

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto de 2024

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea) • Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



## • EDITORIAL

Evolución de la atención de la enfermedad renal diabética:  
innovación, colaboración y acción proactiva

## • RECOMENDACIONES

Sociedad Argentina de Diabetes-Sociedad Argentina de Nefrología

Recomendaciones transdisciplinarias para el manejo del paciente con enfermedad renal diabética

- Diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad renal crónica
- Control metabólico en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica
- Manejo de los lípidos en la enfermedad renal crónica
- Nutrición en la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus
- Hipertensión arterial: IECA-ARA-finerenona, ¿otros fármacos antihipertensivos?
- Inhibidores del cotransporte SGLT-2
- Tratamiento de la obesidad. AR-GLP1, naltrexona-bupropión, cirugía bariátrica
- Calcio-fósforo y anemia en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica
- Nefrotoxicidad por fármacos



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto 2024  
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## COMITÉ EDITORIAL

### Directores:

**Dr. Gustavo Frechtel.** Médico especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA); Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Alicia Jawerbaum.** Investigadora Principal del CONICET; Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Carmen Sylvia Mazza.** Médica Pediatra; Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica (UBA), Sede Garrahan; Consultora del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Secretaria:

**Dra. Guadalupe Vanoli.** Médica especialista en Medicina Interna; Médica especialista en Nutrición; Egresada de la Escuela de Graduados en Diabetes; Médica de Planta de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Nutrición, Sede UDH Hospital Ramos Mejía; Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Integrantes:

**Dr. Guillermo Alzueta.** Médico especialista jerarquizado en Clínica Médica y Endocrinología, calificación agregada en Diabetes por el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dr. Pablo Javier Avila.** Médico especialista en Medicina Interna; Médico de Planta de la Sección Crónicos Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza, Argentina.

**Dr. Luis Biliato.** Médico Diabetólogo, Área de Salud Maipú, Hospital Del Carmen, OSEP, Mendoza, Argentina.

**Dr. Guillermo De Marziani.** Médico especialista en Medicina Interna (UBA), Nefrología y Medio Interno (UBA), Magister en Diabetes (USAL); Médico de Planta del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Victoria Dicatarina Losada.** Médica especialista en Medicina Interna (UBA), especializada en Diabetología, Pie diabético y Cicatrización de Heridas; Médica a cargo del consultorio de Pie Diabético y Heridas del Hospital Nacional Dr. Baldomero Sommer, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dr. Guillermo Dieuzeide.** Médico, Doctor en Medicina (UBA), especialista en Endocrinología y Diabetes, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Cristina Faingold.** Jefa del Servicio de Endocrinología Dr. César Milstein; Directora asociada de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA); Médica de Planta, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Claudia Folino.** Médica especialista en Medicina Interna (UBA-Lanari) y en Nutrición (UCA); Médica en la Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favalaro Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Laura Gaette.** Médica Pediatra especialista en Nutrición; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Docente de la Carrera de Médico especialista en Nutrición Infantil (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dr. Luis Grosembacher.** Médico Endocrinólogo; Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto 2024  
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## COMITÉ EDITORIAL

**Dra. Susana Gutt.** Médica especialista en Nutrición; Maestría en Educación; Jefa de Trabajos Prácticos Cátedra de Nutrición UDH Italiano; Médica asociada de la Sección Nutrición, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Valeria Hirschler.** Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Estadística para Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Instituto de Cálculo (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Lorena Lequi.** Médica especialista en Clínica Médica, Máster en Factores de Riesgo Cardiovascular, Universidad de Barcelona; Maestría en Diabetes y Nutrición (UCC); Codirectora de Mains Bleues, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

**Dr. Guillermo Marcucci.** Médico especialista en Clínica Médica, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.

**Dra. Julieta Méndez.** Médica especialista universitaria en Medicina Interna y en Nutrición, especializada en Diabetes, docente adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Verónica Ojeda Heredia.** Médica especializada en Diabetes (SAD); especialista Universitaria en Diabetes (UNC); Jefa del Servicio de Diabetes, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

**Dra. Claudia Otero.** Médica egresada (UBA); especialista en Medicina General, Familiar y Comunitaria; especialista en Nutrición, Magíster en Diabetes; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Vanina Pagotto.** Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica; especialista en Estadísticas en Ciencias de la Salud (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Lucía Fiorella Poggio.** Médica especialista en Medicina Interna (UBA) y en Geriátría (SAGG); Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Graciela Rubin.** Médica Cirujana (UNC), especialista en Clínica Médica, experta en Diabetes, Docente universitaria, Córdoba, Argentina.

**Dr. Silvio Schraier.** Médico especialista Universitario en Nutrición y Diabetes; Docente adscripto de Medicina Interna-Nutrición (UBA); Director de la Carrera de especialización en Nutrición (UBA-sede HIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Miriam Tonietti.** Médica Pediatra especialista en Nutrición (UBA), especialista en Nutrición infantil, Magister en Diabetes; Subdirectora de la Carrera de especialistas en Nutrición Pediátrica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Aldana Trabucchi.** Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), IDEHU, CONICET-UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Selva Elizabeth Trejo.** Médica especialista en Docencia Universitaria y en Salud Social y Comunitaria; Magíster en Salud Familiar y Comunitaria; Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes, Hospital Regional Dr. R. Carrillo; Directora del Instituto de Estudios e Investigaciones en Enfermería de la Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y Salud, Universidad Nacional de Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina.



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

## COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

### **Presidente:**

Dr. Martín Rodríguez

### **Vicepresidenta:**

Dra. María Gabriela Rovira

### **Secretaria:**

Dra. Susana Apoloni

### **Tesorero:**

Dr. Edgardo Trinajstic

### **Prosecretaria:**

Dra. María Laura Pomares

### **Protesorera:**

Dra. María Yuma

### **Vocales Titulares:**

Dra. Susana Salzberg

Dra. Carolina Gómez Martín

Dr. Javier Remón

Dr. Rubén Saurral

Dr. Raúl David

Dra. María Marta Curet

### **Vocales Suplentes:**

Dr. Javier Giunta

Dra. Natalia Dascani

### **Revisores de Cuentas Titulares**

Dr. León Litwak

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Graciela Fuente

Dr. Alejandro de Dios

## **Sociedad Argentina de Diabetes**

Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 3984-4269. E-mail: [revistasad@diabetes.org.ar](mailto:revistasad@diabetes.org.ar) Sitio web: [www.diabetes.org.ar](http://www.diabetes.org.ar)

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto 2024  
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## REGISTROS LEGALES E INDEXACIÓN

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

### Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: RL-2022-39955779-APN-DNDA#MJ. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

La Revista de la SAD esta indizada en Scielo Argentina; en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (NB); en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en PERIÓDICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias); en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico); en AmelICA; en Malena; en Google Académico; en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA); en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona); y en la base de datos Scopus (Elsevier).

La Revista SAD y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Director: Facundo Lugones.

Editora: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curpaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406),

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481.

E-mail: [comercial@lugones.com.ar](mailto:comercial@lugones.com.ar)

[www.lugoneseditorial.com.ar](http://www.lugoneseditorial.com.ar)



Año 58 • Volumen 58 • N° 2 Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto de 2024  
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.: Curpaligüe 202 9° B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 2 • Suplemento documento intersocietario • Mayo-agosto 2024  
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## TABLA DE CONTENIDOS

## TABLE OF CONTENTS

<b>EDITORIAL</b>	<b>EDITORIAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evolución de la atención de la enfermedad renal diabética: innovación, colaboración y acción proactiva</b> Alejandro Dain 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evolution of care for diabetic kidney disease: innovation, collaboration and proactive action</b> Alejandro Dain 1</li> </ul>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>RECOMMENDATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Recomendaciones transdisciplinarias para el manejo del paciente con enfermedad renal diabética</b> Sociedad Argentina de Diabetes-Sociedad Argentina de Nefrología 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Transdisciplinary recommendations for the management of patients with diabetic kidney disease</b> Sociedad Argentina de Diabetes-Sociedad Argentina de Nefrología 3</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 1: Diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad renal crónica</b> Claudia Barada, Alejandro Dain, Carolina Gómez Martin, Javier Robaina Sindín 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 1: Diagnosis of diabetes mellitus and chronic kidney disease</b> Claudia Barada, Alejandro Dain, Carolina Gómez Martin, Javier Robaina Sindín 5</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 2: Control metabólico en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica</b> Alejandra Cicchitti, Bárbara Arinovich, Elisa Morales, Inés Argerich 11</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 2: Metabolic control in different stages of chronic kidney disease</b> Alejandra Cicchitti, Bárbara Arinovich, Elisa Morales, Inés Argerich 11</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 3: Manejo de los lípidos en la enfermedad renal crónica</b> Natalia Nardelli, Pablo Corral, Sergio Giménez, Augusto Lavalle Cobo, Juan Patricio Nogueira, Laura Schreier 16</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 3: Lipid management in chronic kidney disease</b> Natalia Nardelli, Pablo Corral, Sergio Giménez, Augusto Lavalle Cobo, Juan Patricio Nogueira, Laura Schreier 16</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 4: Nutrición en la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus</b> María Laura Pomares, Teresa Bensusán, Valeria Batistella, Carlos Callegari, Yanina Macció, Mariela Volta 21</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 4: Nutrition in chronic kidney disease and diabetes mellitus</b> María Laura Pomares, Teresa Bensusán, Valeria Batistella, Carlos Callegari, Yanina Macció, Mariela Volta 21</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 5: Hipertensión arterial: IECA-ARA-finerenona, ¿otros fármacos antihipertensivos?</b> Gustavo Lavenia, Luis Melendrez Chas, Fabiana Dávila, Ezequiel Forte, Rafael Maldonado, Susana Apoloni, Adrián Pierangelo, Josefina Destaville 25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 5: High blood pressure: ACEI-ARA-finerenone, other antihypertensive drugs?</b> Gustavo Lavenia, Luis Melendrez Chas, Fabiana Dávila, Ezequiel Forte, Rafael Maldonado, Susana Apoloni, Adrián Pierangelo, Josefina Destaville 25</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 6: Inhibidores del cotransporte SGLT-2</b> Felipe Inserra, Hugo Sanabria, Yanina Castaño, Carlos Castellaro, Diego Márquez, Enrique Dorado, Leonardo Sivak 33</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 6: SGLT-2 cotransport inhibitors</b> Felipe Inserra, Hugo Sanabria, Yanina Castaño, Carlos Castellaro, Diego Márquez, Enrique Dorado, Leonardo Sivak 33</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 7: Tratamiento de la obesidad. AR-GLP1, naltrexona-bupropión, cirugía bariátrica</b> Fabiana Vázquez, Carla Gauna, Jimena Coronel, Juliana Mociulsky, Paola Harwicz, Vanina Beitia 40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 7: Treatment of obesity. AR-GLP1, naltrexone-bupropion, bariatric surgery</b> Fabiana Vázquez, Carla Gauna, Jimena Coronel, Juliana Mociulsky, Paola Harwicz, Vanina Beitia 40</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 8: Calcio-fósforo y anemia en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica</b> Jimena Soutelo, Elisa del Valle, Liliana Andrade, Gustavo Laham, Daniela Wojtowicz, Andrea Sanmartino, Marcelo Serrano 44</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 8: Calcium-phosphorus and anemia in different stages of chronic kidney disease</b> Jimena Soutelo, Elisa del Valle, Liliana Andrade, Gustavo Laham, Daniela Wojtowicz, Andrea Sanmartino, Marcelo Serrano 44</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CAPÍTULO 9: Nefrototoxicidad por fármacos</b> Marina Papaginic, Guillermo Rosa Diez, Sonia Butto, Claudio González 54</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CHAPTER 9: Drug nephrotoxicity</b> Marina Papaginic, Guillermo Rosa Diez, Sonia Butto, Claudio González 54</li> </ul>

**Introducción**

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es una publicación científica arbitrada, mediante sistema de doble ciego, que edita con frecuencia cuatrimestral la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD, Ciudad de Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre a los que se agregan dos suplementos por ciclo anual. Habitualmente uno de ellos se dedica a congresos y jornadas de la SAD, y el otro a temas de interés particular.

Su objetivo es comunicar investigaciones y actualizaciones científicas de la Argentina y de América Latina sobre diabetes mellitus y ramas afines para propiciar el debate sobre las problemáticas vinculadas a la especialidad y brindar a la población médica información científicamente comprobable.

La Revista publica artículos originales e inéditos de investigación clínica o experimental, revisiones, actualizaciones, guías, consensos y recomendaciones, entre otros aspectos relacionados con la salud de las personas con diabetes. Está dirigida a médicos especialistas en la patología de referencia en particular, a médicos de todas las disciplinas en general que tengan interés en el área, investigadores y docentes, la publicación se edita en idioma español con resumen en español e inglés.

La Revista de la SAD fue creada en 1967 y, desde entonces, se publica en formato impreso. A partir de 2014 se edita, además, en soporte electrónico.

La Revista se reserva el derecho de aceptar o no las contribuciones recibidas, de conformidad con su alcance temático y con el cumplimiento de sus normas editoriales.

Las opiniones emitidas por los autores de los artículos son de su exclusiva responsabilidad.

Todos los trabajos presentados para preevaluación ante el Comité Editorial deben tener títulos en dos idiomas (español e inglés) y estar firmados por los autores con nombre/s y apellido/s completos, o tener declaración de autor institucional o indicar su origen. En cada documento debe constar el nombre completo de la institución de trabajo del autor o autores, o en su caso, declaración de trabajador independiente. En la mención de la afiliación de los autores es obligatorio el uso del nombre completo de la institución. Cada afiliación debe incluir provincia y país de la institución.

**1. Objetivo y contenido**

El presente reglamento se basa en los principios y objetivos orientadores del Estatuto de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), como así también en las guías de buenas prácticas ético-legales vigentes de las revistas médicas, en el Derecho Internacional aplicable de los Derechos Humanos y en el Derecho Positivo Vigente Argentino.

En los aspectos formales y metodológicos el presente reglamento es consistente con las disposiciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) en particular con los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica". La versión integral de dichos requerimientos se ubica en: <http://www.icmje.org/>. El documento completo traducido al español por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en: [http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos\\_de\\_Uniformidad.pdf](http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf).

Del mismo modo, también se han consultado, y aplicado en sus partes pertinentes, las recomendaciones y guías para publicaciones de investigaciones médicas en <http://www.equator-network.org>, y su versión en castellano en <http://www.espanol.equator-network.org>.

En cuanto al estilo de redacción deberán adoptarse las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva ortografía de la lengua española. Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

Las publicaciones y Revista de la SAD consisten en distintos trabajos y comunicaciones, tanto en soporte digital como papel, destinadas a la difusión de los objetivos de la Sociedad vinculados tanto a la investigación clínica, básica, conductual, epidemiológica y/o social; como a la prevención, control y asistencia de la diabetes.

Las publicaciones y contenidos que se realicen desde la SAD, en cualquier formato y cualquiera sea su contenido, se consideran de propiedad intelectual de la Sociedad, renunciando de pleno derecho los autores que voluntariamente presenten sus trabajos para la publicación a la SAD; la responsabilidad por presentar las autorizaciones correspondientes a difundir materiales previamente publicados corre por exclusivamente de los autores que utilizaran la misma en sus trabajos.

El Comité Editorial estará integrado por tres directores y un secretario editorial. La actividad del secretario editorial es la única remunerada.

La SAD designará, a través de su Comisión Directiva, los miembros que integren el Comité Editorial de las Publicaciones y Revista de la SAD a

propuesta de una terna de candidatos enviados por el Comité Editorial y/o sugeridos por la Comisión Directiva. La renovación de los miembros deberá ser secuencial cumpliendo un período de 6 años, renovables por un período consecutivo de dos años.

Para revestir la calidad de miembro del Comité debe tratarse de socios activos de la SAD, con una antigüedad no inferior a cinco años, sin antecedentes disciplinarios, con trayectoria acreditada en el campo de la Docencia y/o Investigación, y con ausencia de conflictos de interés potenciales o reales que puedan afectar la libertad de criterio y opinión. Los miembros del Comité Editorial no pueden formar parte de la Comisión Directiva de la SAD.

El Comité Editorial funcionará con plena autonomía debiendo garantizarse su libertad e independencia en la evaluación de los trabajos y en las decisiones que tome dentro del área de su competencia.

El Consejo Editorial estará integrado por representantes de los Comités de Trabajo y un representante del CIDEI. Cada Comité de trabajo deberá designar a un miembro por un período de 3 años, renovable por un período consecutivo. Tendrá como principal responsabilidad coordinar la comunicación entre su propio Comité de trabajo, el CIDEI y el Comité Editorial en relación con los trabajos de actualización periódicos de cada área, como así también sugerir temas y autores a invitar para la redacción de artículos de revisión, guías y recomendaciones. El Comité Editorial deberá reunirse (formato presencial, virtual o híbrido) al menos tres veces por año a fin de coordinar y hacer el seguimiento de las tareas del Consejo Editorial, reuniones cuyo contenido deberá quedar registrado en un libro de actas. La labor de la revista será informada anualmente por los miembros del Comité Editorial a la Comisión Directiva, quedando este informe registrado en el libro de actas.

**2. Principios y pautas de alcance general**

**2.1 Protección de derechos y datos sensibles**

Las publicaciones y Revista de la SAD serán respetuosas de las disposiciones legales vigentes aplicables, en particular aquellas vinculadas a la protección de datos personales y sensibles, a los derechos de los pacientes, y a las normas sobre protección de los derechos de los sujetos de investigación biomédica.

En referencia a las publicaciones que se realicen en el marco de investigaciones, debe tenerse presente que se han establecido estándares éticos y científicos tales como el Decálogo de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, las Guías Éticas Internacionales para Investigación biomédica que involucra seres humanos, del CIOMS y de la OMS, las Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Al mismo tiempo, debe considerarse la pertinencia de la Declaración Universal de los Derechos del Hombre de las Naciones Unidas, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y el Tratado sobre eliminación de distintas formas de tortura, entre otros, ya que se trata de normas tutoras de la dignidad e integridad de las personas involucradas en investigación biomédica.

En la actualidad también resultan un horizonte esencial para la evaluación de las publicaciones que involucren investigación biomédica, la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos y la Declaración Internacional de Protección de Datos Genéticos y Proteómicos de la UNESCO, en general, y en particular el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación que ha incorporado sendas disposiciones aplicables al ámbito de la investigación biomédica y en ciencias de la salud. Estas normas establecen la importancia de la revisión ética, jurídica y científica de la investigación biomédica, del proceso del consentimiento informado y de la protección apropiada de grupos vulnerables.

Conforme la Pauta II. E. sobre Privacidad y Confidencialidad del ICMJE los pacientes, cuyos datos figuren en las publicaciones y sean identificables deben prestar un consentimiento informado explícito para la autorización de la publicación de sus datos sensibles y personales. Este requerimiento debe ser de cumplimiento reforzado y estricto en el caso de publicación de datos de salud de personas menores de 16 años, donde se requerirá la autorización formal de sus representantes legales.

En el caso de presentación de resultados o datos vinculados a la investigación con seres humanos, los autores deben acreditar que la misma se realizó con autorización de la autoridad estatal pertinente, como así también del comité de docencia e investigación, y con la autorización y monitoreo del comité de ética en investigación.

Cuando se trate de estudios preclínicos con animales, deberá acreditarse el cumplimiento con las normas y recomendaciones vinculadas a la protección de los derechos y bienestar animal y las guías vigentes para el cuidado y uso de animales de experimentación.

**2.2 Conflictos de interés**

A los efectos del presente reglamento se define el conflicto de interés cuando un interés de naturaleza secundaria (financiero, académico, labo-

ral) perturba, afecta o incide negativamente al interés primario en el contenido de la publicación (integridad, responsabilidad, derechos de pacientes, seguridad y calidad de datos).

En la presentación de los trabajos para ser evaluados por el Comité Editorial, todos los autores, sin excepción, deben manifestar, en calidad de declaración jurada, la presencia o ausencia de conflictos de intereses, sean de naturaleza aparente, potencial o real.

### 2.3 Aspectos éticos-regulatorios

Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

Cabe aclarar que la Revista de la SAD sigue las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* por ejemplo en el referente a "Responsabilidades del autor - Conflictos de interés" (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities-conflicts-of-interest.html>).

### 3. Procedimientos operativos de aceptación y evaluación

El material enviado para su publicación será evaluado inicialmente por el secretario de redacción (o la persona que designe el Comité Editorial) para acreditar el cumplimiento de los requisitos formales para la admisión. El autor solicitante debe manifestar preliminarmente que se trata de un trabajo inédito, original y sin publicar.

Luego, en caso que sean acreditados los requerimientos de admisibilidad, el trabajo será sometido a la consideración de dos árbitros externos a designar por el Comité Editorial. Las distintas comunicaciones que se realicen entre la Secretaría de la Revista y el Comité Editorial, y entre estos y los autores, se realizará digitalmente a través de las direcciones de correo electrónico indicadas por cada una de las partes. Los datos personales del autor/res y de los evaluadores se mantendrán anonimizados.

Los aspectos más relevantes en la evaluación del manuscrito por parte de los revisores están contenidos en el "Formulario de Revisión"; ese formulario deberá contener las pautas y recomendaciones establecidas por el ICMJE en el apartado II.E.2.

En el proceso de revisión debe asegurarse el anonimato de los revisores y los derechos de autor con el compromiso de la destrucción del material una vez concluida el proceso de evaluación; asimismo, debe preverse una indicación acerca de la existencia de algún conflicto de intereses que obligara al revisor a excluirse de la evaluación. Se debe dejar asentado en el formulario la justificación de la decisión del revisor marcando las fortalezas y debilidades del manuscrito, pudiendo efectuar sugerencias anónimas acerca de su contenido bajo la forma de comentarios para el/los autor/es y para el editor de la Revista.

La decisión final sobre la evaluación definitiva de los trabajos recaerá en el Comité Editorial, considerando las evaluaciones de los revisores; el Comité se reserva el derecho de aceptar o rechazar las contribuciones recibidas y, si fueran aceptadas, el orden de publicación y la sección donde publicarse. Además, el Comité Editorial puede sugerir cuando considere necesario las correcciones de estilo que considere oportunas. La aceptación o rechazo del material enviado a publicación y su fecha de publicación serán informadas oportunamente al autor responsable por correo electrónico.

En aquellos casos en que los evaluadores o el Comité lo estimen pertinente, podrá darse lugar a una solicitud de revisión de trabajos rechazados, cuando el mismo se presente considerando las observaciones realizadas por los revisores o el Comité.

Los trabajos finalmente aceptados y publicados solo podrán ser reproduci-

dos con el permiso expreso del Comité Editorial, o en su defecto a través de una autorización de la máxima autoridad de la SAD.

### 3.1 Procedimiento de remisión de trabajos

Los autores deberán cargar sus manuscritos en [revistasad.com](http://revistasad.com) y loguearse (ver instructivo de carga de trabajos) y además remitirlos por correo electrónico a: [revistasad@diabetes.org.ar](mailto:revistasad@diabetes.org.ar). Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio mediante un procesador de texto, sobre una página configurada (indicar las características de diseño que el Comité y el responsable de la edición dispongan).

Los distintos trabajos que se publiquen en la Revista SAD pueden estar divididos en las siguientes categorías o secciones: artículos originales (trabajos completos y comunicaciones breves), artículos especiales, resúmenes o dossiers de presentaciones de Congresos de la SAD, artículos de revisión, informe de casos, imágenes en diabetes, comentarios editoriales (solo por invitación del Comité Editorial) y comentarios bibliográficos. La evaluación se realizará por revisores designados por el Comité Editorial con anonimización tanto de autores como de revisores.

Deberían consignarse las distintas tipologías, cantidad de caracteres, tipo de tablas, referencias, ilustraciones, figuras, extensiones, etc. (esto debería establecerse con el Comité y el responsable de la edición de las publicaciones y revistas).

### 3.2 Contenido y estructura de los trabajos

#### 3.2.1. Artículos originales

1) Introducción: explicación causal sobre la motivación del trabajo y sus objetivos de forma clara y sintética. 2) Objetivos: se debe detallar en forma clara y precisa el objetivo general y debe resumir la meta final a la que apunta una investigación. Se centra en el propósito global y el objeto principal de estudio y le da orientación a todo el proyecto. Los objetivos específicos se derivan del objetivo general. Son metas más concretas que permitirán alcanzar el objetivo general. Se sugiere que no sean más de cuatro. Es importante que cada uno indique un propósito específico, deben ser concretos, acotados y realizables. 3) Materiales y métodos: indicación de la información disponible al momento de escribirse el trabajo, pormenorizado de tal manera que permita su reproducción (puede citarse la referencia donde debe constar los detalles requeridos); además de la información técnica, deben enumerarse las herramientas estadísticas utilizadas. 4) Resultados: deberá presentar los resultados en una secuencia lógica en el cuerpo del texto, los cuadros y las ilustraciones, evitando repetir en el texto los datos incluidos en las tablas o figuras; también se podrá hacer hincapié sucintamente de cualquier observación importante que los autores consideren. 5) Discusión: descripción de los aspectos novedosos o importantes del estudio y sus conclusiones, incluyendo las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, como así también las consecuencias para futuras investigaciones, evitando conclusiones no sustentadas por los resultados; y relacionando los resultados obtenidos con otros estudios relevantes. Se debe considerar la descripción de la contribución de cada autor al trabajo. 6) Reconocimientos: se deberá especificar con uno o más enunciados a: a) aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) la existencia de apoyo material y financiero, especificando la naturaleza de este. 7) Conflicto de intereses: incluir las declaraciones de cada uno de los autores mediante sus siglas; si ninguno de ellos las posee, puede incluir la siguiente frase o similar: "Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación con esta publicación".

#### 3.2.2. Comunicaciones breves

Se refieren a la descripción de observaciones, presentación de situaciones clínicas, resultados preliminares, tecnología médica, procedimientos u otros aspectos de interés. La redacción y presentación del manuscrito es similar a la señalada en "Aspectos generales en la preparación del manuscrito".

La estructura tendrá las siguientes características: 1) Resumen en castellano y en inglés: la extensión máxima será de 150 palabras. No es necesario que sean estructurados. Deben incluir palabras clave (hasta cinco). 2) Relato: tendrá una extensión máxima de 1400 palabras de texto (excluye resúmenes, bibliografía y tablas o figuras), con no más de cuatro (4) ilustraciones (tablas, gráficos o fotografías). Escribir una breve introducción que destaque la importancia del tema, señalando las experiencias similares publicadas. Luego se describirá la observación o el cuadro clínico del paciente y finalmente se realizará una discusión o comentario. 3) Bibliografía: no se debe incluir más de 15 citas, respetando las instrucciones señaladas.

