually range between 5 and 11 million per year if the estimated lives lost, especially in lower-resource settings, from acute kidney injury and from lack of access to kidney replacement therapy for kidney failure (KF) are also counted.³ These high global death rates reflect disparities in prevention, early detection, diagnosis, and treatment of chronic kidney disease (CKD).⁴ Death rates from CKD are especially

prominent in some regions, and particularly high in Central Latin America and Oceania (islands of the South Pacific Ocean), indicating the need for urgent action.⁵

CKD also poses a significant global economic burden, with costs increasing exponentially as CKD progresses, not only because of the costs of dialysis and transplantation, but also because of the multiple comorbidities and complications that accumulate over time.^{6,7} In the United States, Medicare fee-for-service spending for all beneficiaries with CKD was \$86.1 billion in 2021 (22.6% of the total expenditure).⁸ Data from many lower-resource settings are absent, where most costs are paid for out of pocket. A recent study from Vietnam reported that the cost of CKD per patient was higher than the gross

This article is being published in *Kidney International* and is being reprinted in several journals. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. Any of these versions may be used in citing this article.

Correspondence: Winston Fung, Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Ninth Floor, Lui Che Woo Clinical Science Bldg, 32 Ngan Shing St, Shatin, Hong Kong. E-mail: fws898@ha.org.hk; or Valerie A. Luyckx, Department of Public and Global Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Hirschengraben 84, Zurich 8001, Switzerland. E-mail: valerie.luyckx@uzh.ch; or Katherine R. Tuttle, Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, 105 W 8th Avenue, Suite 250 E, Spokane, Washington 99204, USA. E-mail: katherine.tuttle@providence.org

domestic product per capita.⁷ In Australia, it has been estimated that early diagnosis and prevention of CKD could save the health system \$10.2 billion over 20 years.⁹

Although there is regional variation in the causes of CKD, the risk factors with the highest population-attributable factors for age-standardized CKD-related disease-adjusted life years were as follows: high blood pressure (51.4%), high fasting plasma glucose level (30.9%), and high body mass index (26.5%).¹⁰ These risk factors are also global leading risk factors for death (Figure 1). Only 40% and 60% of those with hypertension and diabetes, respectively, are aware of their diagnosis, and far smaller proportions are receiving treatment and at target goals.^{11,12} Moreover, at least 1 in 5 people with hypertension and 1 in 3 people with diabetes also have CKD.¹³

A large proportion of CKD can be prevented through healthy lifestyles, prevention and control of risk factors, avoidance of acute kidney injury, optimization of maternal and child health, mitigation of climate change, and addressing social and structural determinants of health.³ Nevertheless, the benefits of some of these measures may only be seen in generations to come. In the meantime, early diagnosis and risk stratification create opportunities to institute therapies to slow, halt, or even reverse CKD.¹⁴ Concerningly, CKD awareness was

strikingly low among individuals with kidney dysfunction, with $\approx 80\%$ to 95% of patients being unaware of their diagnosis across world regions (Figure 2).^{15–20} People are dying because of missed opportunities to detect CKD early and deliver optimal care!

More important, CKD is a major risk factor for cardiovascular disease, and as kidney disease progresses, cardiovascular death and KF become competing risks.²¹ Indeed, the Global Burden of Disease study data from 2019 showed that more people died of cardiovascular disease attributed to kidney dysfunction (1.7 million people) than from CKD itself (1.4 million people).² Therefore, cardiovascular disease care must also be a priority for people with CKD.

GAPS BETWEEN KNOWLEDGE AND IMPLEMENTATION IN KIDNEY CARE

Strategies to prevent and treat CKD have been built on a strong evidence base over the past 3 decades (Figure 3).^{19,22} Clinical practice guidelines for CKD are clear; however, adherence to these guidelines is suboptimal (Figure 2).^{15,19,20}

Regardless of the cause, control of major risk factors, particularly diabetes and hypertension, forms the foundation of optimal care for CKD.^{19,23} Beyond lifestyle changes and risk factor control, the initial pharmacologic classes of agents proven to provide kidney protection

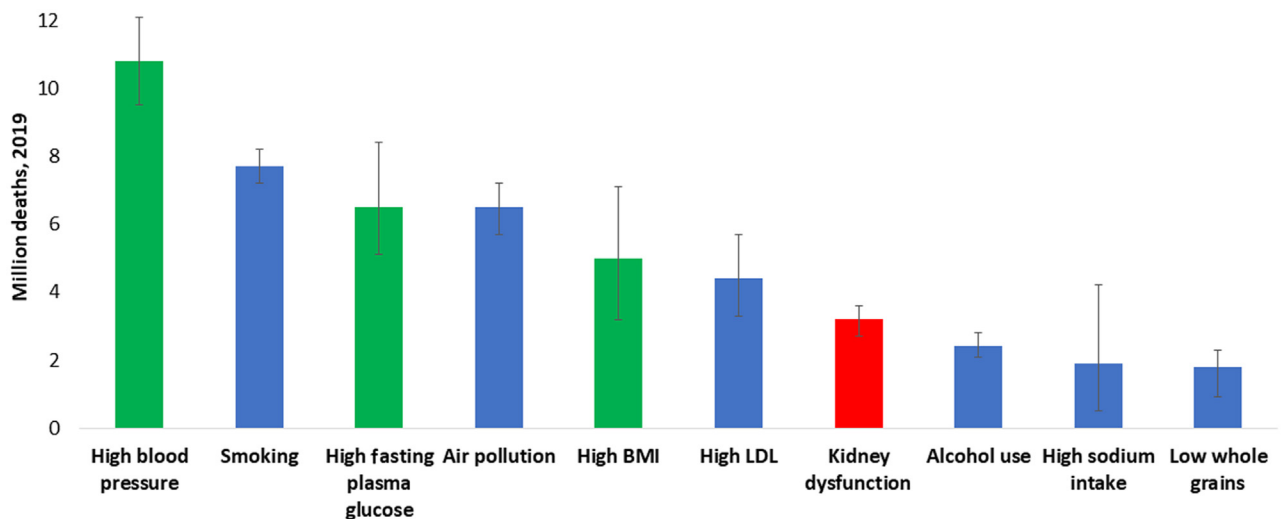


Figure 1 | All ages, top 10 global risk factors for death, 2019. Kidney dysfunction (defined as estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min per 1.73 m^2 or albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/g) was the seventh leading global level 3 risk factor for death in 2019. The 3 leading global risk factors for kidney disease, including hypertension, diabetes, and overweight/obesity, are also leading global risk factors for death; therefore, holistic strategies are required to address all risk factors simultaneously. Ranking is depicted by millions of deaths attributed to the risk factors. Error bars depict the confidence range. Global ranking of kidney dysfunction stratified by World Bank income category and gender is shown in [Supplementary Figure S1](#). Data obtained from the Global Burden of Disease Study.² BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein.

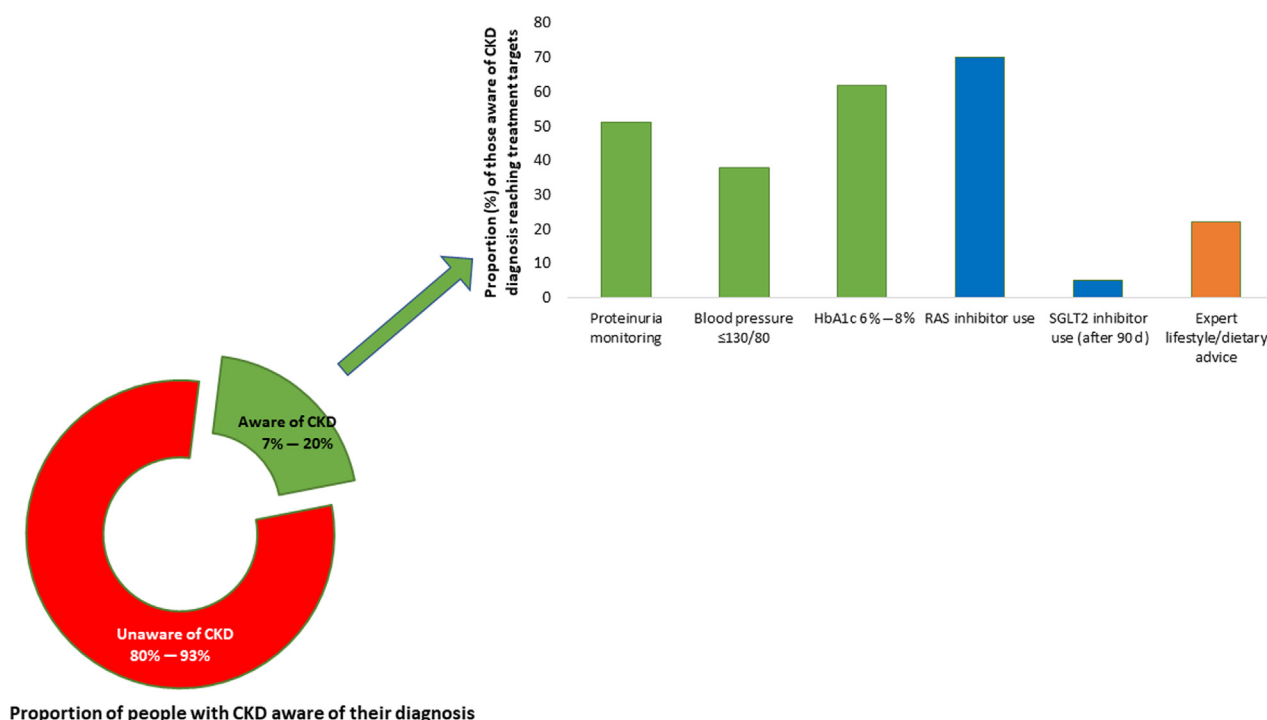


Figure 2 | Proportion of people with chronic kidney disease (CKD) who are aware of their diagnosis and are receiving appropriate guideline-recommended care. The proportion of people with CKD who are aware of their diagnosis varies globally, with rates ranging from 7% to 20%. As CKD stage worsens, knowledge of CKD increases. Among those with a diagnosis of CKD, the average proportion of patients receiving appropriate medication to delay CKD progression (renin-angiotensin-aldosterone system [RAS] inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors) is suboptimal as are those reaching target blood pressure, diabetes control, and nutrition advice. The treatment targets depicted in the figure follow the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines.¹⁵ Most data come from higher-resource settings; these proportions are likely lower in lower-resource settings. Data are shown for proportions of patients reaching blood pressure of <130/80 mm Hg. Data compiled from previous studies.^{15–20} HbA1c, hemoglobin A1c.

¹⁷The World Kidney Day Joint Steering Committee is listed in the [Appendix](#).

¹⁸VAL and KRT are joint first authors.

¹⁹MK, FL, VR, MS, and BW are patient representatives of the Patient Liaison Advisory Group of the International Society of Nephrology.

