



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

Junio de 2022

Factores de progresión de la insuficiencia renal en la consulta de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA)

Elements of renal failure progression in advanced chronic kidney disease (ACKD) consultation

Autoras:

Marta Álvarez González

Míriam Álvarez Sánchez

Carmen Gonzalo Gutiérrez

Tutor:

José Emilio Sánchez Álvarez

AGRADECIMIENTOS

Queríamos agradecer especialmente a nuestro tutor José Emilio Sánchez Álvarez por guiarnos y ayudarnos a lo largo de la elaboración de este trabajo.

No nos podemos olvidar tampoco de nuestros familiares y amigos por apoyarnos y estar presentes todo este tiempo.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es muy prevalente en nuestro entorno; su frecuencia, además aumenta con la edad y con algunas patologías como la diabetes o la hipertensión arterial. En fases avanzadas es necesario un adecuado cuidado para retrasar en lo posible la llegada a los programas de diálisis y trasplante.

Objetivos: Conocer qué factores pueden influir en la progresión de la ERC y cuáles son determinantes para que un paciente entre en diálisis.

Material y métodos: Estudio no experimental, analítico, observacional en el que se analizarán los pacientes que acudieron a la consulta de ERC avanzada de un hospital durante un periodo de dos años. Se recogieron variables epidemiológicas, enfermedad de base, comorbilidad, datos antropométricos y bioquímicos y tratamientos.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 184 pacientes (64% varones, 64 ± 17 años, 43% diabéticos). Las enfermedades más prevalentes que se observan son nefrosclerosis, nefropatía diabética y glomerulonefritis. Recibían inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) el 44%. A lo largo de los 24 meses de seguimiento se observó un descenso continuado de la función renal. Obtuvimos que el descenso de la función renal se relaciona de forma independiente con la edad ($r -0.251$, $P 0.028$), el aclaramiento de creatinina basal ($r 0.226$, $P 0.043$), la condición de diabético ($r 0.479$, $P < 0.001$) y la proteinuria ($r 0.392$, $P < 0.001$). No se relacionó con las cifras de presión arterial ni uso de ISRAA.

Conclusiones: La nefrosclerosis, la nefropatía diabética y las glomerulonefritis son las causas más frecuentes de ERC en nuestro entorno. La ERC es una patología crónica que sigue evolucionando a pesar de las medidas terapéuticas implementadas.

La edad, la proteinuria y la presencia de diabetes son predictores independientes de progresión de la enfermedad renal. Se requieren actuaciones que puedan reducir la prevalencia de diabetes y la corrección de la proteinuria para retrasar la entrada en diálisis.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is most prevalent in our modern lifestyle. The frequency of this disease increase with age and some pathologist such as diabetes and arterial hypertension. In advanced stages, adequate care is necessary to delay as much as possible receiving dialysis therapy or transplant surgery.

Objectives: Determine which elements can influence the progression of CKD and which of them are determinants for a patient to enter in dialysis.

Material and methods: Non-experimental, analytical, observational study in which patients who attended the advanced CKD clinic of a hospital during a period of two years were analyzed. Epidemiological variables, baseline disease, comorbidity, anthropometric and biochemical data and treatments were collected.

Results: 184 patients (64% male, 64 ± 17 years, 43% diabetic) were included in the study. The most prevalent diseases observed are nephrosclerosis, diabetic nephropathy and glomerulonephritis. Forty-four percent received renin angiotensin aldosterone system inhibitors (RAASI). A continued decline in renal function was observed throughout the 24-month follow-up period. We obtained that the decline in renal function was independently related to age ($r -0.251$, $P 0.028$), baseline creatinine clearance ($r 0.226$, $P 0.043$), diabetic status ($r 0.479$, $P < 0.001$) and proteinuria ($r 0.392$, $P < 0.001$). It was not related to blood pressure figures or use of ISRAA.

Conclusions: Nephrosclerosis, diabetic nephropathy and glomerulonephritis are the most frequent causes of CKD in our setting. CKD is a chronic pathology that continues to evolve despite the therapeutic measures implemented. Age, proteinuria and the presence of diabetes are independent predictors of renal disease progression. Actions that can reduce the prevalence of diabetes and the correction of proteinuria are required to delay dialysis.

ABREVIATURAS

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

FG: Filtrado glomerular

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes Mellitus

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

SESPA: Servicio de Salud del Principado de Asturias

PTH: Hormona paratiroidea

EPO: Eritropoyetina

IECA: Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

ARA2: Antagonistas de los receptores de la Angiotensina 2

IDPP4: Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4

DE: Desviación estándar

χ^2 : Chi cuadrado

FGe: Filtrado glomerular estimado

ERA: European Renal Association

PA: Presión arterial

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante β

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

SGLT2i: Inhibidores del del cotransportador 2 sodio-glucosa

GLP-1 RA: Agonistas del receptor de GLP-1

Hb: Hemoglobina

AEE-EPO: Agentes estimuladores de la eritropoyesis

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. HIPÓTESIS	12
2.1. Objetivos.....	12
3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.....	28
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29
8. ANEXOS.....	34

1. INTRODUCCIÓN

La definición actual de la enfermedad renal crónica (ERC), la clasificación en grados y los métodos básicos de valoración se expone en las Guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)¹. Independientemente de la patología específica que ocasione la lesión, las Guías (K/DOQI)² proponen la siguiente definición de la ERC:

1. Daño renal durante al menos tres meses, definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón con o sin descenso del filtrado glomerular, manifestado por: anomalías patológicas o marcadores de daño renal, que incluyen alteraciones en la composición de sangre u orina y/o alteraciones en los estudios de imagen.
2. Disminución de la función renal con filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m², durante, al menos tres meses.