#### 3.2.3. Presentación o informe de casos

La presentación o informe de casos tiene por propósito la enseñanza o novedad de casos clínicos que por su envergadura o excepcionalidad tengan significancia en el diagnóstico o tratamiento de la diabetes, debería

contar con los siguientes tramos: a) Introducción, b) Caso/s propiamente dicho, c) Discusión. En todos los casos deben tenerse presente las pautas de protección de datos personales y sensibles de los pacientes participantes.

Se refiere a la presentación de pacientes o serie de pacientes con una enfermedad inusual o con un cuadro clínico poco frecuente, cuya descripción tenga importancia en la práctica diabetológica y cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: a) Efectos secundarios o interacciones adversas aún no comunicados o inusuales, relacionados con medicamentos; b) Presentación inusual de una enfermedad; c) Nuevas asociaciones o variaciones en el proceso de una enfermedad; d) Presentación, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad nueva o emergente; e) Una asociación inesperada entre enfermedades o síntomas; f) Un evento inesperado observado en el curso clínico de una enfermedad o en su tratamiento; g) Resultados o hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o de un efecto adverso. La estructura será similar a la de las Comunicaciones breves.

Para ser considerado autor de una presentación de caso clínico es necesario haber contribuido con la idea, la elaboración intelectual, redacción y revisión del informe. La atención del paciente que se presenta no constituye un criterio de autoría. Puede dejarse constancia de ello en Agradecimientos.

*Nota: tanto en Comunicaciones breves como en Presentación de casos, los editores podrán decidir la inclusión en la versión impresa solo del resumen y del abstract del manuscrito.*

### 3.2.4. Artículos especiales

Se trata de informes científicos que pueden contener aportes y contribuciones al conocimiento de la diabetes, desde otras disciplinas no biomédicas, que contengan aspectos filosóficos, antropológicos, jurídicos, éticos o sociales, deberían por lo menos incluir un resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

### 3.2.5. Artículos de revisión

Estos trabajos serán elaborados por un experto en determinada área del conocimiento asociado al estudio de la diabetes y la convocatoria se realizará por invitación del Comité Editorial.

Los Consensos, Guías y Recomendaciones:

- Deberán ser propuestos desde los estamentos orgánicos de la Sociedad, en este caso el DEI, con el aval de Comisión Directiva, para definir las prioridades y constituir los grupos de trabajo.

- En caso de originarse en los Comité de Trabajo, estos deberán contar con la autorización y supervisión del DEI y de la Comisión Directiva.

- Para su publicación y difusión, además de la revisión habitual por pares, deberán contar con la aprobación de los organismos correspondientes de la Sociedad.

## 4. Citas y referencias

Las citas y referencias se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. Para favorecer la homogeneidad y claridad debe utilizarse el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Una completa muestra de referencias, en idioma español, puede encontrarse en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>

Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en el Index Medicus. Puede consultarse la "List of Journals Indexed in Index Medicus" que se puede obtener a través de la página de la Biblioteca en Internet: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lisweb.pdf>

• Ejemplo 1 (revista): Relacione los seis primeros autores seguidos por et. al.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347(4): 284-7.

Como opción, si una revista tiene paginación continua por volumen (como la mayoría de las revistas) se puede omitir el mes y el número de edición.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347: 284-7.

• Ejemplo 2 (libro):

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

• Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-78.

• Ejemplo 4 (abstract):

- Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

*Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>*

## 5. Tablas o cuadros e ilustraciones

Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla. Para ello se recurrirá a: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#h>.

Las ilustraciones deben presentarse como archivo adjunto y además insertadas o colocadas en el cuerpo de texto. El archivo deberá tener formato JPG en la mejor resolución posible. Evite la utilización de fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información indicada. Los titulares y las explicaciones detalladas en las ilustraciones forman parte de las leyendas o epígrafes de las figuras y no de las ilustraciones mismas.

Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (a 300 dpi, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior.

Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto.

Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del copyright autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinte en las fotomicrografías.

## 6. Abreviaturas y símbolos

Deben utilizarse solamente abreviaturas de uso común y estandarizado. No deben incluirse abreviaturas en los títulos, subtítulos, resúmenes y conclusiones. El término completo representado por la abreviatura debe preceder dicha abreviatura la primera vez que aparece en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

## 7. Página principal e inicial

Debe tener el siguiente contenido: a) el título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo; b) título corto o "running title" con no más de 40 caracteres; c) el tipo o naturaleza del trabajo; d) el nombre y apellido de cada autor, con su más alto grado o grados académico(s) y filiación institucional; e) el nombre del o los departamento(s) e institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo; f) nombre, dirección postal, y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito; g) fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos; h) el número de figuras y tablas que acompañan al manuscrito.

Es necesario que quienes figuren como autores deben haber participado activa y significativamente en la investigación o elaboración del manuscrito y hacerse responsables de todo su contenido. Esta nota inicial debe estar firmada por todos los autores, aceptándose una copia escaneada con las mismas.

## 8. Resumen y palabras clave

La segunda página debe incluir el resumen, aclarando los objetivos generales y particulares del trabajo, los aspectos metodológicos, hallazgos y conclusiones principales, con especial énfasis en las cuestiones novedosas o aportes significativos del trabajo, tiene que estar redactado en español e inglés. Al pie deben identificarse las palabras o frases claves, también en español e inglés.

Deben seleccionarse aquellas palabras o frases claves que puedan orientar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo y que pudieran ser publicadas con el resumen. Se sugiere emplear los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH por sus siglas en inglés) del Index Medicus. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

## **Evolución de la atención de la enfermedad renal diabética: innovación, colaboración y acción proactiva**

### *Evolution of care for diabetic kidney disease: innovation, collaboration and proactive action*

En el ámbito de la diabetes mellitus (DM) y la nefrología, la enfermedad renal diabética (ERD) se destaca como un desafío clínico ineludible que exige una revisión crítica de nuestras estrategias actuales. Con la creciente prevalencia de la DM a nivel global y su estrecha interrelación con la enfermedad renal crónica, queda claro que la atención médica requiere una transformación radical para abordar esta compleja patología de forma efectiva.

Las cifras actuales subrayan la magnitud del problema: se estima que aproximadamente un tercio o más de los pacientes con DM2 enfrentan el riesgo de desarrollar algún grado de ERD, incrementando su vulnerabilidad a complicaciones cardiovasculares, hospitalizaciones recurrentes, con una notable disminución en su calidad de vida. Estas estadísticas invitan a reflexionar sobre la trayectoria seguida hasta la fecha y a cuestionar si nuestras prácticas clínicas convencionales realmente están abordando la complejidad de esta patología multifacética.

Desde los comienzos de la medicina moderna hasta hoy, hemos logrado avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de la ERD. No obstante, nos encontramos en un punto de inflexión donde el paradigma actual ya no es suficiente. La detección tardía de este trastorno y las persistentes tasas de progresión a etapas avanzadas, así como su elevada asociación con la enfermedad cardiovascular que aumentan la morbimortalidad, plantean interrogantes cruciales sobre la eficacia de nuestras prácticas vigentes y el alcance de nuestra comprensión científica.

Al adentrarnos en el futuro inminente, nos hallamos ante la imperiosa necesidad de rediseñar nuestras estrategias de atención médica para abordar la ERD con un enfoque innovador y trascendental. Esta transformación esencial implica una metamorfosis de nuestra mentalidad, catalizando una transición desde una postura reactiva

hacia una actitud proactiva, centrada en la prevención y el diagnóstico precoz. Ha llegado el momento de desafiar las normas establecidas y explorar nuevas fronteras en la ciencia y la práctica clínica.

Para alcanzar estos cambios, resulta crucial reevaluar críticamente nuestro abordaje actual e identificar áreas de mejora. La concientización y educación, tanto del personal sanitario como de la población en general, son pilares fundamentales para fomentar una mayor comprensión de los riesgos asociados con la ERD y la importancia de la detección temprana.

Sumado a esto, la colaboración interdisciplinaria entre diversos profesionales de la salud es indispensable para brindar una atención integral y coordinada a los pacientes con esta enfermedad. Esta sinergia entre médicos, enfermeras, nutricionistas y otros expertos garantiza una atención integral que aborde no solo los aspectos físicos de la enfermedad, sino también las dimensiones emocionales y sociales que influyen en la salud y el bienestar del paciente.

Además de estos componentes esenciales, el manejo de los factores de riesgo como el metabolismo glucídico, el perfil lipídico, la presión arterial y el hábito tabáquico, junto con la promoción de la actividad física y una alimentación saludable, son aspectos clave que no deben soslayarse en el tratamiento integral de la ERD.

En la vanguardia de la innovación terapéutica emergen nuevas moléculas como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1), con un horizonte que se muestra promisorio con nuevas moléculas y vías fisiopatológicas, que representan un cambio de paradigma de enfoques cardio y renoprotectores. Estos fármacos no solo brindan beneficios metabólicos, sino que también evidencian efectos positivos sobre la función renal y la salud cardiovascular de los pacientes

con ERD, con un contundente impacto en la reducción de la mortalidad renal y cardíaca, con mejoría de la expectativa y la calidad de vida.

Por otra parte, la incorporación de tecnologías innovadoras como el monitoreo continuo de glucosa (MCG) podría adquirir un papel interesante en el diagnóstico y seguimiento de las personas con DM y nefropatía. Esta herramienta permite una evaluación detallada y precisa de los niveles de glucosa en sangre, facilitando así un control más efectivo y personalizado de la DM en pacientes con enfermedad renal, asimismo colabora activamente en el cambio o introducción de nuevas moléculas antidiabéticas, permitiendo una rápida evaluación de la persona, con ajustes dinámicos de los tratamientos.

En definitiva, nos encontramos en un momento de reinención trascendental en el manejo de la ERD. Es tiempo de desafiar las tradiciones arraigadas, superar los límites de lo establecido, y adoptar un enfoque proactivo y colaborativo en nuestra práctica clínica. Al abrazar la disrupción y la innovación, podremos allanar el camino hacia un futuro donde la ERD no sea una sentencia, sino una condición manejable y controlable que permita a los pacientes vivir vidas plenas y saludables.

A modo de resumen los principales puntos a trabajar serían:

- Promoción de estilos de vida saludable (actividad física, consejo nutricional, descanso y manejo del estrés).
- Estratificación del riesgo cardiovascular (desde el inicio debe considerarse y evaluarse, personalizando la intervención).

- Enfoque en la prevención primaria y en la detección temprana de la nefropatía diabética y otras patologías asociadas (diagnóstico precoz de nefropatía diabética y prevención de las complicaciones asociadas a la enfermedad).

- Personalización del tratamiento (en consenso y acuerdo con el paciente, adaptando los tratamientos según la duración de la enfermedad, las comorbilidades, el riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal).

- Enfoque preventivo sobre la salud cardiovascular (ampliar la mirada: utilizar otros marcadores subrogados y métodos de imágenes validados, trabajo interdisciplinario, incorporar fármacos con probado impacto sobre la morbimortalidad como SGLT-2 y/o AR-GLP1).

En este contexto de transformación y redefinición, necesaria y oportuna, dejo como punto de reflexión el siguiente planteo: ¿estamos listos para aprovechar plenamente los recursos innovadores y dar paso a una acción proactiva en la atención de la ERD?

Esto nos desafía a asumir un rol activo en la mejora continua de la atención médica, marcando un hito en nuestra práctica y consolidando el compromiso con el bienestar de nuestros pacientes y la comunidad médica en su totalidad.

**Dr. Alejandro Dain**

*Doctor en Medicina y Cirugía  
Especialista en Medicina Interna,  
Nutrición Clínica y Diabetología*

## BIBLIOGRAFÍA

- Gupta S, Domínguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update. *Med Clin North Am* 2023 Jul;107(4):689-705. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- Akhtar M, Taha NM, Nauman A, Mujeeb IB, Al-Nabet ADMH. Diabetic kidney disease: past and present. *Adv Anat Pathol* 2020 Mar;27(2):87-97. doi: 10.1097/PAP.0000000000000257.
- Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic kidney disease. *Prim Care* 2020 Dec;47(4):645-659. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.004.
- Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023;46(9):1574-1586.
- Hu Q, Chen Y, Deng X, Li Y, Ma X, Zeng J, Zhao Y. Diabetic nephropathy: focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023;159:114252.
- Pillai A, Fulmali D, Fulmali DG. A narrative review of new treatment options for diabetic nephropathy. *Cureus* 2023;15(1).
- Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2022 clinical practice guideline update. *Annals of Internal Medicine* 2023;176(3):381-387.
- Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Supp1):S219-S230.



## Sociedad Argentina de Diabetes-Sociedad Argentina de Nefrología

### Recomendaciones transdisciplinarias para el manejo del paciente con enfermedad renal diabética

### *Argentine Society of Diabetes-Argentine Society of Nephrology*

### *Transdisciplinary recommendations for the management of patients with diabetic kidney disease*

Alicia Elbert<sup>1</sup>, Florencia Aranguren<sup>2</sup>, Guillermo De Marziani<sup>3</sup>, Luciana Paganti<sup>4</sup>

#### RESUMEN

El adecuado manejo de la enfermedad renal diabética (ERD) demostró mejorar la evolución de esta frecuente patología que afecta aproximadamente al 40% de las personas con diabetes mellitus (DM) en el mundo y en la Argentina. Las medidas que han comprobado mejorar la evolución de la enfermedad son: el diagnóstico temprano, el adecuado alcance de las metas (de peso, presión arterial, glucemia y lípidos), la alimentación, la actividad física y la indicación de algunos grupos farmacológicos, como los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, los inhibidores del cotransporte SGLT-2, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides y los agonistas del receptor de GLP-1. Además, ciertas medidas como el control del calcio, del fósforo y de la anemia lograron mejorar los resultados renales en esta población de pacientes, así como el correcto manejo de sustancias nefrotóxicas. Por estos motivos, en esta actualización hemos incluido estos temas con el propósito de evaluar cuáles de estas medidas presentan el aval científico para recomendarlas.

**Palabras clave:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; bloqueador del receptor de angiotensina II; nefropatía; diálisis; agonista del receptor de GLP-1; objetivos glucémicos; guía; HbA1c; hemodiálisis; KDIGO; estilo de vida; sistema renina angiotensina; inhibidor de SGLT-2; finerenona.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (3-4)

#### ABSTRACT

*The appropriate management of diabetic kidney disease has been shown to improve the evolution of this common pathology that affects approximately 40% of people with diabetes in the world and in Argentina. The appropriate that have been shown to improve the evolution of the disease are the early diagnosis, the adequate achievement of goals (weight, blood pressure, blood glucose, lipid), the diet, the physical activity and the indication of some pharmacological groups: such as renin angiotensin aldosterone system inhibitors, SGLT-2 cotransport inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, and GLP-1 receptor agonists. Furthermore, certain strategies such as the control of calcium, phosphorus and anemia improve renal outcomes, as well as the correct management of nephrotoxic substances in this patient population. That is why we have included these topics in this update, which aims to evaluate which of these have scientific measures to recommend them.*

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitor; angiotensin II receptor blocker; nephropathy; dialysis; GLP-1 receptor agonist; glycemic goals; guide; HbA1c; hemodialysis; KDIGO; Lifestyle; renin-angiotensin system; SGLT-2 inhibitor; finerenone.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (3-4)

- <sup>1</sup> Médica especialista en Nefrología, especializada en Diabetes, Asesora de las "Recomendaciones transdisciplinarias para el manejo del paciente con enfermedad renal diabética"; Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup> Directora de la Diplomatura en Riesgo Cardiometabólico y Renal, UCES, Directora del curso de Actualización en Enfermedad Renal, Coordinadora del Comité de Nefropatía, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>3</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especialista en Nefrología y Magíster en Diabetes, Secretario del Comité de Nefropatía, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

- <sup>4</sup> Médica Nefróloga, Coordinadora del Comité de Metabolismo, Sociedad Argentina de Nefrología, especialista en Clínica Médica y Diabetes, Jefa del Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Florencia Aranguren  
E-mail: floranguren@yahoo.com.ar  
Fecha de trabajo recibido: 20/3/24  
Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** La Dra. Florencia Aranguren es miembro del equipo de disertantes de Tecnofarma, Adium, Asofarma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cellnova, Sanofi, Lilly, Raffo, Novo Nordisk, Servier y Bagó. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) presenta una prevalencia de aproximadamente el 40% según algunas series de Argentina y del mundo, y si bien en los últimos años se han aprobado nuevos enfoques y tratamientos para enlentecer su progresión, aún es la principal causa de ingreso a diálisis. Por eso consideramos prioritario conocer los nuevos avances y trabajar en forma transdisciplinaria para lograr los objetivos centrados en el paciente.

Con este espíritu los profesionales de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) nos reunimos

para debatir y confeccionar estas recomendaciones basadas en la evidencia científica luego de realizar una búsqueda sistemática de las publicaciones de los últimos 5 años y seleccionando las más relevantes. Después de distribuir los temas entre los autores, en noviembre de 2023 llevamos a cabo las Jornadas donde cada mesa de trabajo expuso sus conclusiones, las cuales se debatieron entre los aproximadamente 30 expertos presentes. De esta manera, arribamos a las conclusiones de cada mesa de trabajo que se publican en este documento intersocietario a modo de capítulos.

## Capítulo 1: Diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

### Chapter 1: Diagnosis of diabetes mellitus and chronic kidney disease

Joaquín González<sup>1</sup>, Claudia Barada<sup>2</sup>, Alejandro Dain<sup>3</sup>, Carolina Gómez Martín<sup>4</sup>, Javier Robaina Sindín<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico, Hospital Universitario, Docente de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo, Mendoza, Argentina

<sup>2</sup> Auditoría Médica DAMSU, UNCuyo, Médica Nefróloga, CLIDIAL, Mendoza, Argentina

<sup>3</sup> Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Interna, Diabetología y Nutrición Clínica, experto en Diabetes, especializado en Obesidad y Diabetes, Córdoba, Argentina

<sup>4</sup> Especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina

<sup>5</sup> Médico de la División Nefrología, Hospital de Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Joaquín González

E-mail: joapgv@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Joaquín González se desempeña como disertante en los laboratorios: Novo Nordisk, Boehringer, AstraZeneca, Craveri, Eurofarma, Abbott, Medtronic y Casasco. El Dr. Alejandro Dain es asesor científico de los laboratorios: Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, y disertante de los laboratorios: Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Craveri, Eurofarma, Abbott, Medtronic y Casasco. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (5-10)

#### Diagnóstico de diabetes mellitus en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de alteraciones en la estructura y/o en la función renal por un período mayor de 3 meses y con implicancias para la salud<sup>1,2</sup>.

La categoría del filtrado glomerular (FG) se establece en cinco estadios (del E1 al E5); el E3 se subdivide en E3a y E3b, según la tasa del FG (TFG) esté entre 59 a 45 o entre 44 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente.

Además, se deberá categorizar la albuminuria para cualquier grado de FG. Para simplificar la evaluación y el pronóstico, se propusieron tres categorías de albuminuria: A1, A2 o A3, según resulte: A1 <30, A2 30-300 o A3 >300 mg/g. Las

equivalencias en mg/mmol son A1 <3, A2 3-30 y A3 >30, y en albuminuria en orina de 24 horas (h) son A1 <30, A2 30-300 y A3 >300 mg/24 horas (Tabla 1).

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

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

KDIGO 2012 Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Categorías, descripción y rangos			Albuminuria (mg/g)* Categoría, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente aumentada	Moderadamente elevada	Severamente elevada
			>30	30-300	≥300
E1	Normal o elevado	90-104			
E2	Ligeramente disminuido	60-74			
E3A	Ligera o moderadamente disminuido	45-59			
E3B	Moderada o gravemente disminuido	30-44			
E4	Gravemente disminuido	15-29			
E5	Falla renal	<15			

Colores: blanco: riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios alterados clínicos o estructurales; naranja claro: riesgo moderado; celeste: riesgo alto; verde: riesgo muy alto.

\*La albuminuria se expresa como índice albuminuria/creatininuria. Adaptado de referencia 1.

**Tabla 1:** Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, progresión y riesgo cardiovascular.

## ¿Cómo hacer *screening* de DM en la ERC?

### ¿En todos los estadios es igual?

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

- Adultos mayores de 35 años.
- Pacientes con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥25 kg/m<sup>2</sup>).
- Antecedentes familiares de DM de primer grado.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).
  - Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo.
- Ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticos americanos).
  - Pacientes con enfermedades autoinmunes (celiaquía, hipotiroidismo, etc.).
  - DM inducida por fármacos: corticoides, inhibidores de la calcineurina, antirretrovirales, antipsicóticos, etc.
    - DM postrasplante de órganos (DMPT).
    - Antecedentes de DM gestacional (DMG).
    - Antecedentes de prediabetes.

- Síndrome de ovario poliquístico u otros indicadores de insulinoresistencia (acantosis *nigricans*, acrocordones).

- Pacientes sintomáticos: astenia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, etc.
  - Infecciones urinarias recurrentes.
  - Cambios cognitivos, estado confusional, demencia, deterioro funcional y depresión.
  - Cociente triglicéridos/HDL colesterol ≥3,0 en adultos como marcador de insulinoresistencia<sup>3</sup>.

### Métodos de detección y criterios diagnósticos

Los métodos de detección de la DM serán los mismos que para los pacientes sin ERC<sup>4</sup>:

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

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

### **Criterios diagnósticos<sup>4</sup> (Tabla 2)**

*Variables que interfieren en la determinación de la HbA1c*

Es importante reconocer que la HbA1c es una medida indirecta de los niveles promedio de glucosa en sangre y se deben tener en cuenta otros factores que pueden afectar la glicación de la hemoglobina independientemente de la glucemia, como la ferropenia, la hemodiálisis, el embarazo, el tratamiento del VIH, la terapia con eritropoyetina, la pérdida de sangre reciente o transfusión, la edad, etnicidad, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, etc. (Tabla 3)<sup>7,8</sup>.

Su determinación tiene baja confiabilidad en estadios avanzados E4-E5, por lo que es necesario evaluar, antes de indicar su realización, algunas de las variables que interfieren en su determinación (Tabla 3). La precisión y exactitud declinan en estas etapas, especialmente en la diálisis. Por lo antedicho, se recomienda no utilizar la HbA1c como criterio diagnóstico en E4-E5.

#### *¿Cómo hacer detección de la ERC en DM?*

En personas con DM el tamizaje de la ERC debería comenzar al momento del diagnóstico de la DM2 y en el caso de DM1, luego de los 5 años del comienzo de la enfermedad o en la pubertad. En este último grupo de personas es importante considerar grupos clínicos de alta vulnerabilidad, por ejemplo, adolescentes, mal control metabólico con otras complicaciones microvasculares, alta variabilidad glucémica, entre otros. En estos casos es conveniente el testeo antes de los 5 años<sup>9</sup>.

#### *Métodos de pesquisa*

Los métodos de pesquisa de la ERC en la DM consisten en la valoración de la TFG y la determinación de la albuminuria, en ausencia de otros marcadores de daño renal<sup>10</sup>.

La TFG puede estimarse (TFGe) por fórmulas matemáticas a partir del valor de la creatinina plasmática con método estandarizado, especialmente en pacientes con filtrados por debajo de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ya que el "clearance de creatinina medido" sobrestima su valor a medida que progresa la ERC.

Actualmente se recomienda la fórmula CKD-EPI 2021, que es más precisa que la MDRD, tanto para el valor antes mencionado como para el filtrado  $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y en mujeres<sup>1,10</sup>.

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

La importancia de medir la albuminuria se debe a que es un marcador precoz de lesión renal, así como pronóstico de la progresión de ERC; también es un predictor de ECV y de mortalidad CV. Si no se trata adecuadamente, predice en el 80% de los pacientes el desarrollo de ERC en el transcurso de los siguientes 20 años<sup>5</sup>.

La *National Kidney Foundation* (NKF) recomienda el uso de la relación albuminuria/creatininuria (RAC) en una muestra aislada de orina (primera micción de la mañana-chorro medio), lo que disminuye errores en la recolección y reduce la variabilidad. Se considera positiva una excreción urinaria de albúmina definida como RAC  $\geq 30$  mg/g, en 2 de 3 muestras tomadas durante un período de 3 a 6 meses<sup>12</sup>.

Debe remarcar que valores de RAC mayores a 5 mg/g, usualmente considerados "normales" según algunos trabajos, ya marcarían un aumento del riesgo CV<sup>13</sup>.

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

#### *¿Qué complicaciones o comorbilidades debemos pesquisar y con qué frecuencia en los pacientes con DM y ERC?*

En la Tabla 4 se describen las complicaciones/comorbilidades más frecuentes o habituales asociadas a la ERC y la DM, los métodos para realizar su pesquisa y tratamiento a tiempo, y su frecuencia de realización.

- ECV: es la complicación más frecuentemente asociada a la ERC en personas con DM, siendo a su vez la principal causa de mortalidad. Las entidades más relevantes son: patología isquémica trombótica (angina estable e inestable, infarto agudo de

miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], etc.), IC, arritmias y muerte súbita. Hay una relación estrecha entre la TFG y la albuminuria con la mortalidad CV. Pacientes con FG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (especialmente aquellos <45ml/min) y/o con albuminuria ≥30 mg/g tienen alto riesgo CV<sup>14,17</sup>.

- Microvasculopatías: retinopatía diabética (RD), polineuropatía diabética sensitivo-motora (PND)<sup>15</sup>.

- Pie diabético: debido a su doble origen vascular y neuropático, es fundamental la evaluación del pie de manera rutinaria. En caso de infección o lesiones, requiere el seguimiento estrecho de un equipo multidisciplinario<sup>18</sup>.

- Depresión, ansiedad y trastornos neurocognitivos<sup>15-17</sup>.

- Deterioro del estado nutricional, sarcopenia y caquexia<sup>15-17</sup>.

- Osteoporosis y riesgo de fracturas.

- Enfermedad hepática no alcohólica (EHNA)<sup>15-18</sup>.

- Otras patologías renales asociadas: hiperuricemia y litiasis renal, infecciones urinarias, etc.