Received 25 October 2023;
revised 18 November 2023;
accepted 1 December 2023

were the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the form of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and the angiotensin receptor blockers.^{14,19} However, despite decades of knowledge that these medications have important protective effects on kidney and heart function in people with CKD, their use has remained low based on real-world data from electronic health records ([Figure 2](#)). For example, in the United States, ACEI or angiotensin receptor blocker use was reported in the range of 20% to 40% at ≥15 years after the last approvals of these agents for patients with CKD and type 2 diabetes.²⁴ Although more recent data show improvement in prescribing rates to 70% in this population, just 40% persist on an ACEI or angiotensin receptor blocker for at least 90 days.²⁰ These data illustrate gaps in both prescribing kidney protective medication and continuity of care over time, potentially related to cost, lack of patient education, polypharmacy, and adverse effects.²⁵

Although initial enthusiasm for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors focused on their benefits for diabetes and cardiovascular disease, unprecedented therapeutic benefits have clearly been observed for CKD as well. The relative risk reductions with SGLT2 inhibitors approach 40% for substantial decline in estimated glomerular filtration rate, KF, and death in populations with CKD of several causes, heart failure, or high cardiovascular disease risk.^{26,27} These benefits accrued on top of standard-of-care risk factor management and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor. Risks of heart failure, cardiovascular death, and all-cause mortality were also reduced in patients with CKD.²⁶ Addition of SGLT2 inhibitor to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors could delay the need for kidney replacement therapy by several years, depending on when they are started.²⁸ Moreover, for every 1000 patients with CKD treated with an SGLT2 inhibitor on top of standard therapy, 83 deaths, 19

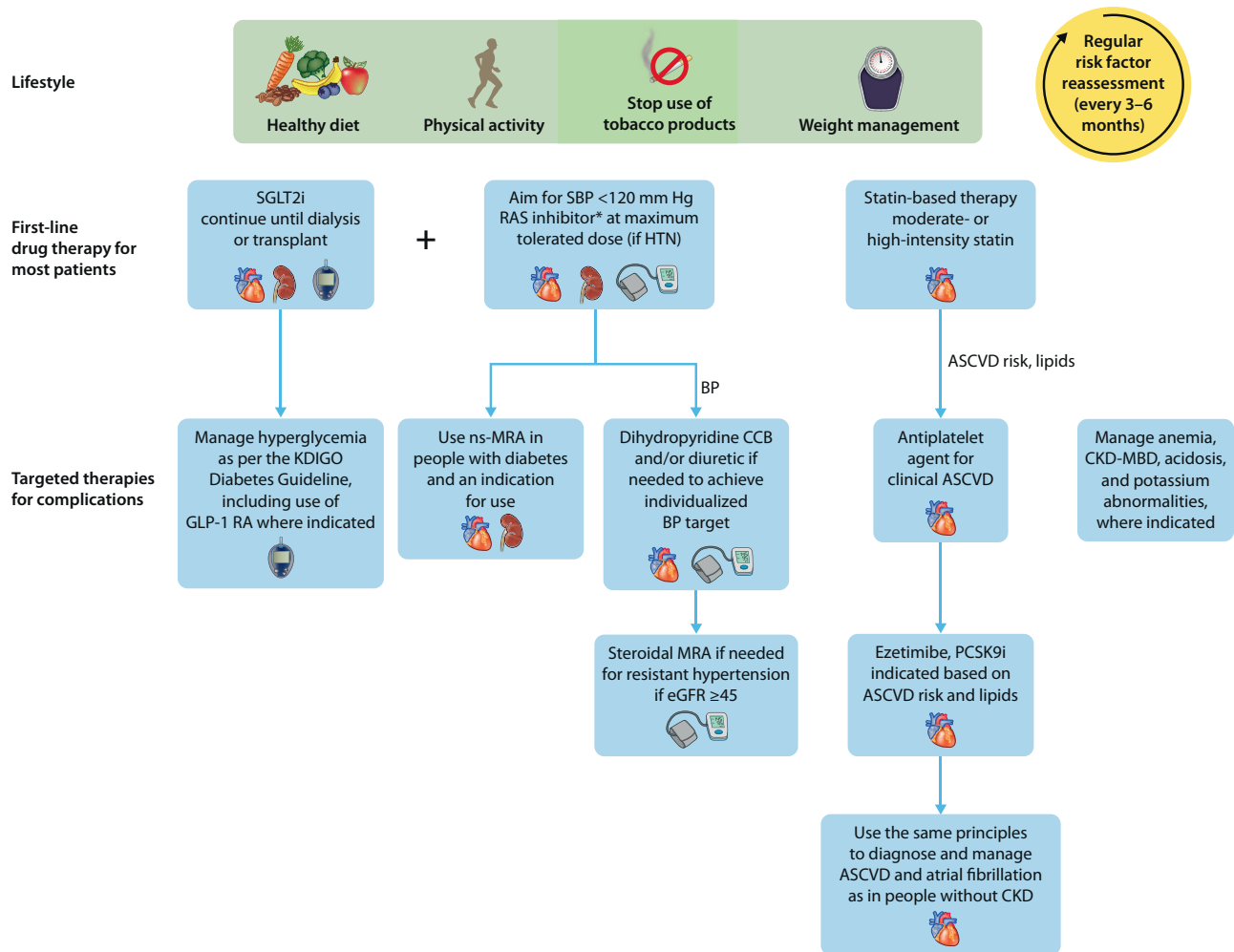


Figure 3 | Recommended optimal lifestyle and therapeutic management for chronic kidney disease (CKD) in diabetes. Illustration of a comprehensive and holistic approach to optimizing kidney health in people with CKD. In addition to the cornerstone lifestyle adjustments, attention to diabetes, blood pressure (BP), and cardiovascular risk factor control is integral to kidney care. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker should be first-line therapy for BP control when albuminuria is present; otherwise dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) or diuretic can also be considered. Figure reproduced from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.²² Copyright © 2023, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HTN, hypertension; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ns-MRA, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, systolic blood pressure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

heart failure hospitalizations, 51 dialysis initiations, and 39 episodes of acute kidney function worsening can be prevented.²⁹

Concerningly, marked underuse of these and other guideline-recommended therapies, including SGLT2 inhibitors, persists (Figure 2).^{20,24} In the CURE-CKD registry, only 5% and 6.3% of eligible patients with CKD and diabetes, respectively, continued on SGLT2 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist at 90 days.¹⁸ Notably, lack of commercial health insurance and treatment in community-based versus academic institutions

were associated with lower likelihoods of SGLT2 inhibitor, ACEI, or angiotensin receptor blocker prescriptions among patients with diabetes and CKD.²⁰ In low- or middle-income countries (LMICs), the gap between evidence and implementation is even wider given the high cost and inconsistent availability of these medications, despite availability of generics.³⁰ Such gaps in delivering optimal treatment for CKD are unacceptable.

In addition to the SGLT2 inhibitors, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists have been demonstrated to reduce the

BARRIERS TO APPROPRIATE MEDICATION PRESCRIBING AND USE IN CKD

PATIENT OR DISEASE-RELATED	 Self-care and empowerment	 Health literacy	 Trust in health care system	 Polypharmacy	 High health expenditure	 Language and communication	 Misinformation
CLINICIAN	 Knowledge	 Risk perception	 Time pressure	 Burnout	 Bias	 Guideline overload	 Patient complexity
SOCIO-ECONOMIC	 High medication costs	 High medication copays	 Racism	 Poverty	 Education	 Transportation	 Geography
HEALTH SYSTEM	 Time pressure on clinicians	 Misaligned incentives	 Care fragmentation	 Poor communication	 Preauthorization requirement	 Missing guidelines, lack of support	 Quality-of-care standards
POLICY	 Lack of UHC	 Lack of public awareness	 Lack of NCD policies	 Lack of CKD policies	 Lack of early detection	 Essential medicines lists	 Quality of medication
GLOBAL	 Inequities	 Drug prices, nontransparency	 Research representation	 CKD in children	 Community-driven research	 CKD not globally prioritised	 Focus on dialysis and transplant

Figure 4 | Depiction of the spectrum of factors impacting implementation of timely and quality kidney care. CKD, chronic kidney disease; NCD, noncommunicable disease; UHC, universal health coverage.

risks of CKD progression, KF, cardiovascular events, and deaths, on top of the standard of care with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, in type 2 diabetes.³¹ A growing portfolio of promising therapeutic options is on the horizon with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (NCT03819153, NCT04865770), aldosterone synthase inhibitors (NCT05182840), and dual-to-triple incretins (Supplementary Table S1).^{26,32} Furthermore, the evidence is already clear that in patients with CKD and diabetes, glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce cardiovascular events, are safe and effective glucose-lowering therapies, and aid with weight loss.³²

Historically, it has taken an average of 17 years to move new treatments from clinical evidence to daily practice.³³ With millions of people with CKD dying each year, this is far too long to wait.

CLOSING THE “Gap” BETWEEN WHAT WE KNOW AND WHAT WE DO

Lack of policies, global inequities

Health policy. Since the launch of the World Health Organization Action Plan for

Non-Communicable Diseases (NCDs) in 2013, there has been global progress in the proportion of countries with a national NCD action plan and dedicated NCD units.³⁴ However, CKD is only incorporated into NCD strategies in approximately one-half of countries.⁴ Policies are required to integrate kidney care within essential health packages under universal health coverage (Figure 4).³⁰ Multisectoral policies must also address the social determinants of health, which are major amplifiers of CKD risk and severity, limiting people's opportunities to improve their health.³ Lack of investment in kidney health promotion, along with primary and secondary prevention of kidney disease, hinders progress.¹⁴

Health systems. Two major goals of universal health coverage are to achieve coverage of essential health services and reduce financial hardship imposed by health care. However, universal health coverage alone is insufficient to ensure adequate access to kidney care.³ Health systems must be strengthened and quality of care must also be prioritized, as poor quality care contributes to more deaths than lack of access in low-resource settings.³⁵ Quality care

requires a well-trained health care workforce, sustainable availability of accurate diagnostics, reliable infrastructure, and medication supplies and should be monitored in an ongoing process of quality improvement (Figure 4). The quality of medications, especially in LMICs, may be an additional barrier to successful management of CKD.³⁶ Regulation and monitoring of drug manufacturing and quality standards are important to ensure safe and effective therapies. Strategies to support regulation and quality assurance will need to be developed in local contexts and guidance, as outlined elsewhere.³⁷

Establishing a credible case for CKD detection and management based on risks, interventions and outcomes, and costs, based on real-world data, will help to translate theoretical cost-effectiveness (currently established primarily in high-income countries with minimal data from elsewhere) into economic reality.^{30,38} Screening should include evaluation of risk factors for CKD, eliciting a family history, recognizing potential symptoms (usually advanced—fatigue, poor appetite, edema, itching etc.), and measuring blood pressure,

serum creatinine, urinalysis, and urine albumin/protein to creatinine ratios, as outlined in established guidelines.^{19,39} Addressing CKD upstream beginning in primary care should lower costs over time by reducing CKD complications and KF. Medications required for kidney care are already included in the World Health Organization Essential Medication List (Table 1). These must be provided at national levels under universal health coverage.⁴⁰ Pharmaceutical companies should provide these at affordable prices.

Challenges in primary care, clinical inertia

Health care professionals. A shortage of primary care professionals is compounded by inconsistent access to specialists and allied health professionals in both high-income countries and LMICs. Defining roles and responsibilities for kidney care is essential. Solutions may include multidisciplinary team care (primary care physicians, pharmacists, advanced practitioners, nurses, therapists, educators, nutritionists, and mental health professionals) with well-established mechanisms of collaboration of all elements and promptly

Table 1 | Essential medicines for patients with kidney disease

Medication/technology	Example	Reason	On WHO model list of essential medicines
ACE inhibitor	Enalapril, lisinopril	Delays CKD progression, benefits cardiovascular disease and stroke	Yes
Angiotensin receptor blocker	Losartan, telmisartan	Delays CKD progression, cardiovascular disease, and stroke	Yes
Calcium channel blocker	Amlodipine, verapamil	Blood pressure control	Yes
Loop diuretics	Furosemide, torsemide	Good when GFR is low, good for heart failure	Yes
Thiazide diuretics	Hydrochlorothiazide, metolazone, indapamide	Good for BP, especially in the Black population	Yes
SGLT2 inhibitor	Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin	Diabetes control, delays CKD progression, cardiovascular disease, and death	Yes
GLP1 agonist	Semaglutide	Diabetes control, weight loss	No
Mineralocorticoid inhibitor	Spironolactone, finerenone	Delays CKD progression, reduces heart failure risk Caution: risk of hyperkalemia in patients with kidney disease	Yes/no
β-Blocker	Bisoprolol	Prevention and treatment of ischemic heart disease	Yes
Statins	Simvastatin	Prevention of CAD in patients with CKD, transplant	Yes
Aspirin		Secondary prevention of MI in patients with CKD, transplant	Yes
Fixed-dose combinations (polypill) ^a	Aspirin + atorvastatin + ramipril	Simultaneous management of CKD and cardiovascular disease and risk factors where indicated ^a	Yes
	Aspirin + simvastatin + ramipril + atenolol + hydrochlorothiazide		Yes
	Aspirin + perindopril + amlodipine		Yes
Oral hypoglycemic medication	Gliclazide, metformin, SGLT2 inhibitors	DM management Caution with dosing and glomerular filtration rate	Yes
Insulin	Long and short acting	DM management	Yes

ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate; GLP1, glucagon-like peptide-1; MI, myocardial infarction; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; WHO, World Health Organization.

^aPolypills containing aspirin may not be appropriate for patients with early CKD without other cardiovascular indications.

available communication technologies within health systems and between professionals to support care and decision-making.^{41,42} Brain drain in low-resource settings is complex and must be tackled.

Mobilization of community health workers yields cost savings in infectious disease programs in LMICs, and may facilitate early detection, diagnosis, and management of NCDs.⁴³ Protocolized CKD management, possibly supported by electronic decision-support systems, lends itself well to interventions at the community level, with integration of primary care physicians and backup from nephrology and other professionals.^{44,45} In some environments, pharmacists, for example, could identify people with diabetes or hypertension, at risk of CKD, based on their prescriptions, and could offer testing on site and reference if needed.⁴⁶ Pharmacists can also provide medication reconciliation and medication advice for safety, effectiveness, and adherence. Social workers and pharmacists can help patients with medications access programs.⁴⁶

Challenges for clinical inertia. Clinical “inertia,” commonly blamed for low prescribing rates, has many facets (Figure 4).⁴⁷ Many knowledge gaps regarding CKD exist among primary care clinicians.⁴⁸ Such gaps are remediable with focused public and professional education. Additional factors include fear of medication adverse effects, misaligned incentives within the health system, excessive workload, formulary restrictions, and clinician burnout.⁴⁷ Furthermore, discrepancies in guideline recommendations from different professional organizations may add to confusion. A major impediment to optimal care is the time constraints imposed on individual clinicians. The average primary care practitioner in the United States would require ≈ 26.7 hours per day to implement guideline-recommended care for a 2500 patient panel.⁴⁹ Innovation is required to support guideline implementation, especially for primary care practitioners who must implement many different guidelines to meet the needs of various patients. Electronic health records, reminders, team-based nudges, and decision support tools offer a promising support for quality kidney care in busy clinical practices.⁵⁰ The extra time and effort spent negotiating pre-authorizations or completing medication assistance program requests, along with need for frequent monitoring of multiple

medications, however, also hinder appropriate prescribing.²⁵ Many primary care practitioners have only a few minutes allocated per patient because of institutional pressure or patient volume. “Inertia” can hardly be applied to clinicians working at this pace. The number of health professionals must increase globally.

Visits for patients with CKD are complex as multimorbidity is high. Patients are often managed by multiple specialists, leading to fragmentation of care, lack of holistic oversight, and diffusion of responsibility for treatment. Multidisciplinary care improved transition to kidney replacement therapy and lowered mortality in single and combined outcomes analyses.⁵¹ Novel models of “combined clinics” with on-site collaboration and coparticipation (nephrologist-cardiologist-endocrinologist) may prove to be of substantial benefit for patients, in terms of reduced fragmentation of care, logistics, and cost saving.

Patient centeredness

Health literacy. Self-care is the most important aspect of kidney care. A patient’s ability to understand his/her health needs, make healthy choices, and feel safe and respected in the health system, and psychosocial support are important to promote health decision-making (Figure 4). Communication should start from good communication that requires quality information and importantly confirmation of “understanding” on the side of the patient and often family. Electronic apps and reminders may become useful tools to support patients by improving disease knowledge, promoting patient empowerment, and improving self-efficacy, although it is unlikely that one size will fit all.⁵² Insufficient patient health information, poor communication, and mistrust, among other elements, are important barriers, especially in marginalized and minoritized communities, where CKD is common.³⁰ Patients may also be confused by contradictory recommendations for care between health care professionals, as well as conflicting messaging in lay media. Innovative platforms to improve communication between patients and clinicians about CKD are promising and may promote optimal prescribing and adherence.^{53,54}

To overcome barriers and promote equity, patient perspectives are essential to designing and testing better health strategies. Collaborative

Box 1 | Barriers impacting medication use as expressed by people living with kidney disease

"I have to pay for my medications so I either settle for less expensive options or ration the regular dose."

"I am seeing doctors of different specialties each of whom prescribe separate regimens which makes me concerned about drug interactions."

"As an experienced patient, I sometimes stop, or modify the dose of the prescribed medications without referring to my doctors. If they do ask, I would tell them that I am in full compliance."

"Over time, the dose and varieties of my medication keep increasing. I am not sure whether it's because of condition worsening or medications becoming less effectiveness."

"My knowledge of medication mostly comes from a peer patient who appears to be very knowledgeable about this stuff."

care models must include patients, families, community groups, diverse health care professionals, health systems, government agencies, and payers.³⁸ Advocacy organizations and local community groups and peer navigators, having trusted voices and relationships, can be conduits for education and may provide input for development of patient tools and outreach programs.⁵⁵ Most important, patients must be at the center of their care.

Cost and availability of medication. In high-income countries, people without health insurance and those with high copays paradoxically pay the most for even essential medications.³⁸ Across LMICs, kidney disease is the leading cause of catastrophic health expenditure because of reliance on out-of-pocket payments.⁵⁶ Across 18 countries, 4 cardiovascular disease medications (statins, ACEIs, aspirin, and β -blockers), all often indicated in CKD, were more available in private than in public settings, mostly unavailable in rural communities, and unaffordable for 25% of people in upper middle-income countries and 60% of people in low-income countries.⁵⁷ Newer therapies may be prohibitively expensive worldwide, especially where generics may not yet be available. In the United States, the retail price for a 1-month supply of an SGLT2 inhibitor or finerenone is $\approx$ \$500 to \$700; and for glucagon-like peptide-1 receptor agonists, $\approx$ \$800 to \$1200 per month.³⁸ Reliance on out-of-pocket payment for vital, life-saving basic medications is unacceptable (Figure 4).

Special considerations

Not all kidney diseases are the same. Much of what has been discussed here relates to the most common forms of CKD (e.g., diabetes and hypertension). Some forms of CKD not yet completely understood have different risk profiles, including environmental exposures, genetic predisposition, and autoimmune or other systemic disorders. Highly specialized

therapies may be required. Pharmaceutical companies should be accountable to ensure that research studies include disease-representative participants with appropriate race, ethnicity, and sex and gender representation, that effective drugs are made available after studies, and that the balance between profit and prices is fair and transparent. Many novel therapies are offering new hope for diverse kidney diseases; and once approved, there must be no delay in extending the benefits to all affected patients (Supplementary Table S1).

An important group often overlooked is children with kidney diseases. This group is especially vulnerable in LMICs, where nephrology services and resources are limited, and families must often make the choice to pay for treatment for 1 child or support the rest of their family.⁵⁸ Children with CKD are also at high risk of cardiovascular disease, even in high-income settings, and more attention is required to control risk factors and achieve treatment targets.⁵⁹

Fostering innovation

Implementation science and knowledge translation. Given that we know how to treat CKD based on a rigorous evidence base, we must now optimize implementation.⁶⁰ Implementation research aims to identify effective solutions by understanding how evidence-based practices, often developed in high-income countries, can be integrated into care pathways in lower-resource settings. The management of CKD lends itself to implementation research: optimal therapeutic strategies are known, outcomes are easily measurable, and essential diagnostics and medications should already be in place. Eliciting local patient preferences and understanding challenges are crucial components of such research. Ministries of health should commit to overcoming identified barriers and scaling up successful and sustainable programs.

Table 2 | Examples of strategies to improve implementation of appropriate CKD care

Domain	Potential solutions
Health policy	Include NCD and CKD as health care priorities; ensure sustainable financing; monitor disease burdens and outcomes; registries; multisectoral action; promote kidney health through public health measures; achieve SDGs
Health systems	Integrate CKD care into primary care under UHC; establish quality standards; include necessary diagnostics and medications in national essential medication/diagnostic lists; monitoring and evaluation; reduce brain drain; monitor equity; simplify and streamline guidelines
Quality assurance	Regulation and monitoring of medication quality, especially of generics. Monitoring of health outcomes and care processes to permit iterative improvement
Health care professionals	Reduce time pressure; improve knowledge; broaden scope of practice (e.g., pharmacists); engage community health workers
Patient empowerment	Health literacy; education; community engagement; involvement in research design and conduct
Medication cost	Quality generics; reduce prices; UHC for essential medications
Implementation research	Identify barriers within local contexts; test solutions to overcome barriers
Polypills	Reduce cost; lower pill burden
Digital technologies	Electronic pill boxes, bags, bottles; blister pack technology; ingestible sensors; electronic medication management systems; patient self-report technology; video-based technology; motion sensor technology; telemedicine; smartphone apps; electronic health records

CKD, chronic kidney disease; NCD, noncommunicable disease; SDG, sustainable development goal; UHC, universal health coverage.

Polypills as an example of simple innovation. Polypills are attractive on multiple levels: fixed doses of several guideline-recommended medications are present within 1 tablet (Table 1); lower price; reduced pill burden; and simplicity of the regimen.⁶¹ Polypills have been shown to prevent cardiovascular disease, and to be cost-effective for patients with CKD.⁶² More studies are needed, but given the alternatives of costly kidney replacement therapy or early death, it is likely that polypills will prove cost-effective to reduce CKD progression.

Harnessing digital technologies. Integration of telehealth and other types of remotely delivered care can improve efficiency and reduce costs.⁶³ Electronic health records and registries can support monitoring of quality of care and identify gaps to guide implementation and improve outcomes within learning health care systems. Artificial intelligence may also be harnessed to risk stratify and personalize medication prescribing and adherence.⁶⁴ The use of telenephrology for communication between primary care and subspecialists may also prove of use and benefit for patient treatment.⁶⁵

Patient perspectives Multiple methods support elicitation of patient preferences for CKD care, including interviews, focus groups, surveys, discrete choice experiments, structured tools, and simple conversations.^{66,67} At present, many of these are in research stages. Translation into the clinic will

require contextualization and determination of local and individual acceptability.

The journey of each person living with CKD is unique; however, challenges and barriers exist in common. As examples of lived experiences, comments solicited from patients about their medications and care are outlined in Box 1 and Supplementary Table S2. These voices must be heard and headed to close gaps and improve quality of kidney care everywhere.

Call to action A stalemate in kidney care has been tolerated far too long. The new therapeutic advances offer real hope that many people with CKD can survive without developing KF. The evidence of clinical benefit is overwhelming and unequivocal. We cannot wait another 17 years for this evidence to trickle into clinical practice.³³ The time is now to ensure that all who are eligible to receive CKD treatment equitably receive this care.

Known barriers and global disparities in access to diagnosis and treatment must be urgently addressed (Figure 4). To achieve health equity for people with and at risk of kidney diseases, we must raise awareness from policy makers to patients and the general population, harness innovative strategies to support all cadres of health care workers, and balance profits with reasonable prices (Table 2). If we narrow the gap between what we know and what we do, kidney health will become a reality worldwide.

APPENDIX

Members of the World Kidney Day Joint Steering Committee

Alessandro Balducci, Vassilios Liakopoulos, Li-Li Hsiao, Ricardo Correa-Rotter, Ifeoma Ulasi, Latha Kumaraswami, Siu Fai Lui, Dina Abdellatif, and Ágnes Haris.