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

Variable	Normoglucemia	Prediabetes	Diabetes
Glucemia en ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Glucemia 2 h pos PTOG	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
Glucemia al azar + síntomas*			≥200 mg/dl
HbA1c	<5,7%	5,7-6,4%	≥6,5%

\*Síntomas: poliuria, polidipsia y/o pérdida de peso.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de pruebas anormales de la misma muestra o en dos muestras de pruebas separadas. Adaptado de referencia 4.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

Valores subestimados	Valores supraestimados
Hemorragias y pérdidas recientes de sangre Algunos tipos de anemia. Hemólisis Hemoglobinopatías Terapia con eritropoyetina*, hierro, vitamina B12, vitamina E, vitamina C Transfusiones Disminución de la vida media de eritrocitos* Esplenomegalia Hipertrigliceridemia Antirretrovirales	Carbamilación de la HbA1c* Acidosis urémica* Deficiencia de hierro*, vitamina B12 Alcoholismo, opiáceos Incremento de la vida media de los eritrocitos Esplenectomía Hiperbilirrubinemia

\*Variables a considerar en E4-E5 de enfermedad renal crónica.

**Tabla 3:** Variables que interfieren en la confiabilidad de los resultados de la HbA1c.

Patología asociada	Método de pesquisa	Frecuencia sugerida
Enfermedad cardiovascular	Electrocardiograma, ecocardiograma, PEG. Control de la PA y de los lípidos	Anual o según riesgo cardiovascular
Retinopatía diabética	Examen de fondo de ojo	Anual o más frecuente si fuera necesario
Neuropatía diabética	Examen de sensibilidad táctil y vibratoria. ROT. Examen clínico de los pies	Anual o más frecuente si fuera necesario
Pie diabético	Examen clínico de los pies, detección de pulsos arteriales. Ecodoppler o Doppler arterial de MMII	Anual o más frecuente si fuera necesario
Depresión y ansiedad	Evaluación de síntomas psicológicos, cuestionarios de depresión y ansiedad, estudios neurocognitivos	En cada visita de seguimiento. Opcional VNC >65 años/ adulto mayor frágil
Hiperuricemia y gota	Niveles de ácido úrico en sangre. Ecografía renal	Regularmente, especialmente en enfermedad renal avanzada (cada 3 o 6 meses)
Osteoporosis	DMO/metabolismo óseo-mineral/RX columna dorsal y lumbar	Periódicamente según filtrado glomerular, especialmente en mujeres posmenopáusicas (DMO cada 2 años), hasta estadio 3b se evalúa como población general
Enfermedad hepática no alcohólica	Pruebas de función hepática, ecografía abdominal	En pacientes con factores de riesgo, como obesidad o dislipidemia, ECV. FIB-4. Elastografía (si corresponde)
Alteración nutricional: obesidad/desnutrición	Examen clínico y antropométrico, bioimpedancia*, fuerza prensora*	En cada visita de seguimiento
Anemia y ferropenia	Hemograma, saturación de transferrina	E3 anual, E4-5 cada 6 meses. Enfermedad renal estadio 3-5 con anemia cada 3 meses

\*Según se tenga disponible.

PEG: prueba de esfuerzo graduado; PA: presión arterial; ROT: reflejos osteotendinosos; RX: radiografía; MMII: miembros inferiores; VNC: valoración neurocognitiva; DMO: densidad mineral ósea; Estadio 3b: enfermedad renal crónica con filtrado glomerular entre 30-44ml/min/1.73m<sup>2</sup>; ECV: enfermedad cardiovascular; FIB-4: índice para valorar fibrosis hepática; E3: enfermedad renal crónica estadio 3; E4-5: enfermedad renal crónica estadio 4 y 5.

**Tabla 4:** Comorbilidades, métodos de detección y frecuencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;3:S1-S150.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 2):S1-S266.
- Chauhan A, Singhal A, Goyal P. TG/HDL Ratio: a marker for insulin resistance and atherosclerosis in prediabetics or not? *J Family Med Prim Care* 2021 Oct;10(10):3700-3705
- Standards of Care in Diabetes. 2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes* 2023;41(1):4-31.
- Elbert A, Schreier L, Galli C, et al. Prevalence of impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes in hemodialyzed patients when applying new diagnostic criteria. *J Ren Nutr* 2006;16:300-303.
- Torres-Ramírez A, Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E. Diabetes tras el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/298>. Última actualización: junio 2023.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S15-S33.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S17-S38.
- Sridhar VS, Limonte CP, Groop PH, Heerspink HJL, Pratley RE, Rossing P, Skyler JS, Cherney DZI. Chronic kidney disease in type 1 diabetes: translation of novel type 2 diabetes therapeutics to individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024 Jan;67(1):3-18. doi: 10.1007/s00125-023-06015-1.
- Tuttle K, Bakris G, Bilous RW, et al; Diabetic Kidney Disease. A report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37(10):2864-2883.
- Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, Mariat C, Eriksen BO, Palsson R, Rule AD, van Londen M, White C, Schaeffner E. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J* 2021 Feb 22;14(8):1861-1870
- Stevens P, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:S1-S150.

13. Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Sampietro G, Capitoni E, Gaspari F, Rubis N, Ene-lordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Investigators. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012 Oct;23(10):1717-24.
14. Birkeland KI, Bodegard J. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020 Sep;22(9):1607-1618.
15. Hussain S, Chowdhury TA. The impact of comorbidities on the pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2019 Feb;79(3):231-242.
16. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, et al. Burden of chronic kidney disease by KDIGO categories of glomerular filtration rate and albuminuria: a systematic review. *Adv Ther* 2021 Jan;38(1):180-200.
17. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clinical Medicine* 2020 Mar;20(2):128-132.
18. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Sep;18(9):525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7.

## Capítulo 2: Control metabólico en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

### Chapter 2: Metabolic control in different stages of chronic kidney disease

Alejandra Cicchitti<sup>1</sup>, Bárbara Arinovich<sup>2</sup>, Elisa Morales<sup>3</sup>, Inés Argerich<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes, Centro de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, especializada en Diabetes, miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica Clínica, especialista en Nefrología, certificada en Diabetes (Universidad Nacional de Cuyo, UNCuyo), miembro titular de la Sociedad Argentina de Nefrología, Mendoza, Argentina

<sup>4</sup> Médica Diabetóloga, Hospital Perrupato, San Martín, Mendoza, Argentina

Autora responsable: Alejandra Cicchitti

E-mail: acicchitti@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (11-15)

#### ¿Cómo controlar la glucemia en los pacientes con enfermedad renal crónica?

En la población con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), el control glucémico puede estar sujeto a condiciones que dificultan su cumplimiento, considerando que en etapas avanzadas de la ERC experimentan frecuentemente una mayor "variabilidad glucémica" (VG).

La evaluación metabólica medida por HbA1c<sup>1,2</sup> se altera por condiciones asociadas con ERC (ver Tabla 3, Capítulo 1).

La evidencia sugiere que la albumina glicada (AG) sería un marcador glucémico y factor pronóstico superior a la fructosamina y la HbA1c en poblaciones en estadio (E)<sup>4-5</sup> de ERC o en tratamiento de hemodiálisis (HD), no habiendo datos suficientes respecto de la utilidad de estos parámetros en estadios iniciales de ERC y en diálisis peritoneal (DP). Ante alteraciones del metabolismo de la albúmina (p. ej., proteinuria en rango nefrótico), los resultados deben interpretarse con cautela<sup>3</sup>.

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

El automonitoreo glucémico (AMG) se asocia a lecturas erróneas por la presencia de hipoxia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia o aumento de

la bilirrubina<sup>4</sup>. No permite detectar la presencia de hipoglucemias asintomáticas o nocturnas, y no provee información dinámica de las variaciones de los niveles de glucemia.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) en la ERC permite obtener nuevas métricas: tiempo en rango (TIR, *time in range*), tiempo en hiperglucemia (TAR, *time above range*), en hipoglucemia (TBR, *time below range*), VG y el indicador de gestión de glucosa (IMG), que son de utilidad en pacientes con ERC para quienes la confiabilidad de la HbA1c es baja. El IMG es un valor aproximado de HbA1c calculado a partir del nivel promedio de glucosa del MCG de los últimos 14 días<sup>5</sup>. Algunos de estos sistemas requieren calibración capilar. Hay factores que interfieren con las mediciones como anemia, hipoxia o administración de oxígeno, altos niveles de ácido úrico, y empleo de altas dosis de aspirina, paracetamol, o ácido ascórbico.

Las guías de recomendaciones en DM y ERC (KDIGO 2022)<sup>6</sup> promueven el uso combinado de HbA1c con MCG, como base fundamental para el manejo de los pacientes con DM y ERC (Recomendación 1C).

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

- Frecuencia de medición de HbA1c (Tabla 1).

- El IMG derivado del MCG, una medida de glucosa en sangre promedio que se calcula a partir del MCG y se expresa en unidades de HbA1c (%), puede usarse cuando la HbA1c no concuerda con los datos del AMG, sin embargo, se deben esperar más estudios para confirmar su beneficio clínico, por ser estos pacientes excluidos de la mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad.
- Usar solo la HbA1c como factor de buen o mal control metabólico para los pacientes con DM

no refleja la VG ni las hipoglucemias, características que afectan la calidad de vida de aquellos con DM y ERC. Sin embargo, no hay una clara ventaja en el uso del MCG o el AMG en pacientes con ERC en tratamiento con antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemia<sup>5</sup>. Deben individualizarse los objetivos pre y posprandiales de acuerdo con el conocimiento del paciente y el régimen de tratamiento, sobre todo si incluye insulina.

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

Adaptada de referencia 7.

MCG: monitoreo continuo de glucosa; ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 1:** Frecuencia de medición de HbA1c.

## ¿A qué debemos llamar adecuado control metabólico?

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

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

ADA<sup>9</sup> recomienda un objetivo inicial de HbA1c <7% para reducir las complicaciones microvasculares en pacientes con DM1 y DM2 sin riesgo de hipoglucemia, y metas más altas (<8%) para pacientes con esperanza de vida limitada, en quienes los riesgos pueden superar los beneficios.

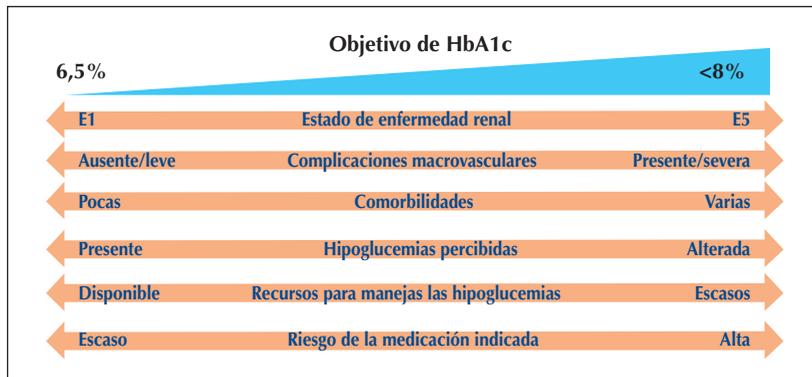
Para alcanzar un valor de HbA1c ≤7%, se requiere una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL y una glucosa posprandial de <180 mg/dL.

Las recomendaciones del Consenso Internacional de Tiempo en Rango<sup>10</sup> incorpora los conceptos de TIR tiempo diario en objetivo deseado (70-180 mg/dl), TBR niveles de glucosa menores de 70 mg/dl y TAR cuando superan los 180 mg/dl. La población con ERC se considera grupo de pacientes de alto riesgo para la toma de decisiones.

### Objetivos en MCG (Figura 2):

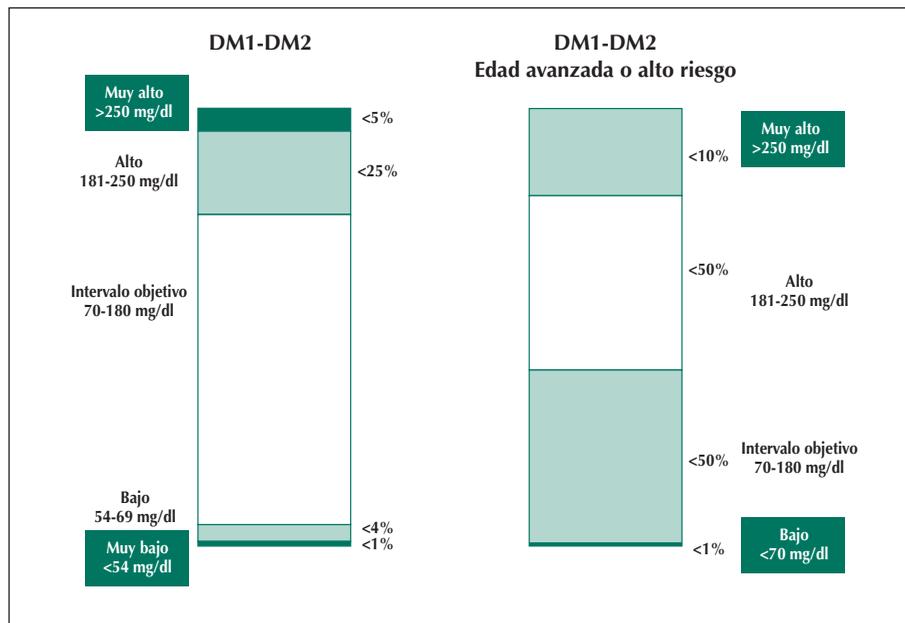
- Pacientes con FG <60 ml/min son más propensos a sufrir hipoglucemias por falla en la gluceogénesis renal, mayor vida media de los fármacos (insulina, sulfonilureas), malnutrición, alteración de las hormonas de contrarregulación<sup>1</sup>, lo que se asocia al aumento de mortalidad (>riesgo arritmias cardíacas, ACV isquémico y muerte súbita). Varios estudios demuestran mayor morbilidad y mortalidad asociado a hipoglucemia<sup>11</sup>.

- Estudios de morbimortalidad por hipoglucemia (Tabla 2).



Adaptada de referencia 6.  
E5: estadio 5.

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



DM: diabetes mellitus.

**Figura 2:** Objetivos con las métricas en MCG.

Autor (año)	Población estudiada (país)	Definición de hipoglucemia	Objetivos	Resultados
Rhee et al. (2018)*	30.156 veteranos de EE.UU. con DM y ERC en transición a tratamiento sustitutivo (EE.UU.)	Hipoglucemia relacionada a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo	Mortalidad por todas las causas en estadio de transición a tratamiento sustitutivo	El aumento de la frecuencia de las hipoglucemias relacionado a internación en estadio ERC en transición a tratamiento sustitutivo se asoció con > mortalidad al año en estadio ERCA
Yu et al. (2014)**	46.135 pacientes con ERC, con y sin DM (Taiwán)	Hipoglucemia (coma hipoglucémica, hipoglucemia inespecífica y otras hipoglucemias)	Riesgo de mortalidad global, complicaciones CV (ACV, EC e IC)	Hipoglucemia (independiente de DM o no) se asoció a: ↑ 1,62 riesgo ACV ↑ 1,25 riesgo EC ↑ 1,49 riesgo IC ↑ 2,53 riesgo de mortalidad Episodios recurrentes de hipoglucemia (> 2v) ↑ 33 v de riesgo
Moen et al. (2009)***	243.222 pacientes con y sin DM+ con y sin ERC (EE.UU)	Glucemia <70 mg/dl Tres grupos de hipoglucemia: <50 mg/dl, 50,59 mg/dl, 60-69 mg/dl	Mortalidad 1 día posmedicación de la glucemia	Todos los valores de glucemia se asociaron a > mortalidad 1 día posterior al evento, más pronunciado en personas sin ERC

\* Rhee CM, et al. Hypoglycemia-related hospitalizations and mortality among patients with diabetes transitioning to dialysis. Am J Kidney Dis 2018;72(5):701-710.

\*\* Yu TM, et al. Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia. Neurology 2014;83(8):686-694.

\*\*\* Moen MF, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(6):1121-1127.

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; CV: cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca.

**Tabla 2:** Estudios de morbimortalidad por hipoglucemia.

## ¿El control metabólico demostró prevenir la aparición de ERC?

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

El estudio UKPDS<sup>12</sup> en DM2, con 20 años de seguimiento (1977-1997), y el UKPDS 64 (5.097 pacientes) demostraron que tener DM2 incrementaba el riesgo de terapia de reemplazo renal 12 veces, así como la albuminuria persistente se asocia a un riesgo de 8 a 10 veces de progresar a ERC, y de 10 a 100 veces incremento de la mortalidad.

El DCCT<sup>13</sup> (1983-1993) comprobó que la terapia intensiva (media HbA1c 7,2%) versus la terapia convencional (media HbA1c 9,0%) redujo notablemente los riesgos nefropatía (52%), y estas reducciones fueron estadísticamente asociadas a la diferencia en los niveles medios de HbA1c. En el seguimiento (EDIC 1994), los niveles medios de HbA1c en la rama intensiva versus la rama convencional convergieron (HbA1c 7,5-8%). Los efectos beneficiosos de la terapia intensiva sobre las complicaciones microvasculares persistieron. Las diferencias en las complicaciones durante el EDIC se atribuyeron a las diferencias en los niveles de HbA1c durante el DCCT. Estas observaciones dan lugar al concepto de memoria metabólica<sup>14</sup>.

Con hallazgos similares posteriores al UKPDS<sup>15</sup> en el seguimiento a 44 años, se observó que el control intensivo de la glucemia, tanto con insulina como con sulfoniureas, determinó una disminución del 26% en las complicaciones microvasculares. Estos hallazgos refuerzan el planteo de la detección y el tratamiento intensivo de la DM2 lo más tempranamente posible.

## ¿Está medida demostró tratar la albuminuria?

Una revisión sistemática de Cochrane<sup>16</sup> incluyó 11 estudios comparando objetivo de HbA1c <7% versus control estándar. La HbA1c <7% redujo el riesgo de aparición de albuminuria (cuatro estudios, 19.846 participantes): RR 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,93; I<sup>2</sup>=61%, evidencia moderada). Igualmente, el control estricto redujo el riesgo de progresión de albuminuria (cinco estudios, 13.266 participantes): RR 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,93; I<sup>2</sup>=75%, evidencia moderada).

En DCCT/EDIC a 30 años en pacientes con DM1 con objetivo de HbA1c <7%, el riesgo de

desarrollar albuminuria se redujo entre un 34 y 56% después de 9 años de seguimiento<sup>17</sup>. Tras una mediana de seguimiento de 22 años, el control glucémico intensivo se asoció a una reducción del riesgo del 50% de presentar TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## ¿Esta medida demostró tratar la caída de la TFG?

El estudio ADVANCE-ON<sup>18</sup>, de seguimiento de 9,9 años, mostró que un control intensivo de la glucosa continúa protegiendo contra el desarrollo de la ERCA (E5, trasplante renal o muerte renal) en pacientes con DM2. Los más beneficiados fueron aquellos con función renal preservada, efectos intermedios en E1-2 y efectos menores en E3 o mayor al inicio del estudio.

En el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities*<sup>19</sup>, que incluyó a 1.871 adultos con DM2 en su mayoría seguidos durante 11 años, hubo una relación gradual entre los niveles más altos de HbA1c e incidencia de ERC (definido como un TFGe <60 mL/min) independiente de otros factores de riesgo, incluso en ausencia de albuminuria y retinopatía. Sin embargo, un aumento significativo del riesgo para el desarrollo de la ERC solo fue evidente para los valores de HbA1c >7%.

## ¿Esta medida previene o trata las complicaciones cardiovasculares?

La mortalidad CV aumenta sostenidamente a medida que disminuye la TFGe, a partir de niveles de TFGe de 75mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Incluso la insuficiencia renal subclínica se asocia a un aumento significativo de MACE y de hospitalización por IC; los estudios muestran un aumento progresivo del riesgo de dichos eventos cuando la RAC es superior a 10 mg/g<sup>20</sup>.

En el estudio ACCORD, el control intensivo de la glucosa se asoció con mayores tasas de mortalidad CV y por todas las causas<sup>21</sup>. Un estudio de seguimiento de ACCORD sugirió que el exceso de mortalidad asociada al control intensivo fue predominante en pacientes con ERC (E 1-3). El riesgo de MACE fue 87% mayor en participantes con ERC en comparación con aquellos sin ERC (HR=1,87, IC 95%: 1,65-2,11)<sup>22</sup>. La frecuencia de hipoglucemia grave se asoció a mayor mortalidad CV y, a su vez, fue mayor en quienes tenían menor FG y/o mayor excreción de albúmina en orina<sup>23</sup>.

## Conclusiones

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. *Endocr Rev* 2020 Oct 1;41(5):756-74.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, et al.; Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 1 December 2022; 45 (12):3075-3090.
- Rossing P. HbA1c and beyond. *Nephrol Dial Transpl* 2023 Jan 23;38(1):34-40.
- Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O. Interferences and limitations in blood glucose self-testing: an overview of the current knowledge. *J Diabetes Sci Technol* 2016 Aug 22;10(5):1161-8.
- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018 Nov;41(11):2275-2280.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
- Comendatore V, Curcio D, Facio ML, González A, Nacler E, Ortiz M, et al. Herramientas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal diabética. En Alicia Elbert, editor. *Diabetes Mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario*. 1º ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal 2022; 43-65.
- Ling J, Ng JKCC, Lau ESH, Ma RCW, Kong APS, Luk AOY, Kwok JSS, Szeto CC, Chan JCN, Chow E. Continuous glucose monitoring metrics in the assessment of glycemia in moderate-to-advanced CKD in diabetes. *Kidney Int Rep* 2022 Apr 6;7(6):1354-1363.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug;42(8):1593-1603.
- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Tuttle KR. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022 Jan 1;31(1):72-81.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003 Jan;63(1):225-32.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):686-93.
- Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 2021 Sep 21;44(10):2216-24.
- Holman RR. Clinical outcomes at 44 years: do the legacy effects persist? [Webinar]. Session: S22 UKPDS 44-Year Follow-up Symposium. Hybrid 58th EASD Annual Meeting. Disponible en: [www.easd.org/media-centre/#!resources/ukpds-perspective-legacy-effects-and-44-year-follow-up-data](http://www.easd.org/media-centre/#!resources/ukpds-perspective-legacy-effects-and-44-year-follow-up-data).
- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 8;6(6):CD010137.
- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37(1):9-16.
- Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016 May;39(5):694-700.
- Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2008 Dec 8;168(22):2440-7.
- Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol* 2022 Jul 20;29(9):1352-1360.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, Applegate WB, Puntakee Z, Yale JF, Cushman WC; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015 Mar;87(3):649-59.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 Update. *Can J Diabetes* 2020 Oct;44(7):575-591.

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 3

## Capítulo 3: Manejo de los lípidos en la enfermedad renal crónica

### Chapter 3: Lipid management in chronic kidney disease

Natalia Nardelli<sup>1</sup>, Pablo Corral<sup>2</sup>, Sergio Giménez<sup>3</sup>, Augusto Lavalle Cobo<sup>4</sup>, Juan Patricio Nogueira<sup>5</sup>,  
Laura Schreier<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna, Nutrición y Diabetes, Investigación Clínica, CENUDIAB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Prof. Titular Cátedra Farmacología, Universidad FASTA, Investigador Clínico, Instituto Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Mar del Plata, Argentina

<sup>3</sup> Médico Cardiólogo, OSEP Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>4</sup> Jefe del Servicio Cardiología, Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Prof. Titular Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>6</sup> Prof. Titular Consulta, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora en Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Natalia Nardelli

E-mail: nnardelli88@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Pablo Corral es disertante de los laboratorios: Amgen, Silanes, Bagó, Gador, Servier, Novartis, PTC, Teva, AstraZeneca, Baliarda, Amryt, Boehringer Ingelheim, Pfizer. El Dr. Sergio Giménez es disertante de los laboratorios: AstraZeneca, Novo Nordisk, Teva, Elea, Raffo, Bagó, Baliarda, Boehringer Ingelheim. El Dr. Augusto Lavalle Cobo es disertante de los laboratorios: Raffo, Servier, Novartis, PTC, Gador, Elea, Novo Nordisk, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer. El Dr. Juan Patricio Nogueira es disertante de los laboratorios: Novo Nordisk, Raffo, Gador, PTC, Baliarda. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (16-20)

#### Perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus

La coexistencia de enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus (DM) actúa en forma sinérgica agravando las consecuencias renales y cardiovasculares (CV). La evaluación temprana del perfil lipídico permitirá establecer estrategias de tratamiento para disminuir la morbimortalidad por causas CV ateroscleróticas. El patrón lipídico característico de la ERC asociada a DM consiste, principalmente, en hipertrigliceridemia y disminución de los valores de colesterol-HDL (c-HDL). El incremento del nivel de triglicéridos es resultado de los mecanismos fisiopatológicos que concurren en ambas patologías: sobreproducción hepática de VLDL, consecuencia de la insulinoresistencia y reducción de la lipólisis de los triglicéridos por disminución de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa. La acumulación de los remanentes lipoproteicos constituye un significativo predictor de eventos CV<sup>1,2</sup>.

El cálculo del colesterol-no-HDL (colesterol-

total - colesterol-HDL) es de gran utilidad, no tiene costo extra, no requiere ayuno y refleja el nivel circulante de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB), así como la medida de apoB expresa el número de partículas aterogénicas<sup>3,4</sup>. El colesterol-LDL (c-LDL) presenta niveles variables, aunque en etapas avanzadas de la ERC es frecuente su disminución, aun manteniendo una relación inversa con la mortalidad CV. Aunque el nivel de c-LDL no aumente, en el perfil de subclases predominan las partículas pequeñas y densas con mayor potencialidad oxidativa y aterogénica<sup>5</sup>. Dadas las anormalidades estructurales de lipoproteínas en la ERC, se recomienda medir c-LDL por método directo y no calcularlo. La lipoproteína(a) -factor mayoritariamente genético de riesgo CV-aumenta en pacientes con ERC, especialmente en estadios terminales, como consecuencia de la alteración en su catabolismo renal, de manera aún no dilucidada<sup>6</sup>. Su medida es mandatoria para complementar el perfil lipídico y evaluar el riesgo CV (Tabla 1).

Parámetros	Límite de decisión clínica
Colesterol total	--
Triglicéridos	Con ayuno: 150 mg/dL; sin ayuno: 175 mg/dL
Colesterol-HDL	Mujer: >50 mg/dL; hombre: >40 mg/dL
Colesterol-LDL	<b>Según estratificación del riesgo de ECV<sup>b</sup></b> Bajo <116 mg/dL Moderado <100 mg/dL Alto <70 mg/dL Muy alto <55 mg/dL
Colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol-HDL)	<b>Según la estratificación del riesgo de ECV<sup>b</sup></b> Moderado <130 mg/dL Alto <100 mg/dL Muy alto <85 mg/dL
Colesterol-remanentes (colesterol total-[colesterol HDL+colesterol LDL])	Con ayuno <30 mg/dL; sin ayuno <35 mg/dL
Lipoproteína(a)	<125 nmol/L o <50 mg/dL
Apoproteína B <sup>a</sup>	<b>Según la estratificación del riesgo de ECV<sup>b</sup></b> Metas secundarias: Moderado <100 mg/dL Alto <80 mg/dL Muy Alto <65 mg/dL

<sup>a</sup> Si hay disponibilidad, es recomendable para clasificaciones de riesgo de difícil definición y para estimar el predominio de LDL pequeñas y densas. <sup>b</sup> Estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Guías ECS/EAS 2019<sup>9</sup>.