DISCLOSURE

VL is chair of the Advocacy Working Group, International Society of Nephrology, no financial disclosures. KRT has received research grants from the National Institutes of Health (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Center for Advancing Translational Sciences, National Institute on Minority Health and Health Disparities, director's office), the US Centers for Disease Control and Prevention, and Travere Therapeutics; and consultancy fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, and Novo Nordisk. She is chair of the Diabetic Kidney Disease Collaborative for the American Society of Nephrology. RC-R is a member of the Steering Committee of World Kidney Day, a member of the Diabetes Committee of the Latin-American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH), and a member of the Latin American Regional Board, International Society of Nephrology. He is a member of the Steering Committee of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) trial (AstraZeneca), the Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR) (Abbvie), A Non-interventional Study Providing Insights Into the Use of Finerenone in a Routine Clinical Setting (FINE-REAL) (Bayer), and CKD-ASI (Boehringer). He has received research grants from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Roche, Boehringer, and Novo Nordisk; and has received honoraria as a speaker from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, and Amgen. All the other authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the thoughtful input provided by members of the Advocacy Working Group and the Patient Liaison Advisory Group of the International Society of Nephrology: Elliot Tannor, Marcello Tonelli, Boris Bikbov, Maria Carlota Gonzalez, Vivekanand Jha, and Viviane Calice-Silva.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

[Supplementary File \(Word\)](#)

Supplementary Figure S1. Ranking of kidney dysfunction as a cause of death stratified by world-income category and gender by level 2 risk factors for death.

Supplementary Table S1. Approved and emerging novel therapeutic agents for various kidney diseases.

Supplementary Table S2. Patient comments on accessibility, affordability, knowledge, facilitators and barriers to optimal kidney care.

REFERENCES

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96:1048–1050.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare data visualization. Accessed November 18, 2023. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
3. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018;96:414–422D.
4. International Society of Nephrology. ISN Global Kidney Health Atlas. 3rd ed. Accessed November 18, 2023. <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709–733.
6. Vanholder R, Annemans L, Brown E, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:393–409.
7. Nguyen-Thi HY, Le-Phuoc TN, Tri Phat N, et al. The economic burden of chronic kidney disease in Vietnam. *Health Serv Insights.* 2021;14:11786329211036011.
8. US Renal Data System. Healthcare expenditures for persons with CKD. Accessed November 18, 2023. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/chronic-kidney-disease/6-healthcare-expenditures-for-persons-with-ckd>
9. Kidney Health Australia. Transforming Australia's kidney health: a call to action for early detection and treatment of chronic kidney disease. Accessed January 16, 2024. <https://kidney.org.au/uploads/resources/Changing-the-CKD-landscape-Economic-benefits-of-early-detection-and-treatment.pdf>
10. Ke C, Liang J, Liu M, et al. Burden of chronic kidney disease and its risk-attributable burden in 137 low-and middle-income countries, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Nephrol.* 2022;23:17.
11. Gregg EW, Buckley J, Ali MK, et al. Improving health outcomes of people with diabetes: target setting for the WHO Global Diabetes Compact. *Lancet.* 2023;401:1302–1312.
12. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet.* 2019;394:652–662.
13. Chu L, Bhogal SK, Lin P, et al. AWAREness of Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease in Adults With Type 2 Diabetes (AWARE-CKD in T2D). *Can J Diabetes.* 2022;46:464–472.
14. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017;390:1888–1917.
15. Stengel B, Muenz D, Tu C, et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD guideline in nephrology practice across countries. *Kidney Int Rep.* 2021;6:437–448.
16. Chu CD, Chen MH, McCulloch CE, et al. Patient awareness of CKD: a systematic review and meta-analysis of patient-oriented questions and study setting. *Kidney Med.* 2021;3:576–585.e1.
17. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Global Health.* 2016;4:e307–e319.
18. Gummidi B, John O, Ghosh A, et al. A systematic study of the prevalence and risk factors of CKD in Uddanam, India. *Kidney Int Rep.* 2020;5:2246–2255.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–S127.
20. Nicholas SB, Daratha KB, Alicic RZ, et al. Prescription of guideline-directed medical therapies in patients with diabetes and chronic kidney disease from the CURE-CKD Registry, 2019–2020. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:2970–2979.
21. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, et al. Risks of adverse events in advanced CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:337–346.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–S87.
24. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, et al. Clinical characteristics of and risk factors for chronic kidney disease among adults and children: an analysis of the CURE-CKD registry. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1918169.
25. Ismail WW, Witry MJ, Urmie JM. The association between cost sharing, prior authorization, and specialty drug utilization: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29:449–463.
26. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:3327–3336.
27. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400:1788–1801.
28. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023;16: 1187–1198.
29. McEwan P, Boyce R, Sanchez JJG, et al. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1260–1270.
30. Vanholder R, Annemans L, Braks M, et al. Inequities in kidney health and kidney care. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19:694–708.
31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474–484.
32. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int.* 2023;103:772–781.
33. Rubin R. It takes an average of 17 years for evidence to change practice—the burgeoning field of implementation science seeks to speed things up. *JAMA.* 2023;329:1333–1336.
34. World Health Organisation. Mid-point evaluation of the implementation of the WHO global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 (NCD-GAP). Accessed November 18, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/about-us/evaluation/ncd-gap-final-report.pdf?sfvrsn=55b22b89_5&download=true
35. Kruk ME, Gage AD, Joseph NT, et al. Mortality due to low-quality health systems in the universal health coverage era: a systematic analysis of amenable deaths in 137 countries. *Lancet.* 2018;392:2203–2212.
36. Kingori P, Peeters Grietens K, Abimbola S, et al. Uncertainties about the quality of medical products globally: lessons from multidisciplinary research. *BMJ Glob Health.* 2023;6:e012902.
37. Pan American Health Organization Quality control of medicines. Accessed November 18, 2023. <https://www.paho.org/en/topics/quality-control-medicines>
38. Tuttle KR, Wong L, St Peter W, et al. Moving from evidence to implementation of breakthrough therapies for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:1092–1103.
39. Kalyesubula R, Conroy AL, Calice-Silva V, et al. Screening for kidney disease in low- and middle-income countries. *Semin Nephrol.* 2022;42:151315.
40. Francis A, Abdul Hafidz MI, Ekrikpo UE, et al. Barriers to accessing essential medicines for kidney disease in low- and lower middle-income countries. *Kidney Int.* 2022;102:969–973.
41. Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-renal-metabolic care models: toward achieving effective interdisciplinary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13:e007264.
42. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Overcoming barriers to implementing new therapies for diabetic kidney disease: lessons learned. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28:318–327.
43. Mishra SR, Neupane D, Preen D, et al. Mitigation of non-communicable diseases in developing countries with community health workers. *Global Health.* 2015;11:43.
44. Joshi R, John O, Jha V. The potential impact of public health interventions in preventing kidney disease. *Semin Nephrol.* 2017;37:234–244.
45. Patel A, Praveen D, Maharani A, et al. Association of multifaceted mobile technology-enabled primary care intervention with cardiovascular disease risk management in rural Indonesia. *JAMA Cardiol.* 2019;4: 978–986.
46. Ardavani A, Curtis F, Khunti K, et al. The effect of pharmacist-led interventions on the management and outcomes in chronic kidney disease (CKD): a systematic review and meta-analysis protocol. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1064.
47. Sherrod CF, Farr SL, Sauer AJ. Overcoming treatment inertia for patients with heart failure: how do we build systems that move us from rest to motion? *Eur Heart J.* 2023;44:1970–1972.
48. Ramakrishnan C, Tan NC, Yoon S, et al. Healthcare professionals' perspectives on facilitators of and barriers to CKD management in primary care: a qualitative study in Singapore clinics. *BMC Health Services Res.* 2022;22:560.
49. Porter J, Boyd C, Skandari MR, et al. Revisiting the time needed to provide adult primary care. *J Gen Intern Med.* 2023;38:147–155.
50. Peralta CA, Livaudais-Toman J, Stebbins M, et al. Electronic decision support for management of CKD in primary care: a pragmatic randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:636–644.
51. Rios P, Sola L, Ferreira A, et al. Adherence to multidisciplinary care in a prospective chronic kidney disease cohort is associated with better outcomes. *PLoS One.* 2022;17:e0266617.
52. Stevenson JK, Campbell ZC, Webster AC, et al. eHealth interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8: Cd012379.
53. Tuot DS, Crowley ST, Katz LA, et al. Usability testing of the kidney score platform to enhance communication about kidney disease in primary care settings:

- qualitative think-aloud study. *JMIR Form Res.* 2022;6:e40001.
54. Verberne WR, Stiggelbout AM, Bos WJW, et al. Asking the right questions: towards a person-centered conception of shared decision-making regarding treatment of advanced chronic kidney disease in older patients. *BMC Med Ethics.* 2022;23:47.
 55. Taha A, Iman Y, Hingwala J, et al. Patient navigators for CKD and kidney failure: a systematic review. *Kidney Med.* 2022;4:100540.
 56. Essue BM, Laba M, Knaul F, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty, 3rd ed.* The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0527-1_ch6
 57. Khatib R, McKee M, Shannon H, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet.* 2016;387:61–69.
 58. Kamath N, Iyengar AA. Chronic kidney disease (CKD): an observational study of etiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr.* 2017;84:822–825.
 59. Cirillo L, Ravaglia F, Errichiello C, et al. Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:2997–3008.
 60. Donohue JF, Elborn JS, Lansberg P, et al. Bridging the "know-do" gaps in five non-communicable diseases using a common framework driven by implementation science. *J Healthc Leadersh.* 2023;15:103–119.
 61. Population Health Research Institute. Polypills added to WHO essential medicines list. Accessed November 18, 2023. <https://www.phri.ca/eml/>
 62. Sepanlou SG, Mann JFE, Joseph P, et al. Fixed-dose combination therapy for prevention of cardiovascular diseases in CKD: an individual participant data meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:1408–1415.
 63. Dev V, Mittal A, Joshi V, et al. Cost analysis of telemedicine use in paediatric nephrology-the LMIC perspective. *Pediatr Nephrol.* 2024;39:193–201.
 64. Musacchio N, Zilich R, Ponzani P, et al. Transparent machine learning suggests a key driver in the decision to start insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2023;15:224–236.
 65. Zuniga C, Riquelme C, Muller H, et al. Using telenephrology to improve access to nephrologist and global kidney management of CKD primary care patients. *Kidney Int Rep.* 2020;5:920–923.
 66. van der Horst DEM, Hofstra N, van Uden-Kraan CF, et al. Shared decision making in health care visits for CKD: patients' decisional role preferences and experiences. *Am J Kidney Dis.* 2023;82:677–686.
 67. Hole B, Scanlon M, Tomson C. Shared decision making: a personal view from two kidney doctors and a patient. *Clin Kidney J.* 2023;16:i12–i19.

TÍTULO:

ANGOR PECTORIS CARDIACO EN DIÁLISIS

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.

2.- IMSS. Ciudad de México. México.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es



Resumen:

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares como son el angor pectoris y las arritmias intradiálisis.

Palabras clave:

Diálisis. Angor pectoris. Arritmias intradiálisis. Síndromes clínicos.



URGENCIAS CARDIACAS EN DIÁLISIS: ANGOR PECTORIS

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares.

ANGOR PECTORIS.

Causas.

La hemodiálisis puede, por varios motivos, precipitar la aparición de síntomas de cardiopatía isquémica. Frecuentemente la anemia característica de estos enfermos contribuye al desenmascaramiento de una isquemia silente.

Síntomas.

Los conocidos. Descartar dolores atípicos de otra procedencia, especialmente pericarditis, omalgia por artropatía amiloide. Cuadros de otro origen como el síndrome de primer uso pueden ocasionar dolor torácico o abdominal.

Signos.

Los signos vagales apoyan el diagnóstico: sudoración fría, piloerección, náuseas y vómitos. Valorar frecuencia cardíaca y la presencia de arritmias.

Manejo.

Inicialmente tomar la presión arterial y el pulso.