**Tabla 1:** Evaluación del perfil lipídico.

### Metas lipídicas según estadio y riesgo CV

La ERC es una condición de relativa frecuencia (15% de la población mundial) que conlleva un riesgo CV elevado, equiparable a una situación de riesgo de prevención secundaria. Diferentes estudios demostraron el beneficio marcado en la disminución de los niveles de colesterol en este grupo de pacientes<sup>7</sup>. Sin embargo, el beneficio del tratamiento hipolipemiante no es similar en los diferentes estadios de la ERC, siendo el impacto en las etapas iniciales mucho mayor, llegando a los estadios finales con requerimiento de diálisis, con un beneficio controversial<sup>8</sup>. Las metas lipídicas, en función del c-LDL en estos pacientes, se dividen en tres grupos:

- Estadio 3 de la ERC (TFGe 30 a 59 ml/min\* 1,73 m<sup>2</sup>), según las Guías ESC/EAS de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias, meta de c-LDL <70 mg/dL y una reducción de al menos el 50% desde el nivel basal.
- Estadio 4 y los pacientes con ERC no dependientes de diálisis en estadio 5 (TFGe <30 ml/min\* 1,73 m<sup>2</sup>), el objetivo del tratamiento debe ser c-LDL <55 mg/dL y una reducción de al menos el 50% desde el valor basal.
- En pacientes en hemodiálisis, la evidencia no es concluyente, y las diferentes guías y recomendaciones no sugieren una meta específica<sup>9</sup>.

En referencia al valor de triglicéridos, no existe una recomendación específica en cuanto a la meta a alcanzar, adoptando el valor similar a pacientes sin ERC<sup>10</sup>.

### Tratamiento hipolipemiante en ECV aterosclerótica

La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC. El riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) aumenta a medida que la función renal disminuye, siendo el riesgo aproximadamente el doble o el triple en los estadios G3 a G4<sup>11</sup>.

Los factores de riesgo no tradicionales, como cambios en las lipoproteínas y la inflamación, desempeñan un papel importante en la progresión de la EAC en pacientes con ERC<sup>12</sup>. Un metaanálisis mostró que las estatinas reducen en un 20% el riesgo de mortalidad y eventos CV graves en personas con ERC que no requieren diálisis. También resultan efectivas en pacientes sin enfermedad CV establecida, disminuyendo el riesgo de IAM en casi un 50%. El tratamiento con estatinas podría prevenir 30 eventos CV y 25 muertes por cada 1.000 pacientes con ERC en un lapso de 5 años<sup>13</sup>.

## Control lipídico en la prevención de la ERC

Se sabe que la dislipemia es un factor de riesgo independiente para la ERC. Es uno de los componentes más importantes de las anomalías metabólicas que puede contribuir a la progresión de la ERC a través de la combinación del efecto directo deletéreo de las partículas aterogénicas junto con el fenómeno de inflamación y estrés oxidativo<sup>14</sup>. La apoB es una apoproteína determinante de riesgo CV y es considerada una meta importante de la terapia hipolipemiente. En un reciente estudio con 146.533 personas se identificó la asociación positiva entre el nivel de apoB y ERC, tanto en el estudio transversal como en el de cohorte retrospectiva<sup>15</sup>. Se observó una correlación entre niveles séricos de apoB y disminución del FG.

En relación a los niveles de c-HDL, se ha encontrado una relación bimodal, esto significa que tanto niveles bajos como elevados se asocian a ERC. La disfunción de HDL, tanto en niveles bajos como elevados, explicaría la mayor tendencia a la inflamación y fibrosis a nivel glomerular lo que se asocia a menor tasa de FG<sup>16</sup>. Sumado al hallazgo en relación a la disfunción de HDL, debemos mencionar que las partículas remanentes se asocian a ERC. Un estudio transversal de 7.356 participantes mostró que niveles elevados de remanentes de colesterol se asociaron significativamente con un riesgo independiente para la ERC (OR: 1.344, IC 95%:1,097-1,648)<sup>17</sup>.

## Tratamiento farmacológico para alcanzar las metas establecidas

Para alcanzar las metas de c-LDL establecidas en pacientes con ERC existen distintas opciones. Los resultados del estudio SHARP y de análisis *post hoc* de subgrupos de pacientes con ERC (en los estudios aleatorizados con estatinas) permiten seleccionar como primera línea de tratamiento para lograr las metas propuestas a este grupo farmacológico, ya sea en monoterapia o combinadas con ezetimibe<sup>13,18</sup>. En pacientes con ERC en estadios 2 y 3 si no se logra el objetivo de c-LDL con la dosis máxima de estatina tolerada y ezetimibe o en pacientes con intolerancia a las estatinas, podría utilizarse un inhibidor de PCSK9 o incluso observándose resultados similares a los que presentan pacientes sin ERC en la reducción de los niveles de c-LDL<sup>19,20</sup>. Puede considerarse también el uso de ácido bempedoico, solo<sup>21</sup> o asociado a estatinas<sup>22</sup>, en pacientes con TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>23</sup>.

En pacientes que reciben estatinas y presentan triglicéridos  $>150$  y  $<499$  mg/dL, también

puede considerarse el agregado de ácido eicosapentaenoico<sup>24</sup>.

En lo que respecta al tratamiento de la hipertrigliceridemia severa (considerada  $>500$  mg/dL en dos determinaciones), si bien no hay una meta específica en esta población se busca evitar los episodios de pancreatitis. El uso de fibratos demostró ser efectivo para reducir los valores plasmáticos de triglicéridos, remarcando que se debe tener precaución con el riesgo de aparición de efectos adversos en pacientes con daño renal avanzado. No se recomienda usar fibratos en pacientes con ERC E4-5<sup>25</sup>. Se debe evitar el uso de estatinas con gemfibrozil.

En pacientes con ERC (especialmente con TFGe  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) algunas estatinas pueden requerir ajuste de dosis (Tabla 1). La atorvastatina se puede administrar hasta 80 mg/día independientemente del estadio de ERC<sup>26,27,28</sup>. Un estudio aleatorizado<sup>29</sup>, que comparó atorvastatina 10 mg/día versus atorvastatina 80 mg/día, demostró mayor incidencia de eventos adversos y suspensión de tratamiento con dosis altas, pero esto fue similar en pacientes con y sin ERC, por lo que las precauciones no distan de las utilizadas en la población general. Se sugiere titulación progresiva y evaluar tolerancia. Agregar ezetimibe 10 mg/día a dosis moderadas de estatinas puede ser útil en quienes no toleren dosis altas, ya que este no requiere ajuste renal y presenta beneficios adicionales en cuanto a la reducción del riesgo CV<sup>30</sup>.

Un estudio de la vida real (n=947.900) evidenció que, en comparación con atorvastatina, rosuvastatina se asoció con mayor riesgo de hematuria, proteinuria y terapia de reemplazo renal, en pacientes con TFGe  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con beneficio CV similar en ambos grupos. En este estudio, el 44% recibió una dosis de rosuvastatina mayor a la recomendada según FG, es por esto que se recomienda que, en caso de utilizar rosuvastatina, se debe ajustar la dosis según la TFGe<sup>31</sup>. No se considera apropiado el uso de simvastatina por tener mayores interacciones con otros fármacos y por no alcanzar la potencia necesaria para el tratamiento de pacientes con alto/muy alto riesgo CV.

En pacientes sin enfermedad CV establecida, en terapia de reemplazo renal que no estén recibiendo estatinas, no hay evidencia que su inicio tenga beneficios a nivel CV, por lo que no se recomienda iniciarlas. Aquellos que ya las reciban y las toleren bien, se recomienda continuarlas<sup>32</sup>. En pacientes con enfermedad CV establecida, se

recomienda el tratamiento con estatinas, independientemente del estadio de la enfermedad renal, incluso en terapia de reemplazo renal<sup>33,34</sup>.

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

Estadio/tratamiento	Atorvastatina	Rosuvastatina	Ezetimibe	Metas de c-LDL
E1-E2 TFGe >60 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-40 mg	10 mg	<100 mg/dl (no HDL <130 mg/dl)
E3 TFGe 30-59 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-20mg	10 mg	<70 mg/dl (no HDL <100 mg/dl)
E4-E5 <30 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-10mg	10 mg	<55 mg/dl (no HDL <85 mg/dl)
Trasplante renal	10-20 mg	5 mg	Sin datos	?

E: estadio; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 2:** Ajuste de fármacos según estadio de la enfermedad renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, et al. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2017;69(3):529-535. doi:10.1016/j.jjcc.2016.04.011.
- Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(12):727-749. doi:10.1038/s41581-018-0072-9.
- Luo D, Luo Y, Zou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol may predict the cardio-cerebrovascular risk in patients on maintenance hemodialysis. *Lipids Health Dis* 2021;20(1):159. doi:10.1186/s12944-021-01546-1.
- Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, et al. Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(1):47-60. doi:10.2215/CJN.07320619.
- Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic kidney disease and renal transplantation. *Life (Basel)* 2021;11(4):315. doi:10.3390/life11040315.
- Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2018;59(4):577-585. doi:10.1194/jlr.R083626.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382(9889):339-352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
- Colantonio LD, Baber U, Banach M, et al. Contrasting cholesterol management guidelines for adults with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1173-1180. doi:10.1681/ASN.2014040400.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:160-162] [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Feb;294:80-82]. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020;33(3):417-430. doi:10.1007/s40620-020-00707-2.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
- Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(1):127-142. doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.012.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291(7):844-850. doi:10.1001/jama.291.7.844.
- Xu Y, Liu B, Lin L, et al. The association of apolipoprotein B with chronic kidney disease in the Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1083614. doi:10.3389/fendo.2023.1083614.
- Yun HR, Kim H, Park JT, et al. Obesity, metabolic abnormality, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;72(3):400-410. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.362.
- Wu T, Ye J, Shao C, et al. Varied relationship of lipid and lipoprotein profiles to liver fat content in phenotypes of metabolic associated fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:691556. doi:10.3389/fendo.2021.691556.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- Quiroga B, Ramos PM, Chiva VÁ. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nefrol* 2020;40:499-505. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.004.
- Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc* 2020;95(1):77-89. doi:10.1016/j.mayocp.2019.08.021.
- Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021;235:104-112.
- Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780-1788.

23. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
24. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation* 2021;144(22):1750-1759. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560.
25. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049.
26. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(16):2007-2017. doi:10.1080/14656566.2019.1649394.
27. Rosenstein K, Tannock LR. Dyslipidemia in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 10, 2022. PMID: 26247091.
28. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):1049]. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.005
29. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448-1454. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072.
30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
31. Shin JI, Fine DM, Sang Y, et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(9):1767-1777. doi:10.1681/ASN.2022020135.
32. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31.
33. Lee M, Choi WJ, Lee Y, Lee K, et al. Association between statin therapy and mortality in patients on dialysis after atherosclerotic cardiovascular diseases. *Scientific reports* 2023;13(1):10940. doi: 10.1038/s41598-023-37819-1.
34. Lee M, Hong YA, Myong JP, Lee K, Park MW, Kim DW. Trends and outcome of statin therapy in dialysis patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *PLoS one* 2023; 18(6):e0286670. doi: 10.1371/journal.pone.0286670.

## Capítulo 4: Nutrición en la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus

### Chapter 4: Nutrition in chronic kidney disease and diabetes mellitus

María Laura Pomares<sup>1</sup>, Teresa Bensusán<sup>2</sup>, Valeria Batistella<sup>3</sup>, Carlos Callegari<sup>4</sup>, Yanina Macció<sup>5</sup>,  
Mariela Volta<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, CEGYM Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Centro Médico CEPEN, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Lic. en Nutrición, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Medicina Interna, Terapia Intensiva y Nefrología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Lic. en Nutrición, Servicio de Nefrología y Diálisis, CIMAC, San Juan, Argentina

<sup>6</sup> Lic. en Nutrición, Educadora en Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: María Laura Pomares

E-mail: pomares1@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (21-24)

Existen desafíos y consideraciones que deben jerarquizarse al abordar los estudios en nutrición. La evidencia analizada para cada uno de los objetivos estudiados y sus resultados se encuentra, en todos los casos, limitada en su alcance por razones metodológicas: la heterogeneidad de las intervenciones, la dificultad para encontrar un adecuado grupo control, la realización de estudios doble ciego, el tamaño muestral, el tiempo de seguimiento, entre otras. Es por esto que, si bien la intervención nutricional

es indispensable, resulta difícil contar con un alto grado de certeza acerca del impacto de esta en la ERC y la DM.

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

<b>¿Previene la aparición de enfermedad renal por diabetes?</b>	
Control del sodio	No se halló evidencia de estudios randomizados ni de metaanálisis para este resultado <b>Comentario:</b> en una cohorte observacional en pacientes DM1, la excreción de sodio <102 mmol/día y >187 mmol/d se asoció independientemente con mayor incidencia de enfermedad renal terminal <sup>1</sup>
<b>¿Ha demostrado reducir la albuminuria?</b>	
Control del sodio	No se halló evidencia de estudios randomizados ni de metaanálisis para este resultado en esta población (DM + ERC) <b>Comentario:</b> en un metaanálisis en la población general, el menor consumo de sodio en el contexto de diferentes dietas "saludables" podría disminuir la incidencia de albuminuria con un bajo nivel de certeza <sup>2</sup>
Patrones alimentarios	La intervención con dieta mediterránea en un estudio no randomizado demostró disminuir la albuminuria (evidencia baja) <sup>3</sup>
<b>¿Ha demostrado reducir la caída del FG?</b>	
Control de proteínas animales y vegetales	La disminución de la ingesta de proteína diaria por debajo de 0,8 g/kg/día no mejora el FG y aumenta el riesgo de desnutrición <sup>4</sup> Aún, cuando no hay una fuerte evidencia de que la reducción de la ingesta proteica animal mejore el FG, múltiples estudios sugieren que una mayor proporción de proteína vegetal (mayor al 50%) podría enlentecer la progresión de la ERC (opinión) <sup>5</sup> (consenso/ condicional) <sup>3</sup> , (2C) <sup>6</sup> , (1B) <sup>3</sup>
Reducción de HC	No se halló evidencia que sustente esta intervención La evidencia hasta ahora disponible en personas con DM y ERC no apoya la reducción de HC (menor de 45% de la energía diaria total), dado que las dietas reducidas en HC/ altas en proteínas, aumentan el riesgo de hiperfiltración y presión intraglomerular <sup>7</sup> <b>Comentario:</b> de realizar una reducción de HC (26-45% de la energía diaria total) debe también contemplarse la recomendación proteica, aumentando el contenido de grasa a expensas de mono y poliinsaturadas. De lo contrario, la reducción de HC podría promover la lesión renal
Control del sodio	Es posible que no haya cambios en la TFGe, aunque el <i>clearance</i> de creatinina puede reducirse en 6 ml/min durante la restricción de sal a 5 g/día (evidencia de certeza baja) <sup>8</sup> Surge de la extrapolación de la población general, que la asociación entre la reducción del consumo de sodio y la progresión de la caída de la TFGe es débil debido principalmente a cuestiones metodológicas de los estudios (duración del seguimiento o intervención, entre otros) <sup>6</sup> <b>Comentario:</b> la evidencia sugiere que las personas con DM se benefician de la reducción del consumo de sal (<5 g/día) en relación con la disminución de la caída de la TFGe
Patrón alimentario	No se observó incidencia en la progresión de caída del FG con el patrón mediterráneo <sup>2</sup>
<b>¿Previene o trata las complicaciones cardiovasculares y renales?</b>	
Reducción de HC	La evidencia hasta ahora disponible no recomienda la reducción de HC (<10% de la energía diaria) en personas con DM y ERC, dado que aumenta el riesgo de hipoglucemia y, con ello, la mortalidad. La reducción de HC debe implementarse con precaución en aquellos que toman iSGLT-2 (inhibidores del cotransportador sodio/glucosa SGLT-2) debido al riesgo potencial de cetoacidosis <sup>4</sup>
Fibra	La evidencia enfatiza el consumo de 14 g de fibra/1.000 kcal, con al menos la mitad del consumo de granos enteros, dado que esto se asocia con menor mortalidad por todas las causas <sup>4</sup>
Control del sodio	No se halló evidencia fuerte para este resultado en pacientes con DM y ERC. En pacientes con DM, el consumo de 5 g de sal o menos/día prevendría las complicaciones renales y cardiovasculares, a través de la reducción de la presión arterial <sup>8</sup> <b>Comentarios:</b> en una cohorte observacional en pacientes con DM1, los sujetos que presentaron excreción <102 mmol/día y >187 mmol/día se asociaron con mayor riesgo acumulado de mortalidad por todas las causas <sup>1</sup> En un metaanálisis en la población general, la reducción del consumo de sodio se asoció con reducción significativa de eventos cerebro y cardiovasculares <sup>9</sup> . A pesar de no contar con evidencia en la población a la que se refiere este documento, parece prudente entender que estos beneficios también se extrapolarían a la población de personas con DM <sup>9</sup>
Lípidos	La evidencia hallada es débil. De acuerdo con los estudios, en aquellos con ERC 3-5, la suplementación con 2 g/día de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3), principalmente con aceite de pescado, contribuiría a reducir los triglicéridos plasmáticos (2C) <sup>5,3</sup>
Patrones alimentarios	No se halló evidencia fuerte que evalúe el impacto en la inflamación con un determinado patrón alimentario La alimentación rica en fibra y el patrón mediterráneo en todos los estadios de ERC contribuirían a disminuir la inflamación, la tensión arterial, la dislipemia y la mortalidad (2D) <sup>10,3</sup>
<b>¿Tiene evidencia de protección renal en ERC sin DM?</b>	
Control de proteínas animales y vegetales	La evidencia es de baja calidad respecto de este resultado (2C) <sup>6</sup> . <b>Comentario:</b> dada la falta de evidencia de calidad por razones mayormente metodológicas, la mesa sugiere enfatizar el consumo de proteínas vegetales.
Control del sodio	Una dieta baja en sal (aproximadamente <6 g/día) parece reducir el riesgo de eventos renales compuestos (caída de la TFGe >50%, duplicación de la creatinina sérica e incidencia de ERC estadio 5). Sin embargo, no existe evidencia suficiente que indique que dicha intervención disminuya la caída de la TFGe, la proteinuria/albuminuria o la mortalidad <sup>11</sup> .
Patrones alimentarios	Se asoció el patrón mediterráneo con menor incidencia de ERC (evidencia moderada) <sup>2</sup>

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HC: hidratos de carbono; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 1:** Impacto de macro y micronutrientes en la enfermedad cardio reno metabólica.

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

Nutriente	Sugerencias nutricionales
Proteínas (ERC sin tratamiento sustitutivo)	0,8 g/kg/día con al menos un 50% de proteínas de origen vegetal (legumbres, frutos secos, cereales integrales, semillas). Cetoanálogos: estos compuestos están indicados para suplementar las dietas hipoproteicas de 0,3-0,4 g/kg/día en pacientes metabólicamente estables y sin DM. Por tanto, no se recomienda la utilización de cetoanálogos en este grupo de pacientes <sup>6</sup> .
Proteínas (ERC en tratamiento sustitutivo: hemodiálisis y diálisis peritoneal)	1,0-1,2 g/kg/ día En pacientes con glucemias de difícil manejo pueden usarse niveles más altos de proteína por kilogramo de peso, pero no superar 1,3 g/kg/día <sup>6</sup> .
Sodio	<2300 mg de sodio o <5 g de sal/día No realizar restricciones de sodio estrictas en DM1.
Potasio (estadios 1, 2 y 3)	No es necesaria la restricción. El alto consumo de alimentos ricos en potasio demostró mejorar los parámetros de salud cardiovascular.
Potasio (estadios 4 y 5)	Ajustar según valores séricos. En caso de valores elevados se sugiere evaluar factores como: . Medicación. . Control glucémico. . Estado de hidratación. . Problemas gastrointestinales (constipación, diarrea, vómitos). . Catabolismo muscular, entre otros. Se desaconseja el consumo de alimentos con aditivos a base de sales de potasio (procesados y ultra procesados). Utilizar métodos culinarios para disminuir su aporte y, solo si es necesario, realizar selección alimentaria.
Fósforo (estadios 4 y 5)	Individualizar para lograr valores séricos normales. Priorizar el fósforo orgánico vegetal. Se desaconsejan alimentos con fósforo inorgánico como aditivo (procesados y ultra procesados).
Patrones alimentarios	Se aconsejan los patrones alimentarios basados en plantas (PLADO, dieta DASH, dieta mediterránea) por su mayor aporte de fibra, antioxidantes y fitonutrientes, fósforo de menor biodisponibilidad, menor carga ácida y reducción de la hiperfiltración.
Ayuno intermitente	El patrón de ayuno intermitente de 12-18 h de ayuno podría utilizarse en pacientes con DM controlada sin requerimientos de insulina exógena. Respecto del uso de esta práctica en pacientes insulinizados, no hay evidencia científica suficiente que respalde su seguridad <sup>12</sup> .

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 2:** Recomendaciones nutricionales para pacientes con enfermedad renal crónica.

## Conclusiones

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Apr;34(4):861-6. doi: 10.2337/dc10-1722.
2. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, Khalesi S, Strippoli GFM, Campbell KL. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Oct 7;14(10):1441-9. doi: 10.2215/CJN.00530119.
3. Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2022 Dec 12;46(Sup1):S68-96. doi: 10.2337/dc23-S005
5. Handu D, Rozga M, Steiber A. Executive Summary of the 2020 Academy of Nutrition and Dietetics and National Kidney Foundation Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD. *J Acad Nutr Diet* 2021 Sep;121(9):1881-93. doi: 10.1016/j.jand.2020.08.092
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

7. Joshi S, Kalantar-Zadeh K, Chauveau P, Carrero JJ. Risks and benefits of different dietary patterns in CKD. *Am J Kidney Dis* 2023 Mar;81(3):352-60. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.08.013b
8. Hodson EM, Cooper TE. Altered dietary salt intake for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2023 Jan 16;1(1):CD006763. DOI: 10.1002/14651858.CD006763.pub3.
9. Aburto N J, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346 :f1326 doi:10.1136/bmj.f1326.
10. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline. Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology* 2013 May;18(5):340-50. doi:10.1111/nep.12052.
11. Shi H, Su X, Li C, Guo W, Wang L. Effect of a low-salt diet on chronic kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022 Jan 11;12(1):e050843. doi:10.1136/bmjopen-2021-050843.
12. Sharma SK, Mudgal SK, Kalra S, Gaur R, Thakur K, Agarwal R. Effect of intermittent fasting on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *touchREV Endocrinol* 2023 May;19(1):25-32. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.25.
13. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 23;4(4):CD011998. doi: 10.1002/14651858.
14. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero JJ, Campbell KL, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Feb 7;12(2):272-9. doi: 10.2215/CJN.06190616.
15. Carvalho CM de, Gross LA, de Azevedo MJ, Viana LV. Dietary fiber intake (supplemental or dietary pattern rich in fiber) and diabetic kidney disease: a systematic review of clinical trials. *Nutrients* 2019 Feb 6;11(2). doi: 10.3390/nu11020347.
16. Sakaguchi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Plant-dominant low protein diet: a potential alternative dietary practice for patients with chronic kidney disease. *Nutrients* 2023 Feb 16;15(4). doi: 10.3390/nu15041002.

## Capítulo 5: Hipertensión arterial: IECA-ARA-finerenona, ¿otros fármacos antihipertensivos?

### Chapter 5: High blood pressure: ACEI-ARA-finerenone, other antihypertensive drugs?

Gustavo Lavenia<sup>1</sup>, Luis Melendrez Chas<sup>2</sup>, Fabiana Dávila<sup>3</sup>, Ezequiel Forte<sup>4</sup>, Rafael Maldonado<sup>5</sup>, Susana Apoloni<sup>6</sup>, Adrián Pierangelo<sup>7</sup>, Josefina Destaville<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Médico especialista en Nefrología y Medio Interno, Magíster en Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Director Médico de NEFRON y NEFROSUR, Rosario, Santa Fe, Argentina

<sup>2</sup> Médico especialista en Clínica Médica y Nutrición, Diplomado en Diabetes, Servicio de Diabetología, Clínica Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica Nutricionista especializada en Diabetes, Médica del Servicio de Diabetes, Hospital Universitario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Cardiología, Miembro Titular SAC y *Fellow* SIAC, CENDIC (Centro Diagnóstico Cardiovascular) Concordia, Entre Ríos, Argentina

<sup>5</sup> Médico especialista en Nefrología, Servicio de Nefrología y Trasplante, Clínica Privada Vélez Sarsfield, Córdoba, Argentina

<sup>6</sup> Magíster en Diabetes, Médica especialista en Clínica Médica y Nutrición, especializada en Diabetes, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Médico especialista jerarquizado en Nefrología, Coordinador del Servicio de Hemodiálisis de "Nefrología Lincoln" y "Centro de salud renal Villegas", Coordinador de Diálisis Peritoneal de RTS Junín, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Médica Cardióloga, *Fellow* en Cardiometabolismo y ecografía Doppler vascular, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Gustavo Lavenia

E-mail: gustavommlavenia@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Gustavo Lavenia es miembro del equipo de oradores de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y AstraZenca, y brinda disertaciones para los laboratorios Baliarda y Elea. El Dr. Ezequiel Forte se desempeña como disertante para los laboratorios Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Bayer, Casasco y Novo Nordisk. El Dr. Rafael Maldonado se desempeña como disertante para los laboratorios AstraZeneca, Novartis y Bayer. La Dra. Susana Apoloni se desempeña como disertante para el laboratorio Boehringer Ingelheim. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (25-32)

### ¿Cómo evaluar la presión arterial en los pacientes con enfermedad renal?

La hipertensión arterial (HTA) juega un rol capital en la enfermedad renal (ER), por lo cual la evaluación en forma precisa es esencial. La HTA puede acelerar la progresión de la ER, su presencia, por otro lado, puede dificultar el control adecuado de la presión arterial (PA) y esta combinación aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en la población con ERC. La PA de consultorio (PAC) es necesaria, pero no suficiente en pacientes con ERC, por lo tanto, es

recomendable complementar la evaluación con automonitoreo de la PA (AMPA), monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) y monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA), según disponibilidad<sup>1</sup> (Tabla 1).

Un escenario particular es el paciente en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis) donde la PA (pre, intra y pos) no es adecuada para indicar tratamiento y no se relaciona con resultados CV. El MAPA de 44 horas es la recomendación para tomar conductas terapéuticas que modifiquen el pronóstico CV en este contexto<sup>3</sup>.

Método de toma de la presión arterial	PAC	AMPA	MDPA	MAPA
<b>Metodología</b>	Medición estandarizada (reposo y sin la presencia del médico), 3 mediciones a intervalos de 1 minuto, dispositivos oscilométricos, pueden usarse equipos manuales	Dos mediciones (matinal y vespertina), al menos 7 días de registro	Medición estandarizada, registro protocolizado, equipos validados, 2 mediciones con intervalos de 1 minuto en 2 momentos (matinal y vespertina) Ideal 7 días, pero puede ser menos Debe descartarse el primer día y promediar el resto	Registro estandarizado, protocolizado que abarca las 24 h (incluye mediciones diurnas y nocturnas cada 15/30 minutos respectivamente)
<b>Ventajas</b>	Ampliamente disponible, bajo costo	Evalúa PA fuera de la consulta Valor predictivo superior a la PAC en la ERC	Mediciones no afectadas por efecto guardapolvo blanco	Es el mejor predictor de complicaciones CV Permite el registro del patrón <i>dipper/non dipper/riser/hiper dipper</i> y de presencia de HTA nocturna
<b>Desventajas</b>	No reproducible, no estandarización	No registra PA nocturna	No registra PA nocturna, aunque existen equipos disponibles en la actualidad que pueden realizarlo	Alto costo Poca tolerancia del paciente

Ver referencia 2.

PA: presión arterial; PAC: presión arterial de consultorio; AMPA: automonitoreo de la presión arterial; MDPA: monitoreo domiciliario de la presión arterial; MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

**Tabla 1:** Métodos de evaluación de la presión arterial en la enfermedad renal.

## ¿Qué metas de PA debemos lograr?

Los objetivos óptimos de PA en la ERC cambian de acuerdo con nuevas evidencias. En 2015, el estudio SPRINT finalizó tempranamente porque el análisis intermedio mostró que la rama de tratamiento intensivo de la presión arterial sistólica (PAS) <120 mmHg tenía un 25% menos de riesgo de eventos CV y un 27% menos de mortalidad por todas las causas, comparado con la rama estándar de PAS <140 mmHg. Dos temas para destacar son: primero, no se incluyeron pacientes con DM, y segundo la metodología para el registro de la PA que se usó en este estudio. La medición seguía un protocolo estricto, con equi-

pos validados y al menos tres mediciones promediadas, sin la presencia del observador<sup>4</sup>.

Algunos puntos a tener en cuenta son: los adultos con HTA y ERC deben ser tratados con un objetivo de PAS de <120 mmHg, cuando sea tolerado y la medición estandarizada de la PA sea en el consultorio. Para pacientes frágiles, baja expectativa de vida o hipotensión postural sintomática, se debe reducir menos intensivamente la PA<sup>5</sup>. En pacientes trasplantados renales los objetivos son de <130 mmHg para PAS y <80 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD), siempre utilizando medición estandarizada de la PA (Tabla 2)<sup>6</sup>.

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

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology 2017<sup>7</sup>; ESC/ESH: European Society of Cardiology/European Society of Hypertension 2018<sup>8</sup>; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group<sup>2</sup>; ADA: American Diabetes Association<sup>9</sup>; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica; PAD: PA diastólica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial, CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 2:** Metas de presión arterial en enfermedad renal crónica.

## ¿Cómo y con qué medicar para alcanzar dichas metas?

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

El consumo de potasio (K+) está creando nuevos desafíos en investigación; su ingesta recomendada en pacientes con ERC necesita aún de ensayos clínicos específicos. Otras medidas no farmacológicas comprenden el descenso de peso, consejos dietarios, el ejercicio aeróbico, de resistencia e isométricos, y moderar el consumo de la ingesta de alcohol<sup>7</sup>.

Las medidas farmacológicas son el paso siguiente si no se logran los objetivos. Para pacientes con HTA, ERC y una excreción urinaria albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g (RAC), las guías KDIGO recomiendan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (ARA II) como agentes de primera elección, titulados a la máxima dosis tolerada por el paciente<sup>2</sup>. Queremos destacar que el inicio de estos no está indicado en pacientes sin HTA.

### IECA-ARA II

Esta recomendación se basa en múltiples ensayos clínicos. El estudio RENAAL en 1.513 pacientes con DM2 y ERC albuminúrica, losartán demostró que mejoró 16% el resultado compuesto de duplicación de creatinina sérica, requerimiento de terapia de reemplazo renal (ERCA) o muerte en comparación con el placebo<sup>8</sup>. En el Estudio IDNT con irbesartán<sup>9</sup> y en el ensayo AASK<sup>10</sup> se observaron resultados similares.

La mayoría de los pacientes con ERC requerirá asociaciones de fármacos para lograr un control adecuado de la PA, siendo el uso de combinaciones en una sola píldora de preferencia; al reducir la carga de comprimidos, se simplificará el tratamiento y el control de la PA<sup>11</sup>.

Luego de iniciar IECA/ARA II se debe ajustar la dosis según estadio de ER, monitorear el nivel de creatininemia y K+. Se sugiere realizarlo dentro de los 7-14 días, considerándose un aumento de la creatinina sérica hasta un 30%, o caída de la TFG hasta un 25%, como valores aceptables, pero en grupos de alto riesgo de descompensación probable, el monitoreo debe continuar en forma cercana.

Si el nivel de K+ es mayor a 5 meq/lit, debe evaluarse si existen otras drogas o factores contribuyentes a dicha elevación. Si el valor es entre 5-5,5 meq/lit, debería disminuirse la dosis y volver a controlar y, en cambio, si es mayor a 5,5 meq/lit, deberá considerarse su suspensión. La incorporación de nuevos agentes reductores de K+, como el patirómero o ciclosilicato de circonio en la ERC avanzada, muestran hasta una reducción de 1 meq/lit con su uso.

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

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

Los diuréticos (DRT) son una buena estrategia para alcanzar las metas de PA adecuadas en pacientes con ERC. La torasemida (DRT de asa) es preferible sobre la furosemida ya que se puede administrar una vez al día y su efecto en la ERC es similar al de la furosemida administrada dos veces al día. Los DRT tiazídicos (hidroclorotiazida, bendroflumetazida) o TZD *like* (clortalidona, indapamida) eran históricamente no recomendados con TFGe  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por su ineficacia. El estudio CLICK desafió esta recomendación reduciendo la PA y la albuminuria en pacientes con HTA y ERC estadio 4<sup>12</sup>.

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

La ERC es la primera causa de HTA resistente, por lo cual es probable que se requiera incorporar una cuarta droga. En estos pacientes, el ensayo PATHWAY-2, que excluyó a aquellos con una TFGe  $<45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (espironolactona versus placebo, bisoprolol y doxazosina), demostró que la adición de espironolactona a la terapia antihipertensiva de base es superior al placebo, y también superior a la doxazosina o bisoprolol en la reducción de la PAS en el hogar durante 12 semanas. Basándose en gran parte en estos datos de ensayos clínicos, las pautas recomiendan a la espironolactona como el agente de cuarta línea para el tratamiento de la

HTA resistente, desaconsejando su uso en pacientes con TFGe <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y una concentración sérica de K<sup>+</sup> >4,5 meq/lit<sup>13</sup>.

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

Los betabloqueantes (BB) no se recomiendan para su uso como monoterapia o como agentes de primera línea en el tratamiento de la HTA no complicada. Indicaciones específicas para su uso incluyen: IC con fracción de eyección reducida, angina y fibrilación auricular, o después de un IAM. También pueden ser útiles para el tratamiento de la HTA resistente, cuando la espironolactona está contraindicada o no se tolera<sup>7</sup>.

Un punto de debate fue si se deben interrumpir los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) en etapas avanzadas de la ERC. En el estudio STOP-ACEi se asignaron al azar a 411 pacientes con ERC avanzada y progresiva para que suspendieran o continuaran la terapia con BSRAA. Durante 3 años de seguimiento no hubo diferencia en la disminución de la TFG en los grupos de suspensión y continuación. Aunque la proporción de pacientes que progresó a ERCA no difirió significativamente entre los dos grupos, se observó una tendencia hacia un peor resultado en aquellos que suspendieron los BSRAA, incluyendo una tendencia hacia un inicio de tratamiento sustitutivo<sup>14</sup>.

### **¿Esta medida farmacológica demostró prevenir la aparición de enfermedad renal diabética?**

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

El estudio BENEDICT, que incluyó 1.204 pacientes, evaluó la eficacia de trandolapril, verapamilo y la combinación de ambos comparado con placebo en la prevención de la microalbuminuria en pacientes con HTA, DM2 y normoalbuminuria. Demostró que la nefropatía diabética se puede prevenir con la terapia con trandolapril y que el efecto no se ve potenciado por la combinación de la terapia con BCC no dihidropiridínicos<sup>15</sup>.

El tratamiento con IECA o BRA e inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) reducen la progresión de la enfermedad renal diabética (ERD). Sin embargo, persiste un riesgo residual renal relacionado con la sobreactivación del receptor mineralocorticoideo (RM) promoviendo inflamación y fibrosis. A diferencia de la espironolactona y la eplerenona, la finerenona demostró

enlentecer la progresión de la ERD en pacientes que reciben BSRAA, según los resultados de estudios como FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y el análisis combinado de ambos estudios FIDELITY. El efecto protector de la finerenona se relacionaría con una disminución de la fibrosis y la inflamación a nivel renal, más allá del control de la PA, proporcionando beneficios adicionales a los BSRAA<sup>16,17</sup>.

### **¿Está medida demostró tratar la albuminuria?**

Los BSRAA comprobaron sus efectos sobre resultados renales, como duplicación de la creatinina sérica, prevención de la progresión de micro a macroalbuminuria y remisión de micro a normoalbuminuria utilizando dosis máximas toleradas<sup>18</sup>.

El estudio MICRO-Hope, un subestudio del estudio HOPE, incluyó 3.577 sujetos mayores de 55 años con DM2 (81 con DM1) asignados al azar para recibir ramipril o placebo durante 5 años. Produjo una reducción del 24% en la nefropatía en todos los subgrupos, independientemente de la edad, el sexo y el uso de BB, aspirina o agentes hipolipemiantes<sup>19</sup>.

El estudio RENAAL mostró que el losartán redujo el riesgo de ERCA en un 28%, 25% el riesgo de duplicar creatinina sérica y disminución del 35% del nivel de proteinuria. En este estudio con pacientes que tenían proteinuria de alto grado e insuficiencia renal establecida y se encontraban en fase más avanzada, el losartán logró niveles más bajos de proteinuria y tasas más bajas de disminución de la TFG, difiriendo la llegada a ERCA en aproximadamente 2 años<sup>8</sup>.

### **¿Esta medida demostró tratar la caída del filtrado?**

El inicio del tratamiento con IECA se aplica solo a ERC estadio (E) E1-E4. Aún no existe ningún IECA con evidencia sobre su uso en ERC E5<sup>20</sup>. En DM y ERC E3-E4, RAC A3 (corresponde valor ≥300 mg/g), existe evidencia sólida que respalda el tratamiento con BSRAA por sus efectos renoprotectores, pero no evitan la progresión a ERCA<sup>21</sup>.

Pocos estudios han comparado directamente los efectos renoprotectores de IECA y ARA II en personas con DM2. En 2005 se publicó un estudio demostrando que telmisartán no resultó inferior a enalapril en renoprotección a largo plazo (reducción de 17,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 15 ml /min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente), tampoco mostró diferencia significativa en la excreción de albúmina urinaria<sup>22</sup>.

Sin embargo, esos estudios no informaron resultados renales importantes, como diálisis a largo plazo u hospitalización por lesión renal aguda, y el tamaño de su muestra fue relativamente limitado.

Los estudios IDNT y RENAAL<sup>8</sup> demostraron eficacia para proteger contra la progresión de la nefropatía en DM2, protección independiente de la reducción de la PA que provoca<sup>23</sup>.

Otro estudio que incluyó 34.043 pacientes comparó la efectividad de IECA versus ARA II evaluando los resultados renales en pacientes con DM en una cohorte de 15 años de seguimiento. Los IECA y los ARA II mostraron que ambos tienen efectos renoprotectores similares. En comparación con la terapia con ARA II, la terapia con IECA mostró un riesgo significativamente menor de diálisis a largo plazo con los participantes con ECV (HR 0,80) o ERC (HR 0,81)<sup>22</sup>.

### **¿Esta medida previene o trata las complicaciones CV?**

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

En un metaanálisis realizado en 2018 -que incluyó 26 estudios aleatorizados, comparando IECA/ARA II versus placebo en 10.378 pacientes con DM2 y albuminuria, con un seguimiento de 2,3 años- se evaluó el ingreso a diálisis y en forma secundaria, injuria renal aguda, hospitalización por hiperkalemia, todas las causas de muerte y muerte CV y no CV. Mostró que el beneficio CV observado no evidenció diferencia significativa entre el tratamiento con IECA o ARA II<sup>25</sup>.

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

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

### **Finerona: ¿cuál es la evidencia de su uso y beneficios en DM2?**

La finerona es un antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos

(ARM), altamente selectivo con efecto antiinflamatorio y antifibrótico; con importancia por sus resultados en estudios con DM, tiene un efecto, aunque menor que otros ARM esteroideos, sobre la PA. Otros ARM esteroideos, como espironolactona, tienen alta potencia y baja selectividad por el receptor mineralocorticoideo (RM), mientras que eplerenona tiene baja potencia y selectividad media por el RM. Por este motivo, nos parece importante destacar sus beneficios y la evidencia científica que respalda su utilización. Es el único aprobado para ERC-DM, siendo su indicación precisa utilizarla en adultos con ERC categoría E3 o E4 con RAC A2 o A3 (>30 o  $\geq$ 300 mg/g) asociada a DM2. Aunque la finerona una vez iniciada se puede mantener hasta que la TFG caiga por debajo de 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no se recomienda iniciarla si la TFG <25ml/min/1,73m<sup>2</sup> por falta de datos clínicos. La dosis objetivo-recomendada de finerona es de 20 mg una vez al día, que es la dosis máxima recomendada. El K<sup>+</sup> sérico y la TFG se deben medir antes del inicio, a las 4 semanas realizar un control, y al reinicio o aumento de dosis de finerona (estos valores determinarán si se inicia con 10 mg o 20 mg/día y su progresión a la dosis máxima).

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el peso corporal, o la presencia de insuficiencia hepática leve o moderada; además, otra ventaja de la finerona es que requiere una sola toma al día. En cambio, no se recomienda su uso en casos de insuficiencia hepática grave por falta de datos clínicos<sup>26</sup>.

En el estudio FIDELIO-DKD con finerona, se redujo la PAS en promedio de 3,7 mmHg al cuarto mes de tratamiento por lo que su efecto anti HTA es leve, pero puede sumarse al resto de las drogas utilizadas como esquema terapéutico<sup>27</sup>. La espironolactona y eplerenona tienen un efecto sobre la proteinuria al igual que la finerona.

Existe evidencia que el tratamiento con finerona reduce la albuminuria en personas con DM2 y ERD<sup>17</sup>. En el estudio *ARTS-Diabetic Nephropathy* (ARTS-DN) a 90 días, la finerona demostró reducción dosis dependiente de la RAC, resultando significativo a partir de 7,5 mg/día (p=0,004) y para dosis de 10, 15 y 20 mg (p=0,001)<sup>28</sup>.

En el estudio FIDELIO, finerona se asoció a una reducción del 31% en la RAC basal a los 4 meses versus placebo (HR 0,69; IC 95% 0,66-0,71). A su vez, durante el estudio se mantuvo esta relación más baja en los tratados con la droga<sup>29</sup>.

En el estudio FIGARO-DKD, la incidencia del

objetivo secundario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio o muerte por causa renal) no fue significativamente diferente en el grupo tratado con finerenona (9,5%) versus placebo (10,8%) (HR 0,87; IC 95% 0,76-1,01). Sin embargo, la reducción en la RAC al cuarto mes fue 32% mayor en los que recibieron el fármaco versus placebo (HR 0,68; IC 95% 0,65-0,70)<sup>29,30</sup>.

FIDELITY resulta del análisis combinado de las poblaciones de FIDELIO y FIGARO incluyéndose 13.026 pacientes con una mediana de edad de 65 años, 70% hombres, con BSRAA, 46% con historia de ECV y según las categorías de riesgo de ERD por KDIGO, 48% tenía muy alto riesgo y 41% alto riesgo. La mediana de seguimiento fue de 3 años. El cambio en la RAC a los 4 meses fue 32% menor con finerenona versus placebo (HR 0,68; 0,66-0,70), manteniéndose a lo largo del estudio<sup>31</sup>.

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

En el estudio FIDELIO la incidencia del objetivo compuesto primario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio o muerte por causa renal), evaluado según el tiempo transcurrido hasta el evento, fue menor en los que recibieron finerenona (17,8% finerenona versus 21,1% placebo) con un HR 0,82 (p=0,001). Un objetivo secundario analizado fue un compuesto de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida de al menos el 57% en la TFGe desde el inicio durante 4 semanas o más, o muerte renal, observándose una menor incidencia del mismo en el grupo finerenona (8,9% versus 11,5% con placebo), respectivamente (HR 0,76)<sup>29</sup>.

En FIDELITY, la finerenona disminuyó en un 23% el riesgo del objetivo renal compuesto de falla renal, reducción sostenida  $\geq 57\%$  de la TFGe desde basal a las 4 semanas o muerte renal (HR 0,77; p=0,0002), y en un 25% el objetivo

renal compuesto que incluyó falla renal, reducción sostenida  $\geq 40\%$  de la TFGe o muerte renal (HR 0,85; p=0,0004). Se halló una reducción del 30% del riesgo en la declinación de la TFGe  $\geq 57\%$  (HR 0,70; p<0,0001), del 25% en el deterioro de la TFGe  $\geq 40\%$  (HR 0,85; p=0,0004) y del 20% en el ingreso a diálisis (HR 0,80; p=0,040)<sup>31</sup>.

El estudio FIDELIO-DKD observó una reducción significativa del objetivo final secundario, un compuesto de muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal e internaciones por IC (HR 0,86; IC 95% 0,75-0,99; p=0,03)<sup>23</sup>.

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

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

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

De acuerdo con los resultados de estos estudios, las guías de la *American Diabetes Association 2023 (ADA)*<sup>33</sup>, de la *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*<sup>34</sup> y el Consenso 2022 entre la ADA y la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>6</sup> recomiendan el tratamiento con finerenona en personas con DM2 y ERD para mejorar metas CV y reducir la progresión de la ERD. Es importante aclarar que los estudios FIDELIO, FIGARO y FIDELITY analizaron pacientes con ERD en estadios 2 a 4 según FG, y A2 y A3 según guías KDIGO, por lo que la evidencia de la finerenona en el tratamiento de la albuminuria y la caída del FG debe limitarse a personas con DM2 con estas características.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert SA, Ibrahim HN. Hypertension management in patients with chronic kidney disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022;18(4):41-49.
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar;99(3S):S1-S87.
3. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2017 Apr;35(4):657-676.
4. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
5. Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension* 2018 Jun;71(6):e140-e144. PMID: 29133356.
8. Brenner MB, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
9. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, Ritz E, Lewis EJ. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Apr;15(4):487-97. doi: 10.1093/ndt/15.4.487.
10. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003 Mar-Apr;5(2):159-67. doi: 10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x.
11. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, et al. New aspects in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease not on renal replacement therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022;29:125-135. Doi: 10.1007/s40292-021-00495-1.
12. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021 Dec 30;385(27):2507-2519.
13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
14. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Feb;31(2):255-61. doi: 10.1093/ndt/gfv346.
15. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S90-7.
16. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023 Dec;55(1):502-513. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
17. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension* 2022 Dec;79(12):2685-95.
18. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;2006(4):CD006257.
19. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 Jan 22;355(9200):253-9.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-87.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S5-9.
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 sept 20;345(12):851-860.
24. Wu HY, Peng CL, Chen PC, Chiang CK, Chang CJ, Huang JW, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: a 15-year cohort study. *PLoS One* 2017 May 15;12(5):e0177654.
25. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):768-779.
26. Górriz JL, Gonzales-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Rev Nefrol* 2023;43(4):386-398.
27. 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 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
28. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 Sep 1;314(9):884-94.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2219-29.

30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9;385(24):2252-63.
31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022 Feb 10;43(6):474-84.
32. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>.
33. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint.
34. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 Update. *Endocr Pract* 2022 Oct;28(10):923-1049.

## Capítulo 6: Inhibidores del cotransporte SGLT-2

### Chapter 6: SGLT-2 cotransport inhibitors

Felipe Inserra<sup>1</sup>, Hugo Sanabria<sup>2</sup>, Yanina Castaño<sup>3</sup>, Carlos Castellaro<sup>4</sup>, Diego Márquez<sup>5</sup>, Enrique Dorado<sup>6</sup>, Leonardo Sivak<sup>7</sup>

- <sup>1</sup> Director de la Maestría de Mecánica Vasculosa e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup> Jefe del Programa de Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Jefe de la Clínica de Diabetes ICBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>3</sup> Coordinadora del Área Diabetes, Centro Nefrológico Olavarría, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>4</sup> Servicio de Nefrología CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>5</sup> Médico Nefrólogo, Hospital San Bernardo, Director del Instituto de Nefrourología y Nutrición (INNUS), Salta, Argentina
- <sup>6</sup> Jefe de Nefrología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>7</sup> Nefrólogo Universitario, Docente Adscripto de Medicina y Nefrología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Miembro de la Sociedad Internacional de Nefrología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Felipe Inserra  
E-mail: felipe.inserra@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 20/3/24  
Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Felipe Inserra se desempeña como disertante para los laboratorios: Bagó, Bayer, Boehringer Ingelheim, Casasco, y como asesor en los laboratorios AstraZeneca y Novo Nordisk. El Dr. Hugo Sanabria se desempeña como disertante para los laboratorios: AstraZeneca, Bagó, Boehringer Ingelheim, Casasco, Novo Nordisk y Gador. La Dra. Yanina Castaño se desempeña como disertante para los laboratorios: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Raffo. El Dr. Carlos Castellaro se desempeña como disertante para los laboratorios: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Bayer, Raffo, Bago, ELEA, Baliarda, Roche y MSD, y como asesor para los laboratorios: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, Raffo, Bagó y ELEA. El Dr. Diego Márquez se desempeña como disertante para el laboratorio AstraZeneca. El Dr. Enrique Dorado brinda disertaciones para los laboratorios: AstraZeneca y Bayer. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (33-39)

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

#### ¿Esta medida farmacológica demostró prevenir la aparición de enfermedad renal diabética?

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

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, centralizado en pacientes con DM2 con ECV establecida se redujo un 39% el riesgo relativo (RR) en

el objetivo preespecificado de nefropatía incidente o empeoramiento de la nefropatía, con resultados similares con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg<sup>2</sup>. Un análisis *post hoc* de dicho estudio en pacientes sin ERC al inicio del tratamiento TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o RAC  $\leq 30$  mg/g), el 47% mostró un RR para incidencia de ERD de 0,67 (0,47-0,94) y del compuesto renal (duplicación de creatinina basal, inicio de diálisis o trasplante o muerte renal) de 0,31 (0,16-0,63)<sup>3</sup>.

Los estudios de seguridad CV que incluyeron pacientes en prevención CV primaria, 35% en los tratados con canagliflozina (CANVAS) y 60% con dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58)<sup>4,5</sup>, mostraron una reducción del compuesto renal del 40% y del 24% respectivamente. Un subanálisis del DECLARE TIMI de casi 11.000 pacientes sin indicadores de ERD previa, mostró una reducción significativa del inicio de ERD, RR 0,54 (0,38-0,77)  $p=0,0007$ <sup>6</sup>.

Un metaanálisis con datos de los tres ensayos previos (34.322 pacientes con DM2) mostró, con iSGLT-2, una reducción del RR de progresión de ERC del 45% (0,55 [0,48–0,64],  $p < 0,0001$ ); el beneficio fue similar en pacientes con y sin ECV aterosclerótica<sup>7</sup>.

Un estudio retrospectivo de la vida real analizó la prevención de la aparición de ERD en pacientes con DM2 sin indicadores previos de daño renal o ECV. En un subgrupo de 10.467 pacientes del estudio se comparó, luego de un "propensity score-matching", el objetivo renal compuesto (reducción  $\geq 40\%$  de TFGe inicial o falla renal estadio 5). Se compararon 1:1 pacientes que iniciaban tratamien-

to con cualquier iSGLT-2 (70% empagliflozina) versus pacientes con inicio con inhibidores de los DPP-4 (iDPP-4). El RR de caída de la TFG, con iSGLT-2 versus iDPP-4, fue de 0,67 (IC 95% 0,44 -1,02), sin alcanzar significación. Cuando al objetivo renal se sumó mortalidad, el RR cayó significativamente: RR 0,77 (IC 95% 0,61-0,97)  $p = 0,03$ . La atenuación de la pendiente de caída de la TFGe con iSGLT-2 alcanzó una diferencia de 0,94 ml/min/año a favor, comparada con la de los iDPP-4<sup>8</sup>.

En la actualidad no hay estudios preventivos de enfermedad renal realizados en personas sin DM (Tabla 1).

Ensayos (año)	Población	N° de pacientes/ seguimiento (años)	Historia DM2 (%)/ historia IC (%)	TFGe (min/ml/1,73 m <sup>2</sup> )
EMPA-REG OUTCOME (2015) Empagliflozina	DM2 con ECVAE	7020 3,1	100 10	77±21
CANVAS Program (2017) Canagliflozina	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	10142 2,4	100 14	76±20
DECLARE-TIMI 58 (2019) Dapagliflozina	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	17160 4,2	100 10	85±16
VERTIS CV (2020) Ertrugliflozina	DM2 con ECVAE	8246 3,0	100 24	76±21
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 mg	DM2 con ERC albuminúrica	4401 2,6	100 15	56±18
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica con/sin DM2	4304 2,4	68 11	43±12
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC albuminúrica o ERC (TFG2 20-45) con/sin DM2	6609 2,0	46 10	37±14
SCORED (2022) Sotagliflozina 200-400 mg	ERC con DM2 o FRCV agregados	10584 1,3	49 31	44±11
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	4744 1,5	45 100	66±19
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC (FE $> 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	6263 2,3	45 100	61±19
EMPEROR-reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	3730 1,3	50 100	62±22
EMPEROR-preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC (FE $\leq 40\%$ y CF 2-4) con/sin DM2	5988 2,2	49 100	61±20
SOLOIST-WHF (2021) Sotagliflozina 200-400 mg	Hospitalización reciente por IC y DM2	1222 0,8	100 100	51±17

Modificado de referencia 1.