Si existe hipotensión marcada:

- 1.- Perfundir suero fisiológico y expansores del plasma si es preciso hasta remontar PA.
- 2.- Si después de normalizada la PA persiste el angor, actuar como sigue:

Si no existe hipotensión:

- 1.- Nitroglicerina Cafinitrina®, 1 comp sublingualmente.
 - 2.- Reclinar al paciente para prevenir una hipotensión.
 - 3.- Reducir flujo de sangre y Uf hasta que remita el angor.
 - 4.- Oxígeno en gafas nasales a 2 l/min.
 - 5.- Extraer muestra para un hematocrito urgente.
 - 6.- Realizar siempre un electrocardiograma.
- Si hay arritmia o algún dato clínico o electrocardiográfico preocupante, monitorizar EKG y extraer muestra de sangre para bioquímica, CPK y gasometría venosa.
- Si se prolonga el cuadro más de 30 minutos, aparecen arritmias graves o no se remonta la PA, restituir y desmontar previamente la extracción de bioquímica con CPK y gasometría venosa si no se había hecho antes, dejando una vía para perfusión de fármacos, etcétera.
- Si se comprueba anemia severa, solicitar una transfusión urgente y reiniciar la hemodiálisis con la sangre de banco y monitorización EKG.

Prevención de los episodios.

- 1.- Seguimiento estrecho de la anemia y medidas habituales para su corrección. Algunos pacientes requieren niveles de hemoglobina superiores a los habituales para mantenerse libres de crisis anginosas. Individualizar.
- 2.- Nitroglicerina transdérmica Nitroderm TTS®, un parche 1 hora prehemodialisis.
- 3.- En casos refractarios, valorar los beta-bloqueantes Blokium®, 50 mg cada 48 horas postdialisis, nitritos o antagonistas del calcio (idealmente diltiazem: Masdil®, 60 mg predialisis); todos tienen el inconveniente de aumentar los episodios de hipotensión.
- 4.- Emplear baño de bicarbonato.



Bibliografía recomendada:

- 1.- Cloonan CC, Gattrell CB, Cushner HM. Emergencies in continuous dialysis patients: Diagnosis and management. Am J Emerg Med. 1990; 8: 134-148.
- 2.- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 276-280.
- 3.- Nisseson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney int. 1993; 43: S51-S57.
- 4.- Blagg CR. Acute complications associated with hemodialysis. En: Maher F, ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp. 750-751.
- 5.- Jamerson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med Clin N Am. 1990; 74: 945-960.
- 6.- Maher JF, Schreiner GE. Hazards and complications of dialysis. N Engl J Med. 1965; 273: 370-377.
- 7.- Ismail N, Hakim R. Hemodialysis. En: Glasscock RJ, ed. Current therapy in nephrology and hypertension (3rd ed.), 1992, Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp. 306-322.
- 8.- Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown and Company. Boston 1988, pp. 106-120.
- 9.- Welik RA, Josselson J, Shen SY, Reed WR, Sadler JH. Repeated low-dose streptokinase infusions into occluded permanent, central-venous hemodialysis catheters. Kidney int. 1987; 31: 1210-1212.
- 10.- Lawson M, Bottino JC, Hurtubise MR, McCredie KB. The use of urokinase to restore the patency of occluded central venous catheters. Am J I.V. Ther and Clin Nutr. 1982; 9: 29-32.



- 11.- Ward MK, Shadfort M, Hill AVL, Kerr DNS. Air embolism during haemodialysis. Br Med J. 1971; 3: 74-78.
- 12.- Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf Cj, Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 343-345.
- 13.- Ayus JC, Olivero JJ, Adroque HJ. Alkalemia associated with renal failure. Arch Intern Med. 1980; 140: 513-515.
- 14.- Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. Nephron. 1989; 51: 119-120.
- 15.- Quintanilla A, Singer I. Metabolic alkalosis in the patient with uremia. Am J Kidney Dis. 1991; 17: 591-595.
- 16.- Morey A, et al. Alcalosis metabolica como complicación de la hemodiálisis con bicarbonato. Nefrología. 1995; 15: 175-177.
- 17.- Williams DJ, Jugurnauth J, Harding K, Woolfson RG, Mansell MA. Acute hipernatremia during bicarbonate-buffered haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9: 1170-1173.
- 18.- Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Knepshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. Ann Intern Med. 1970; 73: 443-444.
- 19.- Hudson S, Taylor JE, Stewart WK. Undetected excessive ultrafiltration and serious haemodialysis during maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8: 477-479.
- 20.- Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. Am J Nephrol. 1990; 10: 123-127.
- 21.- Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. Journal of Dialysis. 1977; 1: 447-452.



- 22.- Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 262-266.
- 23.- Lara A, Ortega R, Jarava C, Palma A. Hemolisis aguda severa intradiálisis y ultrafiltración excesiva no detectada. *Nefrologia.* 1994; 14: 361-362.
- 24.- Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983; 33: 91-95.
- 25.- Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron.* 1996; 74: 104-109.
- 26.- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 318-322.
- 27.- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980; 17: 811-819.
- 28.- Ko W, Kreiger KH, Isom OW. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Am Thorac Surg.* 1993; 55: 677-684.

TÍTULO:

ARRITMIAS INTRADIÁLISIS

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.

2.- IMSS. HRG#2. CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es



Resumen:

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares como son el angor pectoris y las arritmias intradiálisis.

Palabras clave:

Diálisis. Angor pectoris. Arritmias intradiálisis. Síndromes clínicos.



URGENCIAS CARDIACAS EN DIÁLISIS: ARRITMIAS INTRADIÁLISIS.

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares.

ARRITMIAS.

Causas. Enfermedad aterosclerótica, alteraciones electrolíticas. Frecuentemente se agravan o desencadenan por la hemodiálisis, la presencia de anemia severa o el uso de digital.

Peculiaridades en su manejo.

- 1.- Si hay una parada cardíaca, se tendrá precaución en el masaje cardíaco por el riesgo incrementado de fracturas costales múltiples.
- 2.- Puede emplearse como vía venosa de urgencia la fístula arteriovenosa, generalmente de fácil acceso y que, además, permite obtener una gasometría que es arterial.
- 3.- Siempre debe sospecharse una hiperpotasemia, por lo que en caso de retraso en los resultados analíticos y ausencia de respuesta a las maniobras iniciales se tratará como tal. Sistemáticamente se interrogará a la familia en busca de factores conocidos: transgresión dietética (frutas, verduras), sangrado digestivo, etcétera.
- 4.- Además, extraer muestras para calcio y magnesio, pues sus alteraciones pueden causar arritmias graves.
- 5.- Se examinará de forma exhaustiva la medicación habitual en busca de fármacos arritmogénicos.
- 6.- Si existe disociación electromecánica, hay que sospechar una pericarditis.



7.- El uso de fármacos será el habitual, salvo por la necesidad de ajuste de dosis en algunos (véase tabla 1).

TABLA 1. DOSIS DE CARGA Y MANTENIMIENTO EN PACIENTES EN DIÁLISIS DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS.

Fármaco	Carga	Mantenimiento
ATP Atepodin®	10 mg, si es ineficaz, segunda dosis de 15 mg	Repetir dosis en recurrencias
Lidocaína Lincaína®	1-2 mg/kg	1-4 mg/min
Procainamida Biocoryl®	100 mg/5 min Máx. 1 g	250 mg/12 horas
Bretilio Bretylate®	5 mg/kg	2-6 mg/hora
Propranolol Sumial®	1-3 mg/kg Máx. 1mg/min	40-240 mg/día
Verapamilo Manidon®	5-10 mg Máx. 2 mg/min	80-360 mg/día*
Amiodarona Trangorex®	300 mg	100-600 mg/día
Digoxina	0,5-1 mg	0,0625 mg/48 horas
Quinidina	600 mg p.o.	600 mg/día

*No usar formas de liberación retardada de verapamilo.

ARRITMIAS INTRADIÁLISIS

Causas.

Los cambios electrolíticos y hemodinámicos de la hemodiálisis pueden de la hemodiálisis pueden precipitar episodios de arritmias en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensiva o con trastornos del sistema de conducción, pero también en enfermos sin patología cardíaca de base. Siempre debe descartarse una pericarditis o la asociación digitalización-hipokaliemia-alcalosis-hipomagnesemia.

Trastornos iónicos aislados pueden ser responsables de arritmias, especialmente el descenso brusco de la kaliemia. La coexistencia por cualquier motivo, de acidosis severa e hipopotasemia prediálisis puede dar lugar a una profunda hipopotasemia y arritmias graves durante la diálisis aun empleando un baño con potasio por encima de lo normal, debido a la redistribución tisular del potasio por la rápida corrección de la acidosis y al efecto de la glucosa del baño.

La presencia de una taquicardia sinusal debe hacer pensar siempre en una causa subyacente, generalmente anemia severa, pero también pericarditis, hipoxemia, eliminación por la diálisis de betabloqueantes o embolismo pulmonar. La infusión de nutrición parenteral intradialisis (sobre todo si es muy rápida), el uso de vasodilatadores y la ultrafiltración o el flujo de sangre excesivos se asocian también a episodios de taquicardia sinusal, como sucede igualmente con los episodios febriles de cualquier origen y las alérgicas.

Síntomas

Malestar indefinido, hipotensión, palpitaciones, angor, disnea, shock.

Signos

Irregularidad del pulso; resto de manifestaciones según la gravedad.

Manejo

Es fundamental para el tratamiento farmacológico un diagnóstico preciso del tipo de arritmia y la búsqueda de causas potencialmente reversibles.



Normas generales en arritmias agudas intradiálisis.

- 1.- Si hay repercusión clínica importante, interrumpir la diálisis inmediatamente. En caso contrario, reducir el flujo de sangre y anular la ultrafiltración.
- 2.- Comprobar la ausencia de errores de concentrado o problemas técnicos groseros.
- 3.- Tomar PA. Si hay hipotensión infundir suero salino y expansores hasta remontar la PA. Si una vez normalizada la tensión persiste la arritmia, continuar con el resto de las medidas.
- 4.- Hacer EKG y monitorizar.
- 5.- Extraer muestras de sangre para el hemograma, glucemia, iones, calcio, CPK y gasometría urgentes.
- 6.- Iniciar el tratamiento farmacológico específico para el tipo de arritmia y la causa, sí se conoce. El oxígeno en gafas nasales puede ser útil en las de origen isquémico.
- 7.- Si no hay clínica, desmontar manteniendo siempre una vía.



Bibliografía recomendada:

- 1.- Cloonan CC, Gattrell CB, Cushner HM. Emergencies in continuous dialysis patients: Diagnosis and management. Am J Emerg Med. 1990; 8: 134-148.
- 2.- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 276-280.
- 3.- Nisseson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney int. 1993; 43: S51-S57.
- 4.- Blagg CR. Acute complications associated with hemodialysis. En: Maher F, ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp. 750-751.
- 5.- Jamerson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med Clin N Am. 1990; 74: 945-960.
- 6.- Maher JF, Schreiner GE. Hazards and complications of dialysis. N Engl J Med. 1965; 273: 370-377.
- 7.- Ismail N, Hakim R. Hemodialysis. En: Glasscock RJ, ed. Current therapy in nephrology and hypertension (3rd ed.), 1992, Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp. 306-322.
- 8.- Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown and Company. Boston 1988, pp. 106-120.
- 9.- Welik RA, Josselson J, Shen SY, Reed WR, Sadler JH. Repeated low-dose streptokinase infusions into occluded permanent, central-venous hemodialysis catheters. Kidney int. 1987; 31: 1210-1212.
- 10.- Lawson M, Bottino JC, Hurtubise MR, McCredie KB. The use of urokinase to restore the patency of occluded central venous catheters. Am J I.V. Ther and Clin Nutr. 1982; 9: 29-32.



- 11.- Ward MK, Shadfort M, Hill AVL, Kerr DNS. Air embolism during haemodialysis. Br Med J. 1971; 3: 74-78.
- 12.- Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf Cj, Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 343-345.
- 13.- Ayus JC, Olivero JJ, Adroque HJ. Alkalemia associated with renal failure. Arch Intern Med. 1980; 140: 513-515.
- 14.- Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. Nephron. 1989; 51: 119-120.
- 15.- Quintanilla A, Singer I. Metabolic alkalosis in the patient with uremia. Am J Kidney Dis. 1991; 17: 591-595.
- 16.- Morey A, et al. Alcalosis metabolica como complicación de la hemodiálisis con bicarbonato. Nefrología. 1995; 15: 175-177.
- 17.- Williams DJ, Jugurnauth J, Harding K, Woolfson RG, Mansell MA. Acute hipernatremia during bicarbonate-buffered haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9: 1170-1173.
- 18.- Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Knepshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. Ann Intern Med. 1970; 73: 443-444.
- 19.- Hudson S, Taylor JE, Stewart WK. Undetected excessive ultrafiltration and serious haemodialysis during maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8: 477-479.
- 20.- Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. Am J Nephrol. 1990; 10: 123-127.
- 21.- Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. Journal of Dialysis. 1977; 1: 447-452.