ECVAE: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

**Tabla 1:** Características de la población incluida en estudios pivotaes realizados con iSGLT-2.

## ¿Está medida demostró tratar la albuminuria?

Diferentes estudios demostraron que los iSGLT-2 son efectivos para reducir la albuminuria en pacientes con y sin DM2. En el estudio DAPA-CKD, la dapagliflozina redujo la albuminuria en un 29% (IC 95% 33,1 a 25,2;  $p < 0,0001$ ) versus placebo. La caída fue más significativa en pacientes con DM (35,1%; IC 95% 39,4 a 30,6;  $p < 0,0001$ ) que sin DM (14,8%; IC 95% 22,9 a 5,9;  $p = 0,0016$ ). En el grupo con mayor riesgo de progresión (RAC  $\geq 300$  mg/g), dapagliflozina incrementó la regresión de albuminuria (HR 1,81, IC 95% 1,60-2,05)<sup>9</sup>. Los efectos tanto nefro como cardioprotectores se observaron en pacientes con bloqueo del SRAA, sugiriendo probable efecto aditivo<sup>10</sup>. Un análisis de subgrupos reportó la eficacia de iSGLT-2 para reducir la progresión de ERC, sin aumento del riesgo de hiperkalemia<sup>11</sup>. Los beneficios son independientes del control glucémico, TFG basal, edad, sexo, causa de ERC, enfermedad CV basal o bloqueo del SRAA, siendo mayor en pacientes albuminúricos  $\geq 300$  mg/g (HR 0,60; IC 95% 0,58-0,78)<sup>12</sup>. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el 29% tenía microalbuminuria y el 12% macroalbuminuria. La caída de la RAC, en el grupo con microalbuminuria, fue del 25% (31 a 19%;  $p < 0,0001$ ) y del 32% (41 a 23;  $p < 0,0001$ ) en aquellos con macroalbuminuria. Hubo también remisión de micro a normoalbuminuria (HR 1,43, IC 95% 1,22 a 1,67;  $p < 0,0001$ ) y de macro a micro o normoalbuminuria (HR 1,82, IC 95% 1,40 a 2,37;  $p < 0,0001$ )<sup>13</sup>.

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

## ¿Esta medida demostró tratar la caída del filtrado?

La Tabla 1 detalla los estudios realizados con objetivos renales. El estudio CREDENCE incluyó pacientes con DM2 y ERC (TFGe de 30-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, RAC  $>300$  hasta 5,000 mg/g y IECA/ARA II), comparando canagliflozina versus placebo, y fue el primer estudio con un objetivo renal primario compuesto de ERC avanzada o terminal (ERCA), duplicación de creatinina sérica o muerte por causa renal o CV. Fue interrumpido prematuramente a los 2,6 años por el Comité de Seguridad debido a la superioridad de la rama activa. Canagliflozina redujo el RR del compuesto renal en un 34% y de llegar a ERCA un 32%<sup>14</sup>.

El estudio DAPA-CKD se orientó a pacientes

primariamente con ERC, con o sin DM, y una TFGe  $>25$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> promedio de 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un seguimiento de 2,4 años. La droga activa mostró una reducción del 39% del compuesto primario ( $\geq 50\%$  deterioro en TFGe, ERCA, o renal muerte o CV) y de 44% en el compuesto renal (sin contar a los eventos CV en el compuesto). Similar efecto ocurrió en pacientes con y sin DM<sup>15</sup>.

El estudio EMPA-Kidney incluyó pacientes con ERC, 54% sin DM, con 2 años de seguimiento. El porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo compuesto renal más muerte CV fue del 13,1% en el grupo empagliflozina y del 16,9% en el grupo placebo (reducción del 28%). Los resultados fueron similares en pacientes con o sin DM2, incluyendo un 35% de pacientes con TFGe  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>10</sup>.

En un metaanálisis del *Renal Trialists' Consortium* (13 ensayos con 90.413 participantes), los iSGLT-2 redujeron el riesgo de progresión de la ERC en un 37%, con RR similares en pacientes con y sin DM<sup>16</sup>.

Es importante destacar que las pendientes de declinación de la función renal en el tiempo se atenuaron con el uso de gliflozinas. Referimos previamente que, en el estudio de Cohen et al., en pacientes sin ERC ni daño CV evidente, el uso de gliflozinas disminuyó la pérdida de TFGe en casi 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año<sup>8</sup>. Asimismo, el estudio DAPA-CKD, en pacientes con ERC (TFGe promedio 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mostró que, comparado con placebo, dapagliflozina redujo la caída de la TFGe 1,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año<sup>18</sup>.

## ¿Esta medida previene o trata las complicaciones CV?

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

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

Los estudios en pacientes con ERC, con o sin DM2 (DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), ampliaron la evidencia sobre los beneficios de iSGLT-2 en pacientes renales independientemente del estatus diabético. El estudio DAPA-CKD evidenció una

reducción del 29% del combinado de muerte CV o internación por IC (HR 0,71, IC 95% 0,55-0,92; p=0,009)<sup>18</sup>. En tanto, el estudio EMPA-KIDNEY no tuvo poder suficiente para observar la disminución del impacto CV; una menor proporción de pacientes incorporados tenía ECV o DM previa comparado con el estudio DAPA CKD, observándose una baja incidencia en la rama placebo de eventos CV<sup>10</sup>.

Un reciente metaanálisis exploró el rol de los iSGLT-2 en la prevención primaria de eventos CV ateroscleróticos. En el subgrupo de pacientes con DM2 y ERC el estudio mostró una reducción significativa del MACE (RR 0,74; IC 95% 0,61-0,89; p=0,001), infarto de miocardio (RR 0,67; IC 95% 0,47-0,97; p=0,03) y ACV (RR 0,61; IC 95% 0,41-0,91; p=0,01). Estos beneficios no se observaron en pacientes con DM2 sin ERC ni ECV previa<sup>19</sup>.

Los beneficios de los iSGLT-2 para el tratamiento de pacientes con IC, tanto con fracción de eyección reducida (FEr) como preservada (FEp),

fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC. Se observó una menor mortalidad CV o empeoramiento de IC en pacientes con ERC, tanto con empagliflozina como con dapagliflozina, con una mayor reducción del riesgo a medida que cae la TFGe. El beneficio con iSGLT-2 fue consistente en los subgrupos con diferentes niveles de albuminuria, con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes con albuminuria elevada. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC, independientemente de la presencia o no de DM2<sup>20-23</sup>.

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

Ensayos (años)	Población	RR e (IC 95%) de muerte CV o empeoramiento IC	p
CREDESCENCE (2019) Canagliflozina 100 mg	DM2 con ERC y/o albuminuria	0,69 (0,57-0,83)	p<0,05
DAPA-CKD (2020) Dapagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,71 (0,55-0,92)	p<0,05
EMPA-KIDNEY (2023) Empagliflozina 10 mg	ERC con/sin DM2	0,84 (0,67-1,07)	NS
DAPA HF (2019) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 <60 0,71 (0,59-0,86)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
EMPEROR-reduced (2020) Empagliflozina 10 mg	IC con FE reducida ≤40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 <60 0,83 (0,69-1,00)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
DELIVER (2022) Dapagliflozina 10 mg	IC con FE preservada >40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFG2 45-60 0,68 (0,54-0,87)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
		Subgrupo TFGe <45 0,93 (0,76-1,14)	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
EMPEROR-preserved (2021) Empagliflozina 10 mg	IC con FE preservada >40% y CF 2-4, con/sin DM2	Subgrupo TFGe <60 0,78 0,66-0,91	p de interacción no significativo en relación al subgrupo TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Modificado de referencia 1.

CF: clase funcional cardíaca; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

**Tabla 2:** Impacto de los iSGLT-2 sobre la muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica.

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

Luego del CREDENCE<sup>14</sup>, dos estudios pivotaes (DAPA-CKD y EMPA-Kidney) evaluaron el efecto de las gliflozinas en pacientes portadores de ERC de etiología no diabética (32,5% y 54% respectivamente). Se excluyeron aquellos con DM1, trasplante, nefritis lúpica, vasculitis asociada a ANCA, inmunosuprimidos (incluyendo dosis de prednisona >45 mg o equivalente) y con enfermedad poliquística.

Previamente se ha descripto que el punto final primario se redujo con dapagliflozina un 39%, similar para pacientes con y sin DM2. Asimismo, disminuyó el riesgo de mortalidad por todas las causas o internación por IC un 29%, con un número necesario a tratar (NNT) para reducir un evento de 19<sup>16</sup>. En un subanálisis del estudio que incluyó a pacientes con nefropatía por IgA, el RR del punto final primario se redujo un 79%<sup>24</sup>.

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

Ambos estudios confirmaron que los inhibidores de SGLT-2 tienen un lugar central para tratar la ERD o la ER no diabética. Parafraseando el texto de Anders: "La nefrología después de los estudios DAPA-CKD y EMPA-Kidney no volverá a ser la misma"<sup>25</sup>.

## ¿A quién, cómo y cuándo indicarlos?

En el estudio DECLARE el 61,5% de la población tenía bajo riesgo renal (según KDIGO), con una TFGe >60 ml/min y el 68% de los pacientes no presentaba albuminuria. Se observó un 46% de reducción en la incidencia de nefropatía y una disminución significativa de la RAC en el aproximadamente 30% de los pacientes que superaban los  $\geq 30$  mg/g<sup>5,26</sup>. Un estudio de la vida real, en pacientes con DM2 sin daño renal o CV, mostró la reducción de aparición de un objetivo renal compuesto de alrededor del 30%<sup>8</sup>.

En los estudios EMPA-REG, CANVAS en DM2, con el MACE como objetivo primario, los subgrupos de pacientes con TFGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tuvieron beneficios CV y renales<sup>2,27</sup>. Los estudios que tuvieron como objetivo primario un compuesto renal en pacientes con

TFGe <60ml/min y/o albuminuria (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) mostraron una disminución del objetivo renal compuesto del 34, 44 y 29%, respectivamente<sup>10,14,18</sup>.

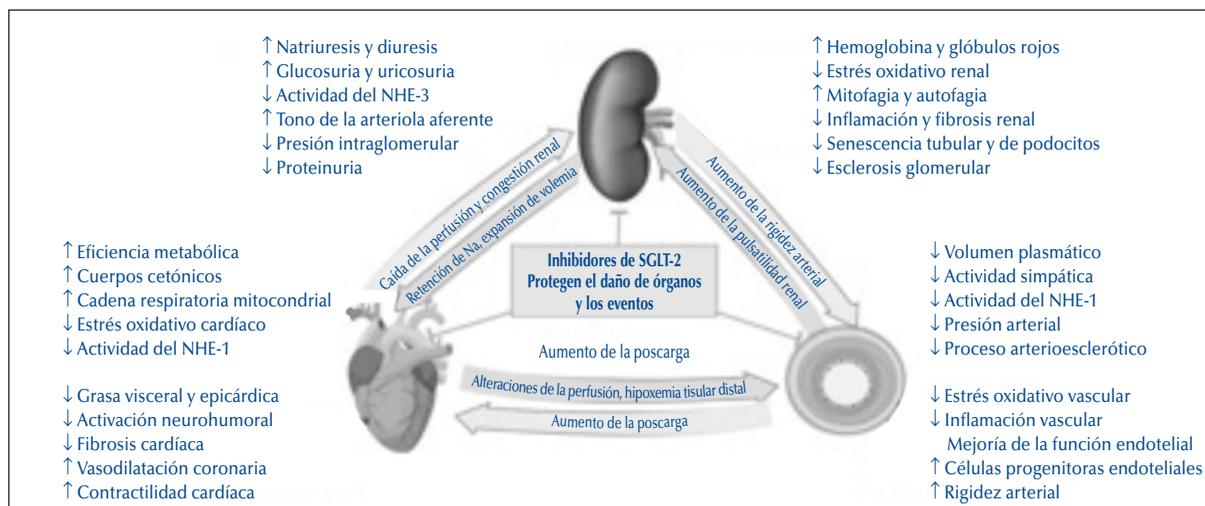
Otro grupo beneficiado por el tratamiento con iSGLT-2 fue el de pacientes con IC. Este escenario tiene un reconocido impacto negativo sobre la funcionalidad y la salud renal debido a la caída del gasto cardíaco y de la perfusión renal, congestión abdominal y renal, proteinuria y estado inflamatorio. En estos pacientes el tratamiento con iSGLT-2 disminuyó la progresión de la nefropatía, tanto en pacientes con IC con FEr como FEp. Según la evidencia de los estudios EMPEROR REDUCED y PRESERVED, y de los estudios DAPA HF, las gliflozinas evidenciaron una reducción del compuesto renal del 50, 5 y 29%<sup>20,22,23</sup>. El efecto fue neutro en el estudio Deliver<sup>28</sup>.

Del análisis de la información surge que una intervención temprana con iSGLT-2 en pacientes en riesgo renal/CV sería una estrategia terapéutica temprana que podría, por lo menos para una mayoría de pacientes, cambiar favorablemente la progresión de enfermedades muy prevalentes.

Una reciente publicación estima un eventual retraso al inicio del tratamiento sustitutivo renal, extrapolando resultados del estudio EMPA-KIDNEY. Si se iniciara tratamiento con iSGLT-2 con TFGe de 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la demora de llegada a ERCA y diálisis versus placebo podría ser de 26 años, con las implicancias multilaterales que ello tiene<sup>29</sup>.

De acuerdo con los datos disponibles hasta la actualidad se debería considerar, en poblaciones vulnerables como los ancianos, el cuidado con el uso concomitante de diuréticos, o las interacciones, debido al efecto natriurético e hipotensor del tratamiento con iSGLT-2<sup>30</sup>. Debe tenerse en cuenta la falta de evidencia sobre el potencial beneficio en pacientes con DM1, poliquistosis renal y ERC secundaria a algunas colagenopatías.

En conclusión, podemos mencionar que las normas KDIGO establecen que todo paciente con ERD debe iniciar tratamiento con un iSGLT-2 hasta una TFGe  $\geq$  de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Una vez iniciado, el tratamiento con iSGLT-2 se puede continuar, independientemente de los niveles de TFGe, hasta la terapia de sustitución renal. Hasta el momento no existe evidencia que sustente continuar el tratamiento durante la diálisis o el trasplante renal.



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

## Conclusiones

Las evidencias con las gliflozinas se suman rápidamente, ampliando el horizonte más allá de sus beneficios metabólicos. Los iSGLT-2 han revolucionado el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas. En nuestro país, las Sociedades Argentinas de Nefrología, Diabetes, Cardiología e Hipertensión Arterial han elaborado un Documento<sup>31</sup>.

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

12. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure. Results from the CREDENCE trial. *Am Heart J* 2021; 233:141-148.
13. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT-2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
15. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22-31.
16. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, & SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-1801.
17. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
19. Rahman H, Khan SU, Lone AN, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. A meta-Analysis of randomized trials and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2023;12(16):e030578.
20. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
21. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. A prespecified analysis of the DELIVER. Randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8:56-65.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
24. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:215-224.
25. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT-2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1609-1615.
26. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44:1805-1815.
27. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
28. Solomon S, McMurray JV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-1098.
29. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023 Jun 16;16(8):1187-1198.
30. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, et al. Safety profile of SGLT2 inhibitors. A brief summary. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1010693.
31. Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G, et al. Toma de posición. Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Sup 6):1-18.
32. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT-2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022;146:1383-1405.
33. Sanz RL, Inserra F, García-Menéndez S, et al. Metabolic syndrome and cardiac remodeling due to mitochondrial oxidative stress involving gliflozins and sirtuins. *Curr Hypertens Rep* 2023;25:91-106.

## RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 7

# Capítulo 7: Tratamiento de la obesidad. AR-GLP1, naltrexona-bupropión, cirugía bariátrica

## Chapter 7: Treatment of obesity. AR-GLP1, naltrexone-bupropion, bariatric surgery

Fabiana Vázquez<sup>1</sup>, Carla Gauna<sup>2</sup>, Jimena Coronel<sup>3</sup>, Juliana Mociulsky<sup>4</sup>, Paola Harwicz<sup>5</sup>, Vanina Beitia<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Nutrición, Centro Médico Maffei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médica Endocrinóloga, Directora del Centro de Obesidad, Diabetes y Nutrición (CODYN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Médica especialista en Cardiología, especialista en Nutrición y Magíster en Diabetes (UniF), Jefa de Cardiometabolismo y Obesidad, Centros Kynet, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Médica Nefróloga, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Fabiana Vázquez

E-mail: fabianavazquez95@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (40-43)

### Tratamiento de la obesidad en la enfermedad renal crónica

La obesidad aumenta el riesgo de ERC por distintos mecanismos, incluyendo la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias e insulinoresistencia, lipotoxicidad, hipertensión arterial (HTA) y aumento de la presión del filtrado glomerular (FG)<sup>1</sup>. La expresión clínica sobre la función renal se expresa inicialmente con aumento del FG, y de la albuminuria, glomeruloesclerosis nodular y lesión tubulointersticial<sup>2</sup>.

El diagnóstico de obesidad constituye un desafío en la población general y muy especialmente en los pacientes con ERC, ya que en ellos podría tener mejor correlación la grasa visceral (evaluable por perímetro de cintura) que el IMC, ya que este último no diferencia la composición corporal, y en pacientes con ERC la prevalencia de sarcopenia podría subestimar el IMC<sup>3</sup>.

### Cambios en el estilo de vida

El descenso de peso favorece la disminución de la proteinuria y puede enlentecer ligeramente la velocidad de caída del FG. No hay evidencia de que

algún patrón alimentario específico resulte superior a otro para el tratamiento de la obesidad, siendo suficiente con lograr una ingesta hipocalórica<sup>2</sup>.

El ejercicio en forma aislada puede asociarse a un ligero incremento del FG. Se asocia a mejoría de la calidad de vida, reducción de otros factores de riesgo cardiovascular (CV), mejoría de la masa muscular y de la capacidad funcional<sup>3</sup>.

### Uso de fármacos

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

#### Orlistat

Inhibidor de la lipasa pancreática que produce reducción de la absorción de un porcentaje de la grasa dietaria ingerida. Tiene baja eficacia, sin efecto sobre el apetito. En la bibliografía existen reportes de casos de nefropatía por oxalato. Se recomienda estricta supervisión del paciente en caso de utilizarlo<sup>4</sup>.

### *Naltrexona-bupropión*

Se contraindica en personas con FG menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recomienda evitar su uso en personas con ERC, ya que podría aumentar la presión arterial y la creatinina sérica según un estudio con un año de seguimiento<sup>5</sup>.

### *Agonistas del receptor GLP-1*

Son los fármacos de elección en personas con ERC que requieren tratamiento farmacológico para su obesidad. En nuestro país, con indicación específica para obesidad, solo se comercializa hasta el momento liraglutida 3 mg diarios. Todos los utilizados para el tratamiento de la DM2 favorecen el descenso de peso (dulaglutida, semaglutida y liraglutida). En otros países del mundo, semaglutida 2,4 mg/semana está aprobado y se comercializa para el descenso de peso.

Según su estructura química, se pueden dividir en:

- Incretinomiméticos (análogos de exendina-4): exenatida, lixisenatida y efpeglenatida. Se eliminan principalmente por FG, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento renal se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Pueden indicarse hasta 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de FG.

- Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, dulaglutida y la semaglutida (subcutánea y oral). Se metabolizan en los tejidos diana por proteólisis y su eliminación no tiene una vía principal. Debido a su gran tamaño molecular o su unión covalente a la albúmina, están protegidos del aclaramiento renal. Pueden indicarse hasta 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de FG en el caso de dulaglutida, y hasta el inicio de la diálisis en el caso de liraglutida y semaglutida.

Todos actúan sobre su receptor en las células del músculo liso de las arteriolas preglomerulares (arteriolas aferentes, interlobares y arcuatas), en las células yuxtglomerulares y en el túbulo contorneado proximal renal<sup>6</sup>, y producen efectos de manera directa e indirecta sobre el riñón, entre los que se destacan la reducción de la glucemia y la presión arterial, la pérdida de peso, la reducción de la insulina y otros mecanismos cardio nefroprotectores sobre la disfunción endotelial y la inflamación<sup>6</sup>.

La mayoría de los datos renales se obtuvo de ensayos clínicos con objetivos CV. En el ensayo LEADER, liraglutida 1,8 comparada contra placebo para evaluar no inferioridad sobre MACE (infarto no fatal, ACV no fatal y muerte CV), el 23% de los participantes tenía una TFGe < a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, el 36% albuminuria/creatininuria > a 30 mg/g y 10%

> a 300 mg/g<sup>7</sup>. El grupo que recibió liraglutida redujo un 22% (HR 0,78 IC 95%: 0,67-0,92; p=0,003) el riesgo del criterio de valoración secundario compuesto de riñón (nueva aparición de macroalbuminuria, duplicación sostenida de creatinina sérica, inicio de diálisis o muerte renal). El beneficio principal fue la reducción de la macroalbuminuria, sin beneficio significativo sobre los demás parámetros<sup>7</sup>.

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

En el estudio SUSTAIN 6<sup>9</sup>, con semaglutida subcutánea, el 29,5% de los participantes presentó TFGe <60% y el 12,7% macroalbuminuria. El grupo tratado alcanzó una reducción del 36% en el criterio de valoración secundario combinado de riñón. En este estudio también el beneficio renal se debió principalmente a la reducción de nueva macroalbuminuria. En un análisis *post hoc*, los pacientes que recibieron semaglutida 1 mg semanal tuvieron un enlentecimiento significativo de la disminución de la TFGe<sup>10</sup>. En el estudio PIONEER<sup>11</sup> (semaglutida oral) no se analizaron resultados renales.

El ensayo FLOW, que estudió el efecto de semaglutida 1 mg sobre la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC y DM2, es el primer estudio con objetivo primario renal definido como una disminución persistente de la TFG (≥50% desde el punto inicial), falla renal o muerte por enfermedad renal o CV<sup>12</sup>. En octubre de 2023 el patrocinante anunció la suspensión del ensayo basado en la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos independiente, dado que los resultados de un análisis intermedio cumplirían con criterios preestablecidos para detener el ensayo tempranamente al presentar eficacia en el grupo tratamiento. Se espera su publicación próximamente.

### **Cirugía bariátrica**

Cirugía bariátrica (CB) es un término general para una selección de procedimientos quirúrgicos que se indican como tratamiento para la obesidad. Múltiples publicaciones demuestran su eficacia también como medio para inducir la remisión de la DM y mejorar la salud renal y CV<sup>13</sup>.

La CB es una intervención que prioriza la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa

y/o moderada con comorbilidades, mientras que la cirugía metabólica tiene por finalidad la mejoría o remisión de la DM y patologías asociadas en pacientes con IMC de 27 o mayor<sup>14</sup>.

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

La TFGe no es precisa en pacientes posterior a la CB (debido a la pérdida de masa magra)<sup>15</sup>. La medición de la excreción de albúmina a través del RAC en orina espontánea o en orina de 24 horas podría ser una mejor alternativa<sup>15</sup>.

En los escasos estudios donde se utilizó la TFG medida en lugar de la estimada, se confirmó que en pacientes con hiperfiltración al inicio del estudio, la TFG se reduce después de la CB, mientras que la misma aumenta en pacientes con TFG disminuida al inicio<sup>15</sup>.

En pacientes con obesidad y nefropatía secundaria a DM, un mejor control glucémico después de la cirugía parece retardar la progresión de la ERD. En un estudio a largo plazo, los pacientes con CB tuvieron una remisión de la DM más frecuente y menor incidencia de complicaciones microvasculares, incluida la enfermedad renal<sup>16</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes también presenta resolución de la albuminuria y mostraron una mejor TFGe<sup>17,18</sup>.

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

La mejoría de la nefropatía posterior a una CB o metabólica puede relacionarse con el mayor control de los factores de riesgo. Los cambios positivos en la presión arterial<sup>20</sup> pueden estar asociados con la restauración de la homeostasis del SRAA a través de una mejor perfusión renal o drenaje venoso.

Un estudio reciente encontró que la producción de orina aumenta después de la cirugía, y podría sugerir una mejor perfusión renal<sup>21</sup>. La CB produce aumentos en la secreción del GLP-1<sup>22,23</sup> y

los receptores de GLP-1 asociados con el sistema renina en el riñón pueden explicar la natriuresis<sup>24</sup>.

Además, la remisión de la DM mejora la función glomerular mediante la restitución de la señalización normal de la insulina en los podocitos glomerulares y la atenuación de la hiperfiltración. La reducción del estado proinflamatorio secundario a la obesidad produce también mejorías en la función glomerular<sup>25</sup>.

Con respecto a las complicaciones de la CB en personas con ERC, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de litiasis por oxalatos, y menos frecuente, la nefropatía por oxalatos que evoluciona a ERC terminal, dado que ambas son prevenibles con medidas adecuadas<sup>26</sup>.

## Conclusiones

Se debe recomendar enérgicamente el descenso de peso en personas con obesidad y ERC. De ser necesario, recomendamos el uso de agonistas del receptor GLP1 y/o indicar CB. Por otro lado, la utilización de AR-GLP1 en pacientes con ERC podría tener efectos beneficiosos en la disminución de la albuminuria o incluso en la caída del FG, sumado al beneficio CV comprobado y al impacto sobre el control metabólico de estos fármacos, por lo que deben considerarse en las primeras líneas como tratamiento de la DM en los pacientes con ERC. Incluso las guías actuales de DM recomiendan la indicación de AR-GLP1 como primer inyectable en la DM2, salvo contraindicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 May;2(5):417-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8.
2. Chintam K, Chang AR. Strategies to treat obesity in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2021 Mar;77(3):427-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.016.
3. Madero M, Katz R, Murphy R. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Jun 7;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716.
4. MacLaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D. Non randomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet, and exercise in obese patients with CKD: 2-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1):69-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.011.
5. Sandino J, Cordero Garcia-Galán L. Anything new in the treatment of obesity in obese patients with CKD? *Nephron* 2022;146(6):616-623. doi: 10.1159/000524201.
6. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 Apr 15;308(8):F867-77. doi: 10.1152/ajprenal.00527.2014.

7. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Oct;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):e2. PMID: 31422062.
11. Rodbard HW, Dougherty T, Taddei-Allen P. Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *Am J Manag Care* 2020 Dec;26(16 Suppl):S335-S343. doi: 10.37765/ajmc.2020.88554.
12. Aviles-Bueno B, Soler MJ, Pérez-Belmonte L. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 11;15(8):1593-1600. doi: 10.1093/ckj/sfac096.
13. Tham JC, le Roux CW, Docherty NG. Cardiovascular, renal and overall health outcomes after bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep* 2015 May;17(5):34. doi: 10.1007/s11886-015-0588-6.
14. Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica, 2019. Argentina. *Rev Arg Cirug* 2019;113(1):1-70.
15. Lieske JC, Collazo-Clavell ML, Sarr MG. Gastric bypass surgery and measured and estimated GFR in women. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):663-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.016.
16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988.
17. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc* 2019 May;33(5):1654-1660. doi: 10.1007/s00464-018-6458-8.
18. Imam TH, Fischer H, Jing B. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017 Mar;69(3):380-388. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.020.
19. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988.
20. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72.
21. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012;7(11):e49696. doi: 10.1371/journal.pone.0049696. Epub 2012 Nov 29. Erratum in: *PLoS One* 2013;8(5). doi: 10.1371/annotation/88d5b5b7-3f7e-4b26-a5b6-f020d33f0182.
22. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012 May;22(5):740-8. doi: 10.1007/s11695-012-0622-3.
23. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg* 2010 Dec;252(6):966-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc49a.
24. Docherty NG, le Roux CW. Improvements in the metabolic milieu following Roux-en-Y gastric bypass and the arrest of diabetic kidney disease. *Exp Physiol* 2014 Sep;99(9):1146-53. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078790.
25. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72.
26. Ritz E. Bariatric surgery and the kidney-much benefit, but also potential harm. *Clin Kidney J* 2013 Aug;6(4):368-72. doi: 10.1093/ckj/sfs161.

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 8

## Capítulo 8: Calcio-fósforo y anemia en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

### Chapter 8: Calcium-phosphorus and anemia in different stages of chronic kidney disease

Jimena Soutelo<sup>1</sup>, Elisa del Valle<sup>2</sup>, Liliana Andrade<sup>3</sup>, Gustavo Laham<sup>4</sup>, Daniela Wojtowicz<sup>5</sup>, Andrea Sanmartino<sup>6</sup>, Marcelo Serrano<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Endocrinología, Médica de Planta, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Nefrología y Osteología, Médica del Instituto de Investigaciones Metabólicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Clínica Médica y Nefrología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Nefrología, Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e investigaciones Clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Médica especialista en Nefrología y Medio Interno, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner, S.A.M.I.C., Servicio de Trasplante de Órganos Sólidos, Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Médica especialista en Nefrología, Directora Médica de la Unidad de Diálisis, staff Fundación Favaloro, Consultorio externos Swiss Medical, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Médico especialista en Nefrología, Médico de Planta, Servicio de Nefrología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Jimena Soutelo

E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** La Dra. Andrea Sanmartino es miembro del board de speakers de los laboratorios Astra-Zeneca y Bayer. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (44-53)

#### A) ¿Cuáles son las metas de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC? ¿Cómo lograrlas? Realizar algoritmo diagnóstico y de tratamiento

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

El diagnóstico de laboratorio de MOM-ERC incluye la cuantificación del calcio sérico (Ca), fos-

fato (P), paratohormona (PTH), calcidiol, fosfatasa alcalina (FA) (total e isoenzima ósea) y el estado ácido-base, junto con otros parámetros séricos y urinarios utilizados de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes con ERC. Aunque se ha avanzado mucho en los mecanismos implicados en el rol de FGF23/Klotho, su utilidad en la práctica clínica habitual aún es muy limitada.

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

La interpretación de los resultados requiere un análisis cuidadoso e individualizado. La importancia de un solo valor anormal de cualquiera de los marcadores bioquímicos no debe ser determinante. El diagnóstico y manejo del MOM-ERC debe basarse principalmente en la tendencia de los cambios en estos marcadores. Este concepto juega un rol clave en la interpretación de los valores de la PTH<sup>3</sup>.

Estadio ERC	Calcio		Fósforo		PTH		25(OH) vitamina D	
	Niveles (mg/dL)	Frecuencia	Niveles (mg/dL)	Frecuencia	Niveles (pg/mL)	Frecuencia	Niveles (pg/mL)	Frecuencia
3A-3B	8,4-9,5	3-6 meses	2,7-4,5	3-6 meses	<5	6-12 meses	>30	1-2 al año
4	8,4-9,5	3 meses	2,7-4,5	3 meses	65-110	3,6 meses	>30	1-2 al año
5 no diálisis	8,4-9,5	Mensual	2,7-5	Mensual	65-110	3 meses	>30	1-2 al año
5 diálisis	8,4-9,5	Mensual	3,4-5,2	Mensual	2-9 veces VN	3 meses	>30	1-2 al año

ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 1:** Objetivo de calcio-fósforo-PTH y vitamina 25(OH)D, y seguimiento según estadio de la enfermedad renal crónica.

## Manejo de las alteraciones MOM en ERC

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

El estudio COSMOS demostró que la mejoría en los marcadores del MOM se asoció con una reducción significativa de la mortalidad<sup>4</sup>. Los niveles y frecuencia de los controles varían en función del estadio de la ERC (Tabla 1)<sup>5</sup>:

### Fósforo

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

En la práctica, los enfoques para lograr este objetivo incluyen tres niveles de acción: reducción de la ingesta dietética de P, uso de agentes quelantes, y en los pacientes en diálisis aumentar la eliminación incrementando los tiempos dialíticos<sup>7,8,9</sup>.

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

- **Dieta en ERC E5 diálisis (E5D):** la ingesta de P debe ser de 800-1000 mg/día ajustado a las necesidades proteicas. Se debe considerar la fuente (animal, vegetal, aditivos) cuando se realizan las recomendaciones dietéticas, enfatizando en la restricción de los aditivos, dado que en estos se presenta como sal inorgánica y por lo tanto es absorbido más fácilmente en el intestino (más del 90%) en oposición al 40-60% de absorción del P orgánico, presente en alimentos como proteínas de origen animal y vegetal. Cabe aclarar que las proteínas vegetales se absorben 30% menos que las animales<sup>10</sup>.

- **Quelantes o captadores de P en ERC E 3-5D:** indicarlos en hiperfosfatemia progresiva o persistente, a pesar de la prescripción de una dieta restringida en P. No indicar quelantes para prevenir la hiperfosfatemia<sup>5</sup>.

La elección del quelante no depende solamente de los valores de P, sino también de los de Ca, PTHi, los tratamientos que está recibiendo el paciente y la presencia o no de CVa<sup>5</sup>.

En pacientes con tendencia a la hipercalcemia, CVa, bajo recambio óseo y niveles de PTH persistentemente bajos, se recomienda el uso de quelantes no cálcicos<sup>8,9</sup>.

### Calcio

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

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

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

La guía KDIGO y la de la SAN aconsejan evitar la hipercalcemia en pacientes con ERC E3-5D<sup>5,8,9</sup>.

### Vitamina D

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

Clasificación	Recomendaciones
Deficiencia: 25(OH)Vit D: <20 ng/ml	50000UI semanales de colecalciferol por 8 semanas 1 frasco de Vit D3 cada 2 semanas 21 gotas/semana de Vit D2 por 2 meses
Insuficiencia: 25(OH)Vit D: 21-29 ng/ml	25000UI cada 15 días de colecalciferil por 8 semanas 1 frasco de Vit D3 por mes 10 gotas/semana de Vit D2 por 2 meses
Mantenimiento: 25(OH)Vit D: ≥30 ng/ml	800-4000 UI de Vit D3 1 frasco de 100000 UI Vit D3 cada 1-3 meses

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

### Tratamiento de los niveles alterados de PTH en ERC E 3-5

- En pacientes con ERC E 3a-5 (no diálisis), el nivel óptimo de PTH no se conoce. Evaluar factores modificables, como la hiperfosfatemia, hipocalcemia y la deficiencia de vitamina D (2C)<sup>5</sup>.
- No se recomienda el uso rutinario de calcitriol o análogos de vitamina D en E 3-5. El riesgo/beneficioso de tratar elevaciones leves de PTH probablemente no es favorable.
- Considerarlo en pacientes con aumento progresivo de la PTH.
- Si se inicia tratamiento, comenzar con dosis bajas y evitar hipercalcemia.

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

### Estrategias terapéuticas para el manejo del hiperparatiroidismo secundario en ERC E 5D

- Rango aconsejable de PTH en ERC estadio 5D: 2 a 9 veces el valor máximo normal (130-585 pg/ml) (electroquimioluminiscencia)<sup>5</sup>.
- Evitar niveles de PTH por debajo de dos veces el valor máximo del ensayo de PTH utilizado, dado que favorece bajo recambio óseo. Valores superiores a 9 veces el valor máximo favorecen el alto recambio óseo. Ambos valores extremos

representan riesgo para CVa y evento CV aumentando la morbimortalidad.

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

- Calcimiméticos (cinacalcet y etelcalcetida).
- Calcitriol y sus análogos (paricalcitol y doxercalciferol).
- Combinación de calcimiméticos con calcitriol o sus análogos.

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

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

La DM se asocia con hipoparatiroidismo relativo, en parte porque los productos finales de la glicación avanzada demostraron inhibir la actividad osteoblástica por aumento de la apoptosis osteoblástica y, además de afectar la formación ósea, disminuye la secreción de PTHi en respuesta a la hipocalcemia (Tabla 3).

Agente	Dosis
Calcitriol	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 0,25/2 ug por día
Análogos Vit D (paricalcitol)	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 5-15 ug PD VEV o 1-2 ug cada 24 a 48 h VO
Calcimiméticos	De acuerdo a PTHi: cinacalcet 30-180 mg/día VO Etelcalcetida: 5-15 mg VEV posdiálisis

**Tabla 3:** Dosis para tratamiento hiperparatiroidismo secundario.

## Calcificación vascular

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

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

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

En pacientes en hemodiálisis crónica (HD) o diálisis peritoneal (DP), las CVa son muy prevalentes e incluso en pacientes jóvenes progresan a un

ritmo rápido. Las consecuencias clínicas pueden surgir de un flujo sanguíneo deficiente a través de arterias o válvulas cardíacas calcificadas, pero particularmente de una vasculatura más rígida con un aumento de la poscarga cardíaca<sup>3</sup>.

Los pacientes con ERC, además de los factores de riesgo tradicionales, presentan factores no tradicionales (Cuadro).

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

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

Tradicionales	No tradicionales
Edad	Hiper e hipoparatiroidismo
Hipertensión arterial	Hiperfosfatemia
Diabetes mellitus	Hipercalcemia
Hiperlipidemia	Inflamación
Tabaquismo	Estrés oxidativo
Sedentarismo	Tiempo en diálisis
Inhibidores de vitamina K	Malnutrición
Enfermedad coronaria prematura	Baja fetuina A
	Hiperhomocisteinemia

**Cuadro:** Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales.

## Estudio y manejo del paciente con CVa

Los métodos de diagnóstico para determinar la presencia de CVa son semicuantitativos y cuantitativos. Dentro de los semicuantitativos se encuentran la radiografía simple (Score Adragao, score Kaupilla) y ecografía con Doppler. Los cuantitativos incluyen la tomografía por haz de electrones y tomografía *multislice*.

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

En la ERC es muy importante seguir estrategias capaces de minimizar o prevenir la progresión de la CVa y tener en cuenta medidas de prevención primaria para controlar los factores de riesgo. Es fundamental promover un estilo de vida saludable, una dieta equilibrada, realizar ejercicio físico regular, evitar el tabaco y mantener una dosis baja de consumo de alcohol. Cuando la CVa ya está presente, la mayoría de las estrategias para reducirla se centra en corregir, en la medida de lo

posible, los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales mencionados<sup>3</sup>.

Asimismo, el tratamiento de las alteraciones del MOM en presencia de CVa deberá evaluarse según los niveles de PTHi<sup>5,9</sup>.

## B) ¿Mejorar la calcemia demostró enlentecer la pérdida de la función renal o el aumento de la albuminuria o riesgo CV?

En la actualidad existe evidencia que asocia altas y bajas concentraciones de Ca con incremento de la mortalidad en adultos con ERC. Incluso hay datos que demostraron una asociación entre Ca elevado y ECV no fatales.

Un estudio francés sobre 8.377 pacientes en diálisis demostró que un Ca por debajo de 6,37 mg/dl y por arriba de 9,66 mg/dl se asociaba con un aumento de la mortalidad<sup>16</sup>.

Resultados similares se publicaron en el Estudio COSMOS, que mostró que un Ca entre 7,9 y 9,5 mg/dl se asociaba con menor mortalidad<sup>4</sup>.

Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios,

la hipocalcemia severa se ha asociado a mayor mortalidad. Corregir la hipocalcemia genera dudas. Por un lado, porque corregir la hipocalcemia puede llevar a un balance positivo de Ca (lo niveles de Ca no reflejan el balance de Ca). Por otro lado, la prevalencia de hipocalcemia puede estar incrementada por el uso de calcimiméticos en pacientes con tratamiento dialítico. De hecho, en el estudio EVOLVE no se encontraron datos negativos en pacientes con hipocalcemia persistente en la rama de cinacalcet<sup>17</sup>.

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

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

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

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

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

Como se mencionó anteriormente, es de esperar que una corrección rápida de los niveles de Ca hacia la

normalidad, evitarán las complicaciones agudas y crónicas de la hipercalcemia y normalizarán la caída del FG de 0,7 a 1 ml/min por año como se observa en personas sanas mayores de 40 a 45 años. No hay bibliografía referida a los niveles de calcemia y albuminuria.

### **C) ¿Mejorar la fosfatemia demostró enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo CV?**

#### **Riesgo CV**

La principal causa de muerte en pacientes con ERC es la CV. Las alteraciones en el MOM, entre ellas la hiperfosfatemia y el aumento del FGF-23, se han asociado al aumento de riesgo CV en la ERC<sup>19</sup>.

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

Es así como los pacientes con hiperfosfatemia severa (>7,5 mg/dl) tienen un 25% más de riesgo de desarrollar ECV que aquellos con fosfatemia <4,5 mg/dl, y los pacientes en diálisis con fosfatemia >6,5 mg/dl tienen un 27% más de riesgo de muerte que aquellos con fosfatemia entre 2,4 y 6,5 mg/dl<sup>20</sup>.

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

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

Por su parte, un análisis *post hoc* del estudio EVOLVE<sup>22</sup> demostró que la reducción del FGF-23 producida por el cinacalcet en contexto del tratamiento de HPTS se asoció con una reducción del objetivo

primario, descenso de muerte CV, muerte súbita cardíaca y fallo cardíaco, comparado con placebo.

### Asociación con progresión de la ERC

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

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

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

### Asociación con albuminuria

La albuminuria ha sido considerada tradicionalmente como un marcador pronóstico de la función renal, así como de enfermedad CV y disfunción endotelial<sup>27</sup>.

A su vez, en estudios observacionales se comprobó que la albuminuria puede generar retención tubular de fósforo, independientemente del grado de afectación de la función renal, y que reducciones en la excreción de fósforo pueden disminuir la proteinuria<sup>28,29</sup>.

Si bien estos hallazgos surgen de estudios observacionales, sugerirían una asociación entre el P y la albuminuria. Esto a su vez es reforzado con el

hallazgo de que el citrato férrico, un nuevo quelante de fósforo, reduce los niveles de albuminuria<sup>19</sup>.

### ¿Cuáles son las metas de anemia en la ERC?

#### Definición de anemia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de Hb para establecer la existencia de anemia en ancianos es igual o menor a 12 g/dL para las mujeres y de 13 g/dL en los hombres. Estos valores sirven para establecer el diagnóstico de anemia, pero no para indicar su tratamiento.

#### ¿Cuándo iniciar el estudio de anemia?

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

Cuando la Hb es <12g/dl en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas.

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

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

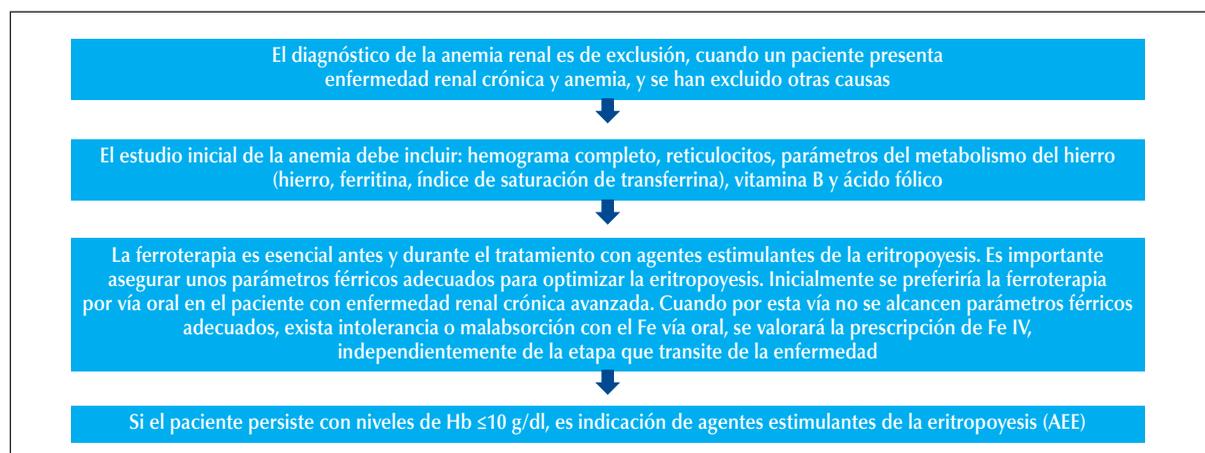
Según las guías KDIGO deben medirse los niveles de Hb en pacientes con ERC según el estadio 30<sup>38</sup> (Tabla 4).

En pacientes sin anemia, los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado (desarrollo de síntomas propios de anemia como astenia, disnea, taquicardia, etc.) (Figura).

Estadio	ERC 3	ERC4-5	ERC3-5 con anemia y sin agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)
Monitoreo	Anual	Cada 6 meses	Cada 3 meses

ERC: enfermedad renal crónica.

**ERC: enfermedad renal crónica. Tabla 4:** Guías KDIGO indicación para evaluación hematológica en enfermedad renal.



**Figura:** Algoritmo de anemia en enfermedad renal crónica.

### **Recomendaciones actuales de objetivos de anemia en enfermedad renal crónica avanzada**

*El objetivo del tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica avanzada (estadios sin diálisis) consiste en alcanzar y mantener un nivel de Hb entre 10 t 12 g/dl, con ferritina >100 ng/ml (entre 200 y 500 ng/ml) y TSAT (transferrin saturation, saturación de transferrina) >20% (entre 20 y 50%). La Food and Drug Administration recomienda mantener el rango de Hb entre 10 y 12 g/dl.*

### **¿Mejorar la anemia demostró enlentecer el riesgo CV?**

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

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a ella, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, a la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, al aumento de los niveles de hepcidina, a una vida media de los hematíes acortada o a déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros<sup>31,32</sup>.

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

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

Varios investigadores estudiaron la relación entre la anemia y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la ERC. Foley et al.<sup>35</sup> encontraron que la HVI estaba presente en el 73,9% de los pacientes incidentes en diálisis. Esto es importante porque la HVI se asocia fuerte e independientemente con un mayor riesgo de mortalidad. Como demostraron Silberberg et al.<sup>36</sup>, que analizaron una cohorte de 78 pacientes en HD, existe una fuerte asociación entre el empeoramiento de la anemia y la

HVI. Asimismo, Levin et al.<sup>37</sup> estudiaron a 175 pacientes con ERC sin diálisis, y la HVI se encontró en el 38,9%. Hubo una asociación con la anemia, puesto que cada concentración de Hb menor de 1 g/dl se asoció con un 6% más de HVI. Los primeros estudios de intervención con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a menudo sin suficiente poder estadístico, insinuaron el potencial del tratamiento para inducir la regresión de la HVI.

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

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

Más aún, estudios como CREATE<sup>41</sup>, en pacientes con ERC prediálisis, relacionaron valores elevados de Hb con el riesgo CV donde la corrección completa y temprana de la anemia no redujo el riesgo de ECV. Tiempo después, la FDA y la EMA, concluyeron que superar niveles de Hb por encima de lo normal era el causal de complicaciones CV, desalentando  $\geq$ Hb 13 g/dl que, si bien mejoran el grado funcional, repercute en un mayor número de complicaciones CV.

La anemia en pacientes con IC es un factor de riesgo de mortalidad y hospitalización.

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

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

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

En el estudio *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* (PRAISE), la anemia se asoció con mortalidad por fallo de bomba. Estos

datos constituyen un argumento sólido para el tratamiento de la anemia<sup>43</sup>.

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

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

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

#### **D) ¿Mejorar la anemia demostró enlentecer la pérdida de la función renal?**

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

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

Por otro lado, en lo que respecta al uso del hierro y la disminución o no de la TFG, ocurre algo

similar. En el estudio REVOKE, en el cual participaron 136 pacientes con ERC (no diálisis) y anemia ferropénica, se comparó el hierro sacarosa endovenoso versus oral en términos de la TFG. Este estudio demostró una disminución similar en la TFG en ambas modalidades de tratamiento con hierro<sup>46</sup>. En dicho ensayo se demostró una disminución de la TFG después de ajustar a los pacientes por cuestiones demográficas, por medicaciones y por comorbilidades.

En este sentido, el estudio FIND-CKD incluyó 626 pacientes con ERC sin diálisis, anemia ferropénica y sin tratamiento con AEE, aleatorizados a recibir hierro carboximaltosa intravenoso (IV) versus hierro oral. No se demostraron cambios estadísticamente significativos con respecto a la reducción de la TFG con la administración de ambos tipos de hierro<sup>47</sup>.

El estudio FAIR-HF sí demostró que la administración de hierro carboximaltosa IV versus placebo, en pacientes con IC crónica clase II o III y deficiencia de hierro, mejora estadística y significativamente la TFG en aquellos pacientes que recibieron hierro EV con respecto a placebo<sup>48</sup>.

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

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

#### **¿Mejorar la anemia demostró enlentecer o mejorar el aumento de la albuminuria?**

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

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

Hasta el momento solo en el estudio REVOKE evaluó el uso de hierro oral versus IV en pacientes con ERC sin diálisis; se observó un aumento significativo de la proteinuria en el tiempo ( $p=0,04$ ) en ambos grupos de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas entre ellos<sup>52</sup>.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannata-Andía J, Vicente-Torregrosa J. Los nefrólogos españoles y el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2014; 34:175-88.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):1945-53.
3. Cannata Andía J, Martín Carro B, Virgala JM, et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *CalcifTissue Int* 2021;108(4):410-422.
4. Fernández-Martín JL, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS Study. *Nephrol Dial Transpl* 2015; 30(9):1542-1551.
5. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int suppl* (2011) 2017 Jul;7(1):1-59.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 Aug (113):S1-130.
7. Cannata-Andía J, Martín K. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(4):541-7.
8. Peñaalba A, Alles A, Del Valle E, et al. Primer Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo IV. Tratamiento de la hiperfosfatemia y mantenimiento del calcio en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis. *Dial Traspl* 2011;32(1):32-38.
9. Segundo Consenso del metabolismo óseo-mineral. 2017. Grupo de Trabajo MOM. Sociedad Argentina de Nefrología.
10. Ritz E, et al. Phosphate additives in food a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(4):49-55.
11. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(5):789-91.
12. Spiegel D, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-1122.
13. Hill K, Martin B, Wastney M, et al. Oral calcium carbonate effects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959-966.
14. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022 Oct;33(10):2049-2102
15. Román-García P, Rodríguez-García M, Cabezas-Rodríguez I, et al. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis. *Med Princ Pract* 2011;20(3):203-212.
16. Fouque D, Roth H, Pelletier S, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28(2):360-367.
17. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *EVOLVE Trial Investigators. N Engl J Med* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.
18. Albalade-Ramón M, De Sequera-Ortiz P, Izquierdo-García E et al. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/206>
19. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and phosphate cardiovascular toxins in CKD. *Toxins* 2019;11: 647.
20. McCullough PA. Phosphate control: the next frontier in dialysis cardiovascular mortality. *Cardiorenal Med* 2021;11:123-132.
21. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT03573089.
22. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39.
23. Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928-2936.
24. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al; REIN Study Group. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1923-1930.
25. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al; Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Investigators. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;84:989-997.
26. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol* 2021;10(5): 76-87.
27. Gutiérrez-Rodríguez DR, Rodríguez-Pardillo C, Perdomo-Morente L. Microalbuminuria. Factor de riesgo renal y cardiovascular. *Nefrología* 2006;26(5):637-638.
28. De Seigneux S, Wilhelm-Bals A, Courbebaisse M. On the relationship between proteinuria and plasma phosphate. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14509.
29. Chang AR, Anderson C. Dietary phosphorus intake and the kidney. *Annu Rev Nutr* 2017;21(37):321-346.
30. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012;2(4):279-335.
31. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med (Lausanne)* 2021 Mar 26;8:642296
32. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10): 1631-1634.
33. Cho M, Hansen J, Peters C, Cheung A, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:750-760.
34. Lombardo ME, Andradre L, Demicheli H, et al. Situación actual de la anemia asociada a enfermedad renal en una muestra poblacional de pacientes con deterioro de la función renal, sin requerimientos de diálisis en la República Argentina. *Estudio APREDIA. Rev Nefrol Dial Traspl* 2014;34(3):112-122.
35. Foley R N, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58(3):1325-1335.

36. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17 (6):749-761.
37. Levin A, Thompson CR, et al. Left ventricular mass index increase in early renal Disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1):125-134.
38. Ma J, Ebben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):610-619.
39. Harnet JD, Foley R, Kent G, et al. Congestive heart failure in dialysis patients prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1993;47(3):884-890.
40. Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-548.
41. Lain M. Create: New strategies for early anaemia management in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):13-6.
42. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard C. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and Kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:47-57.
43. Mozaffarian D, Nye R, Levy W. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evolution (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;4(11):1933-9.
44. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *NEJM* 1998;339 (9):584-590.
45. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
46. Kassianides X, Hazara AM, Macdougall LC, et al. The Impact of intravenous iron on renal injury and function markers in patients with chronic kidney disease and iron deficiency without anemia. *Kidney Int Rep* 2021;7(2):322-326.
47. Macdougall LC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic Kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084.
48. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltosa on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:329-339.
49. Onken JE, Bregman DB, Harrinton RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):833-842.
50. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. FIND-CKD Study Investigators. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Sep 1;32(9):1530-1539.
51. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolognani D, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst* 2019 Feb 21;2(2):CD007857. doi: 10.1002/14651858.CD007857.pub3.
52. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(4):905-914.