- 22.- Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 262-266.
- 23.- Lara A, Ortega R, Jarava C, Palma A. Hemolisis aguda severa intradiálisis y ultrafiltración excesiva no detectada. *Nefrologia.* 1994; 14: 361-362.
- 24.- Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983; 33: 91-95.
- 25.- Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron.* 1996; 74: 104-109.
- 26.- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 318-322.
- 27.- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980; 17: 811-819.
- 28.- Ko W, Kreiger KH, Isom OW. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Am Thorac Surg.* 1993; 55: 677-684.



TÍTULO:

IAM Y ANGOR EN DIÁLISIS

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.

2.- IMSS. HRG#2. CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es

Resumen:

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares como son el angor pectoris y las arritmias intradiálisis.

Palabras clave:

Diálisis. Angor pectoris. Arritmias intradiálisis. Síndromes clínicos.



PERICARDITIS Y TAPONAMIENTO.

Causas. La pericarditis urémica es un síntoma más de la insuficiencia renal crónica terminal y generalmente responde bien al inicio de la terapéutica sustitutiva. La pericarditis de diálisis es multifactorial (diálisis inadecuada, peso seco excesivo, enfermedad de base, etc.) y su tratamiento es más difícil, requiriendo frecuentemente de cirugía. Existen otras causas menos frecuentes: virales, secundarias a conectivopatías, fármacos como el minoxidil, etcétera.

Síntomas. Malestar general, pérdida de peso, dolor torácico pleurítico o según la posición (aumenta en el decúbito supino y mejora al incorporarse y echar la cabeza hacia delante), tos, disnea y ortopnea; en ocasiones el taponamiento es el primer síntoma y casi siempre se acompaña de disnea severa e, invariablemente, de inestabilidad hemodinámica durante la diálisis.

Signos. Roce pericárdico, tonos cardíacos inaudibles, febrícula, EKG anormal (sólo en un 30% de los casos aparecen los signos clásicos), fibrilación auricular u otras arritmias auriculares, silueta cardíaca agrandada sin congestión pulmonar en la RX de tórax, a veces con derrame pleural. La ecocardiografía es diagnóstica. Si se produce el taponamiento, aparecen trastornos de conciencia, hipotensión marcada, ingurgitación yugular y pulso paradójico.

Manejo.

Pericarditis no complicada.

- 1.- Intensificar la diálisis (hemodiálisis diaria) con monitorización EKG, vigilancia estrecha y oxigenoterapia durante las primeras sesiones. Realizar determinaciones frecuentes de potasio sérico para ajustar el contenido del baño por el riesgo de hipopotasemia.
- 2.- Suspender los hipotensores si los recibía.



3.- Dializar con heparina de bajo peso molecular: enoxaparina Clexane®, 0,25 mg/kg de peso en bolo inicial, o sin heparina, con dializador no trombogénico e infusión continua de suero en predilución.

4.- Reducir progresiva y significativamente el peso seco. Reducciones bruscas pueden causar una hipovolemia que precipite un taponamiento cardíaco.

5.- Controles frecuentes de la cuantía del derrame (RX tórax, ecocardiografía).

6.- Si existe dolor hay que controlar con indometacina Inacid®, 25 mg, 1 a 4 veces al día.

7.- Si no se mejora en 2-3 semanas, aumenta el derrame o aparecen signos de taponamiento→indicación quirúrgica: pericardiotomía subxifoidea con drenaje e infusión de acetónido de triamcinolona Trigon Depot®, 50 mg/6 horas hasta que desaparezca el drenaje, o pericardiectomía reglada.

Taponamiento cardíaco.

1.- Intentar estabilizar la presión arterial con suero fisiológico y expansores del plasma (200-500 ml de Hemoce® o Manitol®, y si esto fracasa 50 a 200 ml de albúmina).

2. Traslado del paciente a UCI si es posible.

3.- Evacuación del derrame pericárdico mediante una de las siguientes técnicas según el grado de urgencia y la posibilidad de demora:

-Pericardiocentesis con control EKG si hay urgencia extrema.

-Incisión subxifoidea e inserción de un drenaje torácico (núm 26) en el saco pericárdico bajo visión directa. Puede realizarse en pacientes que están empeorando rápidamente, pero que aún no están críticos.

-Pericardiotomía quirúrgica + drenaje si la hemodinámica del paciente permite la demora.



PERICARDIOCENTESIS DE URGENCIA.

Indicaciones. Taponamiento pericárdico con grave compromiso hemodinámico y vital del paciente que no permite esperar a la realización de ventana pericárdica quirúrgica.

Contraindicaciones relativas. Alteraciones graves de la hemostasia; sospecha de pericarditis purulenta, sin disponibilidad de medios para la toracotomía inmediata.

Procedimiento:

- Informar al cirujano cardiovascular por si se precisa su intervención.
- Monitorizar EKG, PAy, si es posible, presión venosa central.
- Paciente en decúbito semiincorporado a 45°.
- Lugar de punción: ángulo formado por el reborde costal izquierdo y el apéndice xifoides, 1 cm por debajo de este último.
- Anestesia local.
- Preparar un catéter de 16-18G con llave de tres pasos y jeringa de 10 cc con electrodo epicárdico fijado a la base metálica de la aguja. Situarla bajo el reborde costal y dirigirla hacia arriba, atrás y ligeramente hacia adentro (como en dirección al hombro derecho). Avanzar bajo aspiración continua hasta que se obtenga líquido con facilidad. Si se ha producido una punción del miocardio, se eleva el ST. Con frecuencia el derrame es serohemático, obteniéndose un líquido que no coagula y deja halo claro al verterlo sobre una gasa. Si se obtiene líquido de aspecto hemático que coagula y no deja halo claro al derramarlo sobre una gasa se trata de sangre ventricular.
- Extraer muestras para bioquímica, citología y microbiología (cultivo y BAAR).
- Para evacuar, dejar el catéter plástico y retirar el mandril metálico.



-Al finalizar el procedimiento, realizar RX de control.

Complicaciones. Arritmias graves, lesión de vasos coronarios, hemopericardio, rotura miocárdica.

Bibliografía recomendada:

- 1.- Cloonan CC, Gattrell CB, Cushner HM. Emergencies in continuous dialysis patients: Diagnosis and management. Am J Emerg Med. 1990; 8: 134-148.
- 2.- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 276-280.
- 3.- Nissenson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney int. 1993; 43: S51-S57.
- 4.- Blagg CR. Acute complications associated with hemodialysis. En: Maher F, ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp. 750-751.
- 5.- Jamerson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med Clin N Am. 1990; 74: 945-960.
- 6.- Maher JF, Schreiner GE. Hazards and complications of dialysis. N Engl J Med. 1965; 273: 370-377.
- 7.- Ismail N, Hakim R. Hemodialysis. En: Glasscock RJ, ed. Current therapy in nephrology and hypertension (3rd ed.), 1992, Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp. 306-322.
- 8.- Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown and Company. Boston 1988, pp. 106-120.



- 9.- Welik RA, Josselson J, Shen SY, Reed WR, Sadler JH. Repeated low-dose streptokinase infusions into occluded permanent, central-venous hemodialysis catheters. *Kidney int.* 1987; 31: 1210-1212.
- 10.- Lawson M, Bottino JC, Hurtubise MR, McCredie KB. The use of urokinase to restore the patency of occluded central venous catheters. *Am J I.V. Ther and Clin Nutr.* 1982; 9: 29-32.
- 11.- Ward MK, Shadfort M, Hill AVL, Kerr DNS. Air embolism during haemodialysis. *Br Med J.* 1971; 3: 74-78.
- 12.- Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf CJ. Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 343-345.
- 13.- Ayus JC, Olivero JJ, Adroque HJ. Alkalemia associated with renal failure. *Arch Intern Med.* 1980; 140: 513-515.
- 14.- Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. *Nephron.* 1989; 51: 119-120.
- 15.- Quintanilla A, Singer I. Metabolic alkalosis in the patient with uremia. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 591-595.
- 16.- Morey A, et al. Alkalosis metabólica como complicación de la hemodiálisis con bicarbonato. *Nefrología.* 1995; 15: 175-177.
- 17.- Williams DJ, Jugurnauth J, Harding K, Woolfson RG, Mansell MA. Acute hyponatremia during bicarbonate-buffered haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 1170-1173.
- 18.- Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Knepshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann Intern Med.* 1970; 73: 443-444.
- 19.- Hudson S, Taylor JE, Stewart WK. Undetected excessive ultrafiltration and serious haemodialysis during maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8: 477-479.



- 20.- Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. *Am J Nephrol*. 1990; 10: 123-127.
- 21.- Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. *Journal of Dialysis*. 1977; 1: 447-452.
- 22.- Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 262-266.
- 23.- Lara A, Ortega R, Jarava C, Palma A. Hemolisis aguda severa intradiálisis y ultrafiltración excesiva no detectada. *Nefrología*. 1994; 14: 361-362.
- 24.- Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1983; 33: 91-95.
- 25.- Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron*. 1996; 74: 104-109.
- 26.- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 318-322.
- 27.- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1980; 17: 811-819.
- 28.- Ko W, Kreiger KH, Isom OW. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Am Thorac Surg*. 1993; 55: 677-684.



TÍTULO:

INSUFICIENCIA CARDIACA EN DIÁLISIS

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.

2.- IMSS. HRG#2. CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es



Resumen:

La realización de la hemodiálisis puede causar la aparición de síndromes clínicos específicos debidos exclusivamente a la misma o, más frecuentemente, desencadenar la aparición o agravamiento de síntomas de enfermedades preexistentes en el paciente, particularmente las cardiovasculares como son el angor pectoris y las arritmias intradiálisis.

Palabras clave:

Diálisis. Angor pectoris. Arritmias intradiálisis. Síndromes clínicos.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Causa. Con frecuencia el factor precipitante de un episodio aislado de fallo ventricular izquierdo es una sobrecarga de volumen por transgresión dietética en la ingesta de líquidos y sal o, en pacientes hospitalizados, por un excesivo aporte de líquidos intravenosos o por otra vía. Sin embargo, los pacientes sin problemas cardíacos toleran grandes sobrepesos sin desarrollar insuficiencia cardíaca, por lo que la aparición de episodios recurrentes generalmente es síntoma de una cardiopatía preexistente: isquémica, dilatada o hipertrófica/hipercinética. La insuficiencia cardíaca es, por sí sola, un indicador pronóstico adverso de mortalidad precoz, y es más frecuente en pacientes añosos, diabéticos, con antecedentes de cardiopatía isquémica o hipertensión mal controlados.

Debe recordarse que existen otras causas posibles de insuficiencia cardíaca aguda que se han de incluir en el diagnóstico diferencial de modo sistemático (tabla 1).

TABLA 1. CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA DISTINTAS DE LA SOBRECARGA DE VOLUMEN EN PACIENTES EN DIÁLISIS

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.
PERICARDITIS
ARRITMIAS
ANEMIA SEVERA
FÍSTULA ARTERIOVENOSA HIPERFUNCIONANTE.
CRISIS HIPERTENSIVA
SEPSIS
ENDOCARDITIS.
HTA PULMONAR CRÓNICA.
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
ENFERMEDAD SISTÉMICA: AMILOIDOSIS, PANARTERITIS NODOSA, ETC.
DIETA HIPOPROTEICA EXTREMA
FÁRMACOS BETA-BLOQUEANTES.



Síntomas. Disnea, ortopnea, hemoptisis, precordialgia.

Signos. Clínicamente, ingurgitación yugular, crepitantes, ritmo de galope, hipertensión arterial. Radiológicamente, desde redistribución vascular con edema intersticial hasta un patrón de franco edema pulmonar.

Manejo.

1.- Historia clínica y exploración someras para descartar las causas citadas (si es posible, pesar al paciente→una diferencia con su “peso seco” mayor de 2-3 kg es muy sugestiva de sobrecarga de volumen).

2.- Si no se ha hecho antes, Rx de tórax y EKG urgentes. (Algunos pacientes que presentan el cuadro en ocasiones reiteradas, generalmente con sobrecargas de volumen por indisciplina en la ingesta de líquidos y conocen el rápido efecto de la ultrafiltración en la mejoría de su disnea, suelen exigir vehemente que se le realice una diálisis. Aunque es probable que ésta sea la decisión final, y deben agilizarse los exámenes, nunca han de obviarse estas exploraciones, ya que puede tratarse de otra patología que incluso contraíndique la diálisis.)

3.- Oxígeno suplementario.

4.- Si está indicado reducir la precarga (en casi todos los casos lo es, pero no siempre; por ej., arritmias graves o anemia extrema), avisar a la unidad de diálisis para preparar la hemodiálisis con ultrafiltración urgente (no hacer Uf “seca” de entrada). Aunque no exista una indicación estricta, se debe dializar y ultrafiltrar si no existe contraindicación.

Mientras se inicia ésta, si el cuadro es muy grave:

-Furosemida Seguril®, 250 mg, 1 ampolla i.v., sólo si el paciente aún tiene diuresis residual significativa.



- Vasodilatadores venosos: nitroglicerina Solinitrina®, 20 mg en 500 ml suero glucosado al 5% a 15 microgotas/minuto.
- Hipotensores a demanda. Sólo en casos extremos usar morfina (causa depresión respiratoria) y nitroprusiato.
- Digital sólo si es una fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.
- Excepcionalmente, pueden ser de utilidad torniquetes o sangrías.

Si el cuadro no es muy grave y el enfermo tolera aceptablemente la disnea, es preferible no hacer uso de las medidas antes citadas (siempre que la diálisis se vaya a realizar de forma inmediata), ya que pueden interferir en la tolerancia hemodinámica de la diálisis.

Enfoque posterior.

Sólo en casos de sobrepeso muy marcado, o con HTA severa asociada, se puede producir insuficiencia cardíaca congestiva en sujetos sin cardiopatía de base, por lo que ante el primer episodio de fallo izquierdo se debe realizar, una vez superado el cuadro agudo, un estudio cardiológico detallado. El estudio ecocardiográfico se hará siempre con el enfermo en su peso “seco” (Tabla 2).

Otras medidas de utilidad a largo plazo son el control tensional estricto, la corrección de la anemia hasta valores de hemoglobina de 12 g/dl o mayores, y la intervención nutricional. Naturalmente, se actuará también sobre los factores conocidos de riesgo cardiovascular: tabaco, dislipemia, disglucosis, et. En casos concretos es necesario cerrar una fístula hiperfuncionante o corregir un hiperparatiroidismo severo.



TABLA 2. HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES HEMODIALIZADOS.

Aumento del índice de masa ventricular:

→> 100 g/m² en mujeres.

→> 131 g/m² en hombres.

Aumento del diámetro telediastólico VI (>55 mm).

Aumento del diámetro telesistólico VI (>40 mm).

Disminución de la fracción de eyección.

Disfunción sistólica.

Disquinesia VI.

Bibliografía recomendada:

- 1.- Cloonan CC, Gattrell CB, Cushner HM. Emergencies in continuous dialysis patients: Diagnosis and management. Am J Emerg Med. 1990; 8: 134-148.
- 2.- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 276-280.
- 3.- Nisseson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney int. 1993; 43: S51-S57.
- 4.- Blagg CR. Acute complications associated with hemodialysis. En: Maher F, ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp. 750-751.
- 5.- Jamerson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med Clin N Am. 1990; 74: 945-960.
- 6.- Maher JF, Schreiner GE. Hazards and complications of dialysis. N Engl J Med. 1965; 273: 370-377.
- 7.- Ismail N, Hakim R. Hemodialysis. En: Glasscock RJ, ed. Current therapy in nephrology and hypertension (3rd ed.), 1992, Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp. 306-322.
- 8.- Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown and Company. Boston 1988, pp. 106-120.
- 9.- Welik RA, Josselson J, Shen SY, Reed WR, Sadler JH. Repeated low-dose streptokinase infusions into occluded permanent, central-venous hemodialysis catheters. Kidney int. 1987; 31: 1210-1212.
- 10.- Lawson M, Bottino JC, Hurtubise MR, McCredie KB. The use of urokinase to restore the patency of occluded central venous catheters. Am J I.V. Ther and Clin Nutr. 1982; 9: 29-32.



- 11.- Ward MK, Shadfort M, Hill AVL, Kerr DNS. Air embolism during haemodialysis. Br Med J. 1971; 3: 74-78.
- 12.- Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf Cj, Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 343-345.
- 13.- Ayus JC, Olivero JJ, Adroque HJ. Alkalemia associated with renal failure. Arch Intern Med. 1980; 140: 513-515.
- 14.- Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. Nephron. 1989; 51: 119-120.
- 15.- Quintanilla A, Singer I. Metabolic alkalosis in the patient with uremia. Am J Kidney Dis. 1991; 17: 591-595.
- 16.- Morey A, et al. Alcalosis metabolica como complicación de la hemodiálisis con bicarbonato. Nefrología. 1995; 15: 175-177.
- 17.- Williams DJ, Jugurnauth J, Harding K, Woolfson RG, Mansell MA. Acute hipernatremia during bicarbonate-buffered haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9: 1170-1173.
- 18.- Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Knepshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. Ann Intern Med. 1970; 73: 443-444.
- 19.- Hudson S, Taylor JE, Stewart WK. Undetected excessive ultrafiltration and serious haemodialysis during maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8: 477-479.
- 20.- Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. Am J Nephrol. 1990; 10: 123-127.
- 21.- Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. Journal of Dialysis. 1977; 1: 447-452.



- 22.- Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 262-266.
- 23.- Lara A, Ortega R, Jarava C, Palma A. Hemolisis aguda severa intradiálisis y ultrafiltración excesiva no detectada. *Nefrologia.* 1994; 14: 361-362.
- 24.- Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983; 33: 91-95.
- 25.- Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron.* 1996; 74: 104-109.
- 26.- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 318-322.
- 27.- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980; 17: 811-819.
- 28.- Ko W, Kreiger KH, Isom OW. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Am Thorac Surg.* 1993; 55: 677-684.

TÍTULO:**HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN DIÁLISIS****Autores:**

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.

2.- IMSS. HRG#2. CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es



Resumen:

Es una complicación grave, de riesgo vital, relativamente frecuente en los enfermos en diálisis. La elevada susceptibilidad se relaciona con la HTA y la anticoagulación durante la diálisis. Además, en los pacientes con poliquistosis renal hay una frecuencia incrementada de aneurismas intracraneales. Se trata habitualmente de una hemorragia intracerebral no traumática o una hemorragia subaracnoidea procedente de un aneurisma congénito o una malformación arteriovenosa. La más frecuente es un sangrado espontáneo intracerebral en la vecindad de la cápsula interna, el tálamo o los ganglios basales.

Palabras clave:

Diálisis. Hemorragia intracelular. Síndromes clínicos. Aneurismas intracraneales.



HEMORRAGIA INTRACRANEAL.

Es una complicación grave, de riesgo vital, relativamente frecuente en los enfermos en diálisis.

Causa.

La elevada susceptibilidad se relaciona con la HTA y la anticoagulación durante la diálisis. Además, en los pacientes con poliquistosis renal hay una frecuencia incrementada de aneurismas intracraneales. Se trata habitualmente de una hemorragia intracerebral no traumática o una hemorragia subaracnoidea procedente de un aneurisma congénito o una malformación arteriovenosa. La más frecuente es un sangrado espontáneo intracerebral en la vecindad de la cápsula interna, el tálamo o los ganglios basales.

Síntomas/signos:

Hemorragia de la cápsula interna o el tálamo: produce pérdida brusca de conciencia y puede aparecer hemiplejía y hemihipoestesia del lado contralateral a la lesión. Pueden presentarse convulsiones, hipertensión, respiración estertorosa y desviación conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión. Una midriasis fija o la aparición de respiración de Cheyne-Stokes indica compresión del tronco y un pésimo pronóstico.

La “rotura” de la hemorragia al ventrículo lateral es también de muy mal pronóstico. Los síntomas clínicos aparecen abruptamente y consisten en rigidez de nuca y trastornos autonómicos caracterizados por diaforesis profusa y oscilaciones marcadas de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

La hemorragia intracerebral puede llevar a una variada gama de rigideces y posturas de descerebración. Estas manifestaciones no tienen valor importante de localización, pero implican mal pronóstico. La hemorragia del tronco va acompañada por una rápida pérdida de

conciencia, signos piramidales bilaterales y desaparición de los movimientos oculares reflejos con pupilas puntiformes reactivas. Los ojos están característicamente fijos en una posición central y sin movimiento a la rotación de la cabeza.

Hemorragia cerebelosa: se caracteriza por vértigo persistente, náuseas, vómitos, desviación conjugada de la mirada hacia el lado opuesto de la lesión, pupilas isocóricas y reactivas y ausencia de parálisis o trastornos sensitivos. El paciente no puede andar ni sentarse.

Hemorragia subaracnoidea: la etiología de este cuadro en los pacientes en diálisis suele ser multifactorial, aunque se ha implicado como elemento fundamental la anticoagulación excesiva. Otros factores implicados son la hipertensión arterial, el incremento de presión en el líquido intracraneal por edema cerebral, la diálisis hiperosmolar, la existencia de trastornos neurológicos previos, los cambios intensos en el peso corporal o en la presión arterial y, naturalmente, los traumatismos.

Inicialmente se presenta como cefalea severa sin focalidad. Es frecuente que aparezcan náuseas, vómitos y mareo; la irritabilidad, las convulsiones y la agitación no son raras. Generalmente hay alguna alteración del nivel de conciencia. La regla es que no haya signos de focalidad, aunque puede aparecer una parálisis del tercer par si el sangrado se origina en la comunicante posterior de la carótida interna. La salida de sangre al espacio subaracnoideo produce trastornos de la función autonómica. Puede haber hipotensión o hipertensión, bradicardia o taquicardia, diaforesis y fiebre.

Hemorragia epidural: es un fenómeno agudo asociado con traumatismo craneal, casi siempre una fractura de cráneo.

El hematoma subdural es una lesión de lento desarrollo entre la dura y la aracnoides. Habitualmente existe una historia de un traumatismo craneal previo, en ocasiones mínimo. En los pacientes en diálisis se ha relacionado claramente con el uso de dicumarínicos para mantener la permeabilidad de los accesos vasculares, razón por la que se desaconseja el uso de estos fármacos para tal indicación. La presentación clínica incluye cefalea, náuseas, vómitos, hipertensión arterial, desorientación, cambios en el nivel de conciencia (raramente convulsiones) y signos neurológicos frecuentemente bilaterales.

El diagnóstico debe realizarse por TAC ante la menor sospecha. La punción lumbar no es necesaria y puede precipitar una herniación del tronco. En alguna ocasión puede ser preciso realizar una arteriografía.

El diagnóstico diferencial se establecerá fundamentalmente con el síndrome de desequilibrio; en este último los síntomas mejoran o desaparecen al continuar el tratamiento, son raros los signos focales o multifocales y el paciente queda libre de síntomas a las 8-10 horas postdiálisis. Por el contrario, la hemorragia suele aparecer en pacientes estables; los síntomas son fluctuantes; aparecen signos focales o multifocales y de irritación meníngea, la cefalea es extremadamente intensa y existe una persistente interdiálisis.