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 9

## Capítulo 9: Nefrotoxicidad por fármacos

### Chapter 9: Drug nephrotoxicity

Marina Papaginic<sup>1</sup>, Guillermo Rosa Diez<sup>2</sup>, Sonia Butto<sup>3</sup>, Claudio González<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médico especialista en Nefrología y Medio Interno, Magíster en Efectividad Clínica (UBA), Doctor en Ciencias de la Salud (Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires), Director del Curso de especialista en Nefrología (UBA, sede Hospital Italiano de Buenos Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Profesor Titular de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Director de la Maestría en Diabetes, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Marina Papaginic

E-mail: mmplderodriguez@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (54-62)

La nefrotoxicidad inducida por fármacos, también denominada enfermedad renal inducida por fármacos (ERIF), afecta entre el 14% y el 26% de los pacientes adultos y al 16% de los pacientes pediátricos. Sin embargo, la incidencia de ERIF puede llegar al 66%. Entre los adultos mayores la incidencia es mayor, puesto que estos se caracterizan por presentar múltiples enfermedades, la polifarmacia y, por lo tanto, están sujetos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos que pueden dañar los riñones. La disfunción renal suele ser reversible al suspender el fármaco causante; sin embargo, puede producir daño estructural irreversible. La nefrotoxicidad se manifiesta en un amplio espectro, reflejando daño en diferentes segmentos de la nefrona, incluidos los segmentos glomerulares y tubulares<sup>1</sup>.

#### Definición de nefrotoxicidad inducida por fármacos

La ERIF se define como cualquier daño renal causado directa o indirectamente por medicamentos que altera su función. Se clasifica según el mecanismo causante o el tiempo de evolución.

La ERIF aguda se reconoce como un aumento de 0,5 mg/dl o del 50% el valor de la creatinina sé-

rica, durante un período de 24 a 72 h, después de un mínimo de exposición al fármaco de 24 a 48 h<sup>2</sup>.

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

Estas categorías se adaptaron de los modelos conceptuales propuestos por la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para la enfermedad renal aguda (ERA). La lesión del riñón más allá de los 7 días, pero menos de 90 días, refleja una lesión subaguda similar conceptualmente a la ERA propuesta por KDIGO<sup>4</sup>.

#### Características de la nefrotoxicidad

Se distinguen varios mecanismos de nefrotoxicidad relacionada con los fármacos: 1) inflamatorios e inmunitarios, que conducen a glomerulonefritis o nefritis intersticial aguda o crónica; 2) hemodinámico intraglomerular que desencadena una lesión renal aguda; 3) toxicidad de las células tubulares con riesgo de necrosis tubular aguda; 4) nefropatía por cristales; 5) por rhabdomiólisis 6) microangiopatía trombótica (Tabla)<sup>5</sup>.

Nefrotoxicidad	Clase de droga	Ejemplos de drogas
Lesión renal aguda	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Analgésicos no opioides	Acetaminofeno, aspirina
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Benazepril, enalapril, lisinopril
	Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II (bloqueadores; BRA)	Losartán, valsartán
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
Necrosis tubular aguda (toxicidad tubular)	Analgésicos no opioides	Paracetamol
	Antimicrobianos	Aminoglucósidos, anfotericina B, tetraciclina
	Antirretrovirales	Adefovir, cidofovir, tenofovir
	Bifosfonatos	Pamidronato, ibandronato, alendronato
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
	Contraste	Gadolinio, iohexol
	Misceláneas	Acetazolamida, cisplatino, pentamidina
Glomerulonefritis	Misceláneas	Interferón alfa, hidralazina, litio, penicilina G, propiltiouracilo
Nefritis intersticial aguda	Drogas biológicas	Bevacizumab, inhibidores de la tirosina quinasa (sorafenib, sunitanib)
	Antimicrobianos	Betalactámicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, rifampicina, vancomicina, sulfonamidas
	Medicamentos antiepilépticos	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina
	Antivirales	Aciclovir, indinavir
	Diuréticos	Furosemida, tiazidas
	Antagonistas de histamina-2	Ranitidina, famotidina
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol
	Misceláneas	Alopurinol
Nefritis intersticial crónica	Analgésicos no opioides	Acetaminofén, aspirina
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
	Hierbas chinas	Ácido aristocólico
	Misceláneas	Litio
Nefropatía por cristales	Antimicrobianos	Ampicilina, ciprofloxacina, sulfonamidas, triamtereno
	Antivirales	Aciclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir
	Misceláneas	Metotrexato, fosfatos
Rabdomiólisis	Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, doxepina
	Antihistamínicos	Difenhidramina, clorfenamina, prometazina
	Antipsicóticos	Fenotiazinas: clorpromazina, flufenazina, butirofenonas y haloperidol
	Corticoides	Dexametasona, triamcinolona
	Diuréticos	Furosemida, tiazidas
	Anestésicos inhalatorios y relajantes musculares	Fluranos, succinilcolina
	Agentes psicoactivos	Cocaína, metanfetamina, cafeína, morfina
	Sedantes y antiepilépticos	Benzodiacepinas, barbitúricos, fenitoína
	Estatinas	Lovastatina, simvastatina, pravastatina
	Misceláneas	Litio, simpaticomiméticos
Microangiopatía trombótica	Antiplaquetarios	Clopidogrel, ticlopidina
	Misceláneas	Amitriptilina, ciclosporina, mitomicina C, quinina

Adaptada de referencia 5.

**Tabla:** Mecanismos de nefrotoxicidad.

## Contrastes yodados

La lesión renal aguda atribuida a la administración de contraste yodado se denomina nefropatía inducida por contraste (NIC). Los pacientes de "riesgo" son los que presentan:

- TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria significativa (definida como albuminuria >300 mg/día, que corresponde a proteinuria >500 mg/día).

- TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y comorbilidades como DM, IC, insuficiencia hepática o mieloma múltiple.

- TFGe <45 ml/min/1,73/m<sup>2</sup> incluso en ausencia de proteinuria o cualquier otra comorbilidad.

Los pacientes de "alto riesgo" son los que presentan:

- TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria y DM u otras comorbilidades o todos los pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de la NIC incluyen: aumento de la creatinina sérica dentro de las 24 a 48 h posteriores a la exposición del contraste yodado, y que suele ser leve y sin oliguria. Pueden desarrollar oliguria pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) grave y aquellos con ERC de moderada a grave al inicio del estudio.

El diagnóstico diferencial incluye: la enfermedad renal ateroembólica, necrosis tubular aguda (NTA) isquémica, nefritis intersticial aguda y cambios prerrenales causados por la adición o ajustes de dosis de diuréticos e IECA o BRA en el período poscontraste<sup>6</sup>.

La prevención incluye las siguientes medidas:

- Considerar la necesidad del uso del contraste yodado (riesgo/beneficio).

- Uso de iodixanol o agentes no iónicos de baja osmolalidad, como iopamidol o ioversol, en lugar de iohexol (Grado 1B), usando la dosis más baja de contraste y evitar estudios frecuentes (no menos de 48 h de diferencia).

- Evitar la depleción de volumen y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- Para los pacientes de mayor riesgo, expansión de volumen con líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 1B).

- Para los pacientes en riesgo, en ausencia de contraindicaciones para la expansión de volumen, líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 2C).

Se recomienda la expansión con solución salina isotónica en lugar de bicarbonato para prevenir la asociación de contraste a ERA (Grado 1B). El bicarbo-

nato no proporciona beneficio adicional a la solución salina, es necesario combinarlo y es más costoso.

- Ambulatorios, 3 ml/kg durante 1 hora antes del procedimiento y de 1 a 1,5 ml/kg/hora durante y de 4 a 6 h después del procedimiento, con la administración de al menos 6 ml/kg después del procedimiento, independientemente del tipo de líquido.

- Hospitalizados, 1 ml/kg/h durante 6 a 12 h antes, en el transcurso y después del procedimiento.

Suspender iSLGT2 y metformina 24 h antes y hasta 24 h después del procedimiento de contraste<sup>4,6,7</sup>.

## Lesión renal aguda por cristales inducida por fosfato

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

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

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

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

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

Esta respuesta fisiopatológica normal, en combinación con una pérdida de volumen por la diarrea inducida por FSO, conduce a un aumento del fosfato de calcio en el túbulo distal, produciendo cristales de fosfato de calcio<sup>10,11</sup>.

Cuando la orina está sobresaturada y los factores amortiguadores como el pH, el citrato y el pirofosfato se ven superados, la excreción renal de fósforo se ve comprometida y se produce la cristalización. El daño tubular producido por la liberación de especies reactivas de oxígeno cuando los

cristales de fosfato de calcio se unen a las células epiteliales tubulares, es la vía principal que conduce a una excreción renal alterada.

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

Diversos estudios examinaron la incidencia de IRA o ERC después del uso de FSO. El mayor fue un análisis de cohorte observacional de 9.799 pacientes. La IRA (estimada como el aumento del 50% en la creatinina sérica dentro del año posterior a la colonoscopia) se produjo en el 1,29% de los 6.432 pacientes que recibieron FSO, y en el 0,92% de los 3.367 pacientes que recibieron PEG. Este y otros estudios establecieron que los factores de riesgo para nefropatía por fosfatos son similares a los factores de riesgo de IRA de otras causas<sup>14,15,16</sup>.

### Manejo de la nefropatía aguda por fosfato

Se basa en el tratamiento agudo y la prevención. Corregir la hiperfosfatemia y la hipercalcemia es la clave. En aquellos que presentan un curso insidioso y síntomas inespecíficos, la biopsia renal es importante para el diagnóstico. Recomendamos evitar el FSO en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, comorbilidades, ingesta concomitante de IECA, AINE, inhibidores de SGLT-2 (iSGLT2) y diuréticos.

### Recomendaciones

- Minimizar la dosis de FSO oral.
- Aumentar el intervalo entre dosis orales de FSO.
- Administrar líquidos antes del FSO oral (para evitar la depleción de volumen).
- Minimizar los riesgos renales del FSO oral.
- Hidratación intravenosa con solución salina isotónica durante y después del procedimiento.
- Realizar exámenes de laboratorio pre y pos procedimiento de los parámetros básicos de funcionalidad renal.
- De ser posible, utilizar otro tipo de catárticos como PEG o combinarlos con el fin de reducir la dosis de FSO a valor igual o menor de 45 ml.

Es importante considerar que en la actualidad no hay evidencia documentada de la interacción entre el FSO y los nuevos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM como los iSGLT-2 o agonistas del receptor de *glucagon like peptide 1* (AR-GLP1), sin embargo su uso abarca poblaciones que tienen riesgo aumentado de presentar lesión aguda por

fosfatos por padecer un mayor número de factores de riesgo predisponente a la misma<sup>17</sup>.

### Insuficiencia renal asociada a inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden ser un factor de riesgo de ERC, potencialmente mediada por una IRA recurrente<sup>18</sup>, así como nefritis intersticial aguda (NIA); también esta descrita insuficiencia renal crónica en diferente porcentaje según la población estudiada<sup>19</sup>.

Se estima que es la tercera causa de IRA en pacientes hospitalizados. En el Registro Español de Glomerulonefritis, el porcentaje de biopsias que cumple este diagnóstico aumentó del 3,6% al 10,5% en la última década, con un incremento más pronunciado en la población anciana (del 1,6% al 12,3%). Al parecer, ese aumento está relacionado con el uso generalizado de antibióticos, IBP y AINE<sup>20</sup>.

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

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

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

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

La gravedad de la IRA en la NIA inducida por IBP puede ser menor en comparación con otros fármacos como los antibióticos, pero la probabilidad de recuperación también es menor<sup>21</sup>. Esto podría explicarse por la mayor duración del tratamiento y la consiguiente mayor exposición al fármaco. Estas características dibujan una lesión renal que resulta difícil en su diagnóstico y cuya expresión clínica sería más compatible con ERC que con episodios de fracaso renal agudo. Estudios recientes se han centrado en analizar el efecto de los IBP sobre la función renal a largo plazo y los resultados sugirieron que el omeprazol podría estar asociado con un mayor riesgo de ERC<sup>23</sup>.

Los síntomas relacionados con la NIA pueden ser inespecíficos e incluyen malestar, náuseas y vómitos, sin embargo, en muchos pacientes se presentan en forma asintomática. La tríada clásica, compuesta por fiebre, erupción cutánea y eo-

sinofilia, está presente en el 10% de los casos<sup>24</sup>. Debemos considerar que existen otras alteraciones de la función renal entre las que se encuentra la proteinuria tubular y el síndrome nefrótico, además de jerarquizar que en la actualidad los tres principales medicamentos (antibióticos, AINE e IBP) representaron entre el 80% y el 90% de los casos notificados nefritis intersticial<sup>25</sup>.

### Tratamiento

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

Clarkson et al. publicaron un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes diagnosticados con NIA (92% NIA-ID), aunque los datos de seguimiento clínico solo estuvieron disponibles en 42 pacientes. No encontraron diferencias en la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con esteroides (60%) y aquellos que recibieron tratamiento de apoyo (40%)<sup>26</sup>.

El Grupo de Nefritis Intersticial de Madrid estudió a 61 pacientes con NIA-ID mediante biopsia renal. La mayoría de los pacientes recibió corticosteroides (85%). Después de un seguimiento medio de 19 meses, la función renal mostró una mayor mejoría en los tratados con corticosteroides (creatinina sérica final 2,1 mg/dl, rango 0,7-12,7) en comparación con los no tratados (creatinina sérica final 3,7 mg/dl, rango 0,7-12,7;  $p < 0,05$ ), y el número de pacientes que requirió terapia de reemplazo renal fue significativamente menor (3,8% frente a 44,4%;  $p < 0,001$ ). Curiosamente, en este estudio hubo una correlación significativa entre el retraso en el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco y la función renal final ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,005$ )<sup>27</sup>. Específicamente, el beneficio fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento temprano con esteroides, en particular durante la primera semana después de la suspensión del fármaco tóxico.

### Toxicidad por AINE

Aunque los AINE se han estudiado ampliamente, el alcance real de sus efectos adversos sigue siendo poco claro, resultando las principales limitaciones de su uso las alteraciones renales y gastrointestinales,

generando diversas anomalías de relevancia clínica. La seguridad cardiovascular del uso crónico de AINE (a dosis antiinflamatorias o analgésicas) es también motivo de controversia y preocupación.

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

Los efectos nefrotóxicos asociados al empleo de AINE pueden desarrollarse de manera aguda, o bien dar lugar a nefropatías crónicas; en ambas circunstancias, la presencia de DM opera como un factor de riesgo relevante junto con la edad, la presencia de enfermedades CV (incluyendo HTA), los antecedentes de deterioro de la función renal, el empleo conjunto de otros fármacos nefrotóxicos, la depleción de volumen, factores epigenéticos diversos, etc.<sup>28</sup>.

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

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

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

La NIA puede causar daño renal permanente debido a la inflamación tubulointersticial continua y la formación de fibrosis. Los estudios estiman que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolla ERC después de NIA. De hecho, un estudio muestra que los pacientes con NIA perdieron una mediana de unos 10 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de TFGe desde el inicio hasta 6 meses después de la biopsia. Una mayor fibrosis intersticial se asocia con una menor recuperación de la función renal, mientras que una mayor inflamación intersticial se asocia con una mejor recuperación de la función renal y una mayor interrupción de la diálisis.

Los pacientes con DM, cánceres avanzados e infecciones graves pueden no ser candidatos para recibir corticosteroides debido a sus efectos adversos. Sin embargo, dado que la recuperación renal ocurre principalmente dentro del primer mes

después del diagnóstico, en aquellos pacientes que pueden recibirlos, pueden indicarse corticosteroides orales durante aproximadamente 4 a 6 semanas, con una disminución rápida si no se observa respuesta, o se observan efectos adversos relevantes. Además de estos fármacos, se han empleado agentes inmunosupresores como azatioprina y micofenolato de mofetilo, pero con resultados limitados<sup>32,33</sup>. En pacientes en los que fallaron los corticosteroides, se observó una recuperación parcial de la función renal en 8 de 10 pacientes con NIA tratados con infliximab<sup>34</sup>.

En otro estudio en ERC avanzada que no requirió terapia de reemplazo renal (TRR), se reveló que la exposición acumulativa a paracetamol y aspirina se asoció con un riesgo de ERC; lo mismo se pudo observar en estudios con pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de la COX-2<sup>35,36,37,38,39</sup>.

Existe evidencia de fuerza de elevada a moderada que sugiere que el empleo ocasional de AINE en pacientes que se encuentren en estadios 1 o 2 de ERC, a dosis adecuadas y por períodos menores o iguales a 5 días, puede ser aceptable en buena parte de los pacientes. En estos estadios, el desarrollo de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia o progresión de la ERC no parece sustancialmente incrementado. Existe un riesgo ligeramente más alto que el verificado en la población general respecto del empeoramiento de la HTA, con cierta mayor dificultad para su control. Sin embargo, en pacientes que reciben fármacos inhibidores del SRAA o diuréticos, o se hallan expuestos a los factores de riesgo de nefrotoxicidad mencionados, debe ponderarse y monitorearse cuidadosamente su empleo. Esta cautela debe extenderse de manera creciente a lo largo de los estadios más avanzados de la ERC. De aquí en adelante, la evidencia disponible es de menor calidad. En pacientes en estadio 3 de ERC, se ha verificado un incremento del riesgo de IRA en pacientes de mayor edad, así como un aumento del riesgo de hiponatremia en pacientes con DM. En los estadios 4 y 5, los riesgos de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia, empeoramiento en el control de la HTA o progresión de la ERC se elevan sustancialmente y de manera más profunda según avanza el deterioro de la función renal. El empleo de AINE por períodos mayores a los 5 días solo debe considerarse de manera muy cuidadosa y sobre bases individuales en pacientes con ERC. El conjunto de factores de riesgo que presente el paciente debe ponderarse de manera muy juiciosa

en los casos a seleccionar, y el monitoreo de la función renal debe ser la regla<sup>40</sup>.

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

- Los factores de riesgo presentes en el paciente (teniendo en cuenta su proyección cuando la intención sea extender el tratamiento por más de 5 días).
- Ajuste de la dosis del AINE cuando sea necesario, incluyendo su discontinuación.
- Evitar combinaciones nefrotóxicas (cuando sea posible).
- Corregir factores que predisponen a la nefrotoxicidad antes del inicio de la administración del o los fármacos.
- Asegurar la hidratación adecuada antes y durante la exposición.
- Evitar la combinación de distintos AINE (p. ej., aspirina más paracetamol).
- Considerar el empleo de drogas no nefrotóxicas igualmente eficaces siempre que sea posible<sup>41</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78:743-750.
2. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2017; 18:124. doi: 10.1186/s12882-017-0536-3.
3. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88:226-234.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8-138.
5. Dobrek LA. Synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023 Jan 24;13(2):325.
6. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019 May 30; 380(22):2146-2155.
7. Chaudhari H, Mahendrakar S, Baskin SE, Reddi AS. Contrast-induced acute kidney injury: evidence in support of its existence and a review of its pathogenesis and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2022 Oct 11; 15:253-266.
8. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium. Precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):549-561.
9. Hsu HJ, Wu MS. Extreme hyperphosphatemia and hypocalcemic coma associated with phosphate enema. *Intern Med* 2008;47(7):643-646.
10. Schaefer M, Littrell E, Khan A, et al. Estimated GFR decline following sodium phosphate enemas versus polyethylene glycol for screening colonoscopy: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:609-616.
11. Markowitz GS, Bombardieri AS, Perazella MA. Phosphate enemas and GFR decline: it's premature to sound the alarm. *Kidney International* 2016;90:13-15.
12. Lochy S, Jacobs R, Honoré PM, et al. *Int J Nephrol and Renovasc Dis* 2013;16:6: 61-64
13. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, et al. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163(7):803-808
14. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76:1027-1034.
15. Hurst FP, Bohem EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3192-3198.
16. Steven M, Brunelli MD. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: A systematic review and metaanalysis. *Am J of Kidney Disease* 20095(3):448-456.
17. Alexander K Rocuts, Sushrut S Waikar, Mariam P Alexander, et al. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009;75:987-991.
18. Hart E, Dunn T, Feuerstein S, Jacobs D. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2019;39(4): 443-453.
19. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm* 2023 Apr 8; 80(8):487-494.
20. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015 Feb;87(2):458-64.
21. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015 Jul;108(7):527-32.
22. Fernández-Juárez G, Pérez JV, Caravaca-Fontán F, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Dec;13(12):1851-8.
23. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017 Mar;24(2):72-9.
24. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci* 1990 Jun; 299(6):392-410.
25. Sánchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernández-Jarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. *Nephron* 2023;147(2):78-90.
26. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Nov;19(11):2778-83.
27. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008 Apr;73(8):940-946.
28. Teixeira Montezuma Sales G, Demarchi Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(1):S:82-S90.
29. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, et al. A Review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020 Nov;9(8):896-909.
30. Lim CC, Tan NC, Teo EPS, Kadir HBA, Kwek JL, Bee YM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults. A retrospective cohort study and external validation of a clinical risk model. *Drugs Aging* 2022 Jan;39(1):75-82.
31. Bakhriansyah M, Sovereign PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1355-1362.
32. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(8):1220-1233.
33. Fernández-Juárez G, Pérez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1851-1858.
34. Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarova A, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncol Immunology* 2021;10:1877415.
35. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003;42(2):234-44.

36. Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989;9(5):403-12.
37. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(25):1675-9.
38. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345(25):1801-8.
39. Wang K, Li X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med* 2022 Dec;10(24):1388
40. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? *Am J Kidney Dis* 2020 Oct;76(4):546-557.
41. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78(6):743-750.

---

## CONCLUSIONES FINALES DE LAS RECOMENDACIONES

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

Este cambio de mirada nos invita a conocer las indicaciones de los diferentes grupos de fármacos que debemos elegir para personas con DM y ERC (la inhibición del SRAA, los i-SGLT2 y los AR-GLP1), considerando el elevado riesgo cardiovascular de esta población para decidir el tratamiento adecuado de manera individualizada, centrados en el paciente, es decir, según sus características personales (obesidad, IC, enfermedad aterosclerótica cardiovascular, enfermedad renal, fragilidad, etc.).

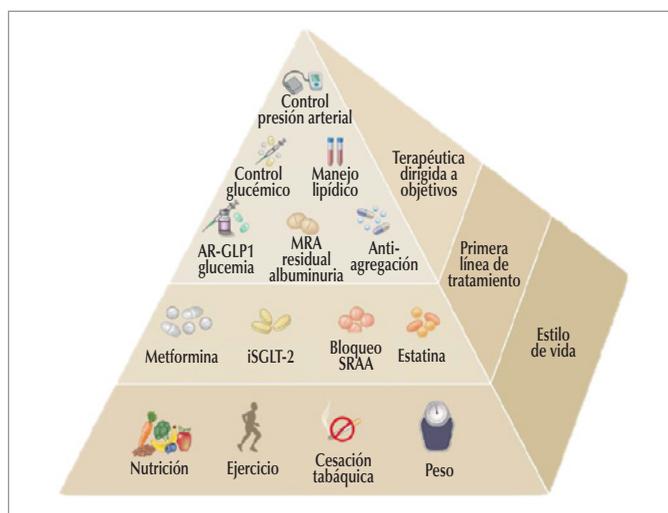
Sin dudas el camino para el tratamiento de las patologías complejas y prevalentes es nutrirnos de colegas de diferentes especialidades e incorporar distintas asociaciones de tratamientos que han demostrado no solo enlentecer la progresión de la enfermedad, sino también sus complicaciones.

A través de la asociación entre diferentes grupos

farmacológicos, nuestro objetivo principal es alcanzar las metas consensuadas con el paciente para mejorar su calidad de vida y evitar interurrencias.

Las guías actuales (Figura) recomiendan que el tratamiento para una persona con DM y ERC debe incluir las medidas no farmacológicas que demostraron enlentecer la progresión. Dentro de las indicaciones farmacológicas de primera línea se deberá evaluar la posibilidad de indicar la inhibición del SRAA a la dosis máxima tolerada por el paciente, junto con un i-SGLT2 y metformina. Si no se alcanza el objetivo glucémico, la primera elección debería ser incorporar un AR-GLP1. Y si persiste la albuminuria, se podría agregar un antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo (finerenona), evaluando periódicamente si se alcanzaron los objetivos individualizados.

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



Adaptada de: *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.*

**Figura:** Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica por diabetes.

	Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )								
	>60	60-50	50-45	45-30	30-25	25-20	20-15	<15	
<b>Metformina<sup>1</sup></b>		Iniciar dosis baja y titular		No iniciar Bajar dosis (máx. 1g/día)	Contraindicada				
Glibenclamida <sup>1</sup>		Riesgo de hipoglucemia							
Glimepirida <sup>1</sup>		Riesgo de hipoglucemia							
Gliclazida <sup>1</sup>						Precaución por el riesgo de hipoglucemia			
Pioglitazona <sup>2</sup>		Precaución con manejo de volumen							
Vildagliptina <sup>1</sup>	100 mg/día	50 mg/día							
Sitagliptina <sup>1</sup>	100 mg/día			50 mg/día	25 mg/día				
Saxagliptina <sup>1</sup>	5 mg/día	2,5 mg/día.		Precaución por aumento de la tasa de insuficiencia cardíaca					
Teneligliptina <sup>1</sup>	20 mg/día								
Linagliptina <sup>1</sup>	5 mg/día								
Evogliptina <sup>3</sup>	5 mg/día								
Dapagliflozina <sup>4</sup>	10 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Empagliflozina <sup>4</sup>	10 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Canagliflozina <sup>4</sup>	100 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Liraglutida <sup>4</sup>									
Semaglutida <sup>4</sup>									
Dulaglutida <sup>4</sup>									
Lixisenatida <sup>4</sup>									
Insulinas <sup>1</sup>	Ajustar la dosis según control glucémico. Atención a las hipoglucemias a medida que cae el FG								

<sup>1</sup> Adaptada de: Albert A. *Diabetes mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario. 1ª edición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2022.*

<sup>2</sup> FDA. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021073s049bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021073s049bl.pdf).

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

<sup>4</sup> *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.*

En pacientes en diálisis se recomienda continuar tratamiento con insulinas. Se pueden utilizar inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP4) ajustando la dosis.

Referencia de los colores: blanco: sin restricciones por FG; verde: precaución; naranja: contraindicación.

FG: filtrado glomerular.

**Tabla:** Ajuste de fármacos para diabetes en enfermedad renal crónica.