Peculiaridades en su manejo.

El manejo de una hemorragia intracraneal en un paciente en hemodiálisis presenta aspectos especialmente problemáticos, sobre todo los referidos al tratamiento dialítico. Ello se debe a que, por un lado, la hemodiálisis incrementa de forma transitoria la presión intracraneal, lo que en estos pacientes puede suponer un rápido deterioro de su situación clínica y la muerte. Por otra parte, la necesidad de anticoagulación durante la diálisis puede producir una dramática extensión de la hemorragia, con empeoramiento de la situación del paciente. Por tanto, desde el momento del diagnóstico debe demorarse la diálisis en lo posible mediante controles electrolíticos frecuentes y un manejo restrictivo del aporte de líquidos y



potasio. Cuando la diálisis debe realizarse se hará de forma “suave” para evitar un incremento de la presión intracraneal por desequilibrio osmótico. Se empleará un dializador de baja superficie y un flujo de 100 a 150 ml/minuto. Se realizará una diálisis sin heparina estricta mediante predilución y lavados con suero. Por lo demás el manejo incluirá el traslado a la UCI con las medidas apropiadas al caso, facilitar dexametasona Fortecortín®, para reducir el edema cerebral y la evaluación de la indicación quirúrgica en el caso de lesiones traumáticas, sangrado superficial o tratamiento de aneurismas. El pronóstico de la hemorragia intracraneal es, casi invariablemente, fatal en estos enfermos.

Aspectos peculiares de los pacientes con poliquistosis renal del adulto.

En los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, la aparición de una cefalea o un dolor facial inusual e intenso debido a una pequeña hemorragia “centinela” precede en semanas o meses a más de la mitad de los casos de rotura de aneurisma, por lo que debe realizarse arteriografía urgente si aparece esta sintomatología. Por otra parte, los enfermos que sobrevivan a un episodio de rotura de aneurisma deben someterse a un seguimiento estricto con reiteración de los estudios angiográficos.

Aquellos pacientes asintomáticos con algún caso familiar de rotura de aneurisma deben también estudiarse debido a la tendencia a la agregación familiar de estos episodios. Se ha recomendado que los estudios de despistaje en estos casos se inicien a partir de los 18 años de edad.

Bibliografía recomendada:

- 1.- Cloonan CC, Gattrell CB, Cushner HM. Emergencies in continuous dialysis patients: Diagnosis and management. Am J Emerg Med. 1990; 8: 134-148.
- 2.- Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 276-280.
- 3.- Nisseson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. Kidney int. 1993; 43: S51-S57.
- 4.- Blagg CR. Acute complications associated with hemodialysis. En: Maher F, ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp. 750-751.
- 5.- Jamerson MD, Wiegmann TB. Principles, uses, and complications of hemodialysis. Med Clin N Am. 1990; 74: 945-960.
- 6.- Maher JF, Schreiner GE. Hazards and complications of dialysis. N Engl J Med. 1965; 273: 370-377.
- 7.- Ismail N, Hakim R. Hemodialysis. En: Glasscock RJ, ed. Current therapy in nephrology and hypertension (3rd ed.), 1992, Mosby-Year Book, St. Louis 1992, pp. 306-322.
- 8.- Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown and Company. Boston 1988, pp. 106-120.
- 9.- Welik RA, Josselson J, Shen SY, Reed WR, Sadler JH. Repeated low-dose streptokinase infusions into occluded permanent, central-venous hemodialysis catheters. Kidney int. 1987; 31: 1210-1212.
- 10.- Lawson M, Bottino JC, Hurtubise MR, McCredie KB. The use of urokinase to restore the patency of occluded central venous catheters. Am J I.V. Ther and Clin Nutr. 1982; 9: 29-32.



- 11.- Ward MK, Shadfort M, Hill AVL, Kerr DNS. Air embolism during haemodialysis. Br Med J. 1971; 3: 74-78.
- 12.- Gerhardt RE, Koethe JD, Glickman JD, Ntoso KA, Hugo JP, Wolf Cj, Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. Am J Kidney Dis. 1995; 25: 343-345.
- 13.- Ayus JC, Olivero JJ, Adroque HJ. Alkalemia associated with renal failure. Arch Intern Med. 1980; 140: 513-515.
- 14.- Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. Nephron. 1989; 51: 119-120.
- 15.- Quintanilla A, Singer I. Metabolic alkalosis in the patient with uremia. Am J Kidney Dis. 1991; 17: 591-595.
- 16.- Morey A, et al. Alcalosis metabolica como complicación de la hemodiálisis con bicarbonato. Nefrología. 1995; 15: 175-177.
- 17.- Williams DJ, Jugurnauth J, Harding K, Woolfson RG, Mansell MA. Acute hipernatremia during bicarbonate-buffered haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9: 1170-1173.
- 18.- Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Knepshield JH. Death due to overheated dialysate during dialysis. Ann Intern Med. 1970; 73: 443-444.
- 19.- Hudson S, Taylor JE, Stewart WK. Undetected excessive ultrafiltration and serious haemodialysis during maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8: 477-479.
- 20.- Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. Am J Nephrol. 1990; 10: 123-127.
- 21.- Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. Journal of Dialysis. 1977; 1: 447-452.



- 22.- Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 262-266.
- 23.- Lara A, Ortega R, Jarava C, Palma A. Hemolisis aguda severa intradiálisis y ultrafiltración excesiva no detectada. *Nefrologia.* 1994; 14: 361-362.
- 24.- Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983; 33: 91-95.
- 25.- Ifudu O, Miles AM, Friedman EA. Hemodialysis immediately after acute myocardial infarction. *Nephron.* 1996; 74: 104-109.
- 26.- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 318-322.
- 27.- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980; 17: 811-819.
- 28.- Ko W, Kreiger KH, Isom OW. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Am Thorac Surg.* 1993; 55: 677-684.

TÍTULO:

**WORLD KIDNEY DAY 2025 (<https://www.worldkidneyday.org/>)
RECOMENDACIONES DEL DIA MUNDIAL DEL RIÑÓN 2025.**

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

- 1.- Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bizkaia. España.
- 2.- IMSS. HRG#2. CIUDAD DE MÉXICO. MÉXICO.

Correspondencia:

JULEN OCHARAN-CORCUERA. Correo electrónico:
julenocharan@yahoo.es

Resumen:

www.worldkidneyday.org. Detecta tempranamente, protege tu salud renal.

Se estima que la enfermedad renal crónica (ERC) afecta a aproximadamente 850 millones de personas en todo el mundo]. Si no se detecta y trata tempranamente, la ERC puede progresar a falla renal, conduciendo a graves complicaciones y mortalidad prematura. Para el año 2040, se proyecta que la ERC se convertirá en la quinta causa de años de vida perdidos, lo que confirma y resalta la urgente necesidad de estrategias globales para combatir a la enfermedad renal.

Palabras clave:

Salud renal. Detección. Enfermedad renal crónica. Día Mundial. Año 2025.



Detecta tempranamente, protege tu salud renal

Se estima que la enfermedad renal crónica (ERC) afecta a aproximadamente 850 millones de personas en todo el mundo [1]. Si no se detecta y trata tempranamente, la ERC puede progresar a falla renal, conduciendo a graves complicaciones y mortalidad prematura. Para el año 2040, se proyecta que la ERC se convertirá en la quinta causa de años de vida perdidos [2], lo que confirma y resalta la urgente necesidad de estrategias globales para combatir a la enfermedad renal.

Las poblaciones con riesgo elevado para desarrollar enfermedad renal deben realizar pruebas y evaluaciones específicas.

Los factores de riesgo mayores para enfermedad renal son:

- Diabetes
- Hipertensión
- Enfermedad cardiovascular
- Obesidad
- Historia de la enfermedad renal

Otros factores de riesgo:

- Falla renal aguda
- Enfermedad renal asociada al embarazo
- Enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso o vasculitis)
- Haber nacido prematuramente o con bajo peso al nacer
- Obstrucción del tracto urinario
- Presencia de cálculos renales frecuentes
- Defectos al nacimiento que afectan al tracto urinario de los riñones
- En países de bajos y medios ingresos, se ha asociado la presencia de enfermedad renal crónica a estrés por calor en trabajadores agrícolas [3], a picaduras por serpientes, toxinas



ambientales, remedios tradicionales, infecciones como hepatitis B o C, VIH o parásitos [4][5].

Pruebas simples, invasivas y costo-efectivas para poblaciones de alto riesgo:

- Medición de la presión arterial para detectar y en su caso controlar la presión arterial Índice de masa corporal (IMC), que es una estimación de grasa corporal basada en talla y peso. El IMC se puede calcular aquí.
- Prueba en orina:
 - Medición de albúmina en orina (albuminuria evaluar para daño renal. La relación albúmina creatinina urinaria (RACu) es el método preferible.
- Prueba de sangre:
 - Hemoglobina glucosilada o glucosa en ayuno para detectar la posibilidad de diabetes tipo 2.
 - Creatinina sérica (mas exacta si adicionalmente se mide cistatina C) para estimar la tasa de filtración glomerular que permite evaluar la función renal.

Deben implementarse globalmente políticas de detección temprana de ERC para individuos en riesgo, para reducir costos de atención a la salud asociados a falla renal y mejorar la calidad de vida de las personas en riesgo o afectadas.

- Los médicos y trabajadores de la salud de primer contacto deben recibir entrenamiento apropiado para integrar pruebas para ERC al cuidado de rutina de las poblaciones de alto riesgo, aun con algunas limitaciones de recursos [6][7].

- Las pruebas diagnósticas para ERC deben integrarse a las intervenciones en la comunidad (ejemplo: pruebas de salud materno-fetal, VIH, tuberculosis y para otras enfermedades no comunicables), para reducir costos y aumentar la eficiencia [8].
- La realización de pruebas diagnósticas también puede realizarse fuera del entorno médico, como por ejemplo en plazas, mercados, iglesias o en otras ubicaciones, dependiendo de las regulaciones locales y la disponibilidad de recursos.
- Los esfuerzos también se deben enfocar en incrementar la conciencia entre la población general, en promoción de la salud e implementación de programas educativos que empodera a los pacientes.

Bibliografía recomendada:

- [1] Colaboración GBDCKD. Carga mundial, regional y nacional de enfermedad renal crónica, 1990-2017: un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades 2017. Lancet . 29 de febrero de 2020;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- [2] Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Pronóstico de la esperanza de vida, años de vida perdidos y mortalidad por todas las causas y por causas específicas para 250 causas de muerte: escenarios de referencia y alternativos para 2016-40 para 195 países y territorios. Lancet . 10 de noviembre de 2018; 392(10159):2052-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
- [3] Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Enfermedad renal crónica de causa desconocida en comunidades agrícolas. New England Journal of Medicine. 2019;380(19):1843-1852. doi: 10.1056/NEJMra1813869
- [4] McCulloch M, Luyckx VA, Cullis B, et al. Desafíos del acceso a la atención renal para niños en entornos de bajos recursos. Nature reviews Nephrology . 2021/01/01 2021;17(1):33-45. doi: 10.1038/s41581-020-00338-7
- [5] Stanifer JW, Muir A, Jafar TH, Patel UD. Enfermedad renal crónica en países de ingresos bajos y medios. Nephrol Dial Transplant. Jun 2016;31(6):868-74. doi: 10.1093/ndt/gfv466
- [6] Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, et al. Enfoque práctico para la detección y el tratamiento de la enfermedad renal crónica para el médico de atención primaria. Am J Med . Feb 2016;129(2):153-162 e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.025

[7] Vassalotti JA, Boucree SC. Integración de la ERC en la atención primaria de EE. UU.: superando las brechas de conocimiento e implementación. *Kidney Int Rep.* Mar 2022;7(3):389-396. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1066

[8] Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, et al. El caso de la identificación temprana y la intervención de la enfermedad renal crónica: conclusiones de una conferencia sobre controversias de la KDIGO (enfermedad renal: mejora de los resultados globales). *Kidney International.* Enero de 2021; 99(1):34-37. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012