La ERC empeora lenta y progresivamente pudiendo no existir sintomatología hasta las últimas fases. En caso de aparecer, los primeros síntomas suelen ser poliuria y nicturia. Se clasifica según las categorías de filtrado glomerular (G1 a G5) y albuminuria (A1 a A3) como podemos ver en la figura 1¹. Consideramos enfermedad crónica avanzada (ERCA) los estadios 4 y 5 de dicha clasificación.

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Grados de la ERC según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.

Para valorar la función renal debemos realizar la historia clínica, exploración física, conocer los antecedentes³; además de solicitar análisis de sangre y orina que incluyan: sedimento, cultivo de orina, la medida de la filtración glomerular, la concentración plasmática de creatinina y urea; iones y osmolaridad urinarios y plasmáticos; estudio del equilibrio ácido-base, proteínas totales, proteinograma plasmático y proteinuria; hemograma, calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina.

Al expresar el diagnóstico de ERC en un paciente concreto, se deberán identificar la etiología, los grados de filtrado glomerular (FG) y albuminuria⁴.

El FG es el método clave para evaluar la función renal. El valor varía en función de la edad, sexo y masa corporal, situándose entre 90 a 140 ml/min/1,73 m² en adultos jóvenes sanos. Aunque tradicionalmente se ha utilizado la elevación de la concentración sérica de creatinina, no siempre se correlaciona con la disminución del valor del FG, por lo que la creatinina sérica no se debería utilizar como único indicador. Por ejemplo, individuos con masa muscular reducida pueden tener cifras de creatinina normales, pero tener una función renal comprometida. Para la estimación del FG las ecuaciones comúnmente utilizadas actualmente son la CKD-EPI y la MDRD-IDMS. Las nuevas Guías KDIGO 2012 recomiendan la ecuación CKD-EPI⁵ siendo mucho más exacta valorando la creatinina sérica, la etnia, el sexo y la edad. Se considera que una persona tiene albuminuria (cociente albúmina entre creatinina en orina) con dos de tres valores elevados en un periodo de tres a seis meses. Su valor aislado tampoco se debería utilizar como criterio único y específico de ERC.

La ERC es hoy en día un problema de salud pública relevante. El aumento de su prevalencia e incidencia es debido principalmente al progresivo envejecimiento de la

población, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad vascular y la obesidad. En nuestro país se estima que 4 millones de personas padecen ERC, aunque en las primeras fases no se conoce a ciencia cierta su prevalencia.

En España, la nefropatía diabética de la Diabetes Mellitus tipo 2 y las enfermedades vasculares renales constituyen las causas más frecuentes de ERC³.

Es fundamental un diagnóstico y detección precoz, además de un mayor conocimiento de la patología en los distintos niveles asistenciales, dado que conocer las causas y factores que contribuyen a la ERC, nos podrían ayudar a frenar la progresión de la ERC y evitar la necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Así mismo, la ERC puede ser utilizada como un marcador pronóstico de mortalidad y de riesgo cardiovascular.

En el estadio final de la ERC se emplean distintas modalidades de tratamiento renal sustitutivo que son: la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Es necesario individualizar la elección del método sustitutivo en función de las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos y las características de cada paciente.

Con la situación actual y las previsiones futuras, la única estrategia realista para abordar el problema es realizar un programa de detección precoz de la ERC y de los pacientes de riesgo, así como prevención y tratamiento adecuado de las comorbilidades asociadas⁶.

Los factores de progresión de la ERC descritos son la proteinuria, el sobrepeso, la diabetes, la hipertensión arterial, la acidosis metabólica, el tabaco, la dislipemia, los fármacos nefrotóxicos, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la remisión precoz al nefrólogo.

2. HIPÓTESIS

Existen factores sobre los que se podría influir para intentar frenar la progresión de la enfermedad renal crónica y retrasar la entrada en diálisis.

2.1. OBJETIVOS

1. Conocer qué factores pueden influir en la progresión de la Enfermedad renal crónica en una consulta de Nefrología.
2. Descubrir qué factores son determinantes a la hora de que un paciente entre en diálisis.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el presente análisis diseñamos un estudio analítico, observacional, longitudinal, de cohortes y retrospectivo en el que hemos analizado todos los pacientes con ERCA que acudieron a la consulta durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 1 de enero de 2018. El periodo de seguimiento de estos pacientes ha sido de 2 años para poder observar diferencias entre ambos grupos. De esta manera hemos obtenido un seguimiento completo de estos pacientes en el momento de recogida de los datos en septiembre de 2020 llevando al menos dos años de seguimiento⁷.

Este trabajo se realizará sobre una población con ERCA. Los pacientes que llegan a las consultas específicas de ERCA proceden tanto de las Consultas externas de Nefrología como pacientes dados de alta de la planta de hospitalización, y tienen como requisito el tener un filtrado glomerular menor de 30 ml/min. Hay que tener en cuenta que la prevalencia aumenta con la edad con oscilaciones según el área geográfica.

Los objetivos de las consultas ERCA son intentar ralentizar la progresión de la ERC mediante la promoción de medidas que ayuden a controlar los factores de progresión como son: la nutrición baja en proteínas y potasio, el control de la proteinuria, la dislipemia, la hipertensión arterial, la diabetes, la prevención de la obesidad y en general la promoción de estilo de vida saludables, así como ayudar al paciente a elegir la modalidad de diálisis. Finalmente, en la consulta de ERCA se inician los estudios pertinentes para que el paciente, si existe indicación, pase a formar parte de la lista de espera de trasplante renal. Se sabe que la remisión precoz a la Consulta de ERCA es un factor que reduce la progresión de la enfermedad⁵.

La población de estudio fue escogida de la Consulta de ERCA del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), por tratarse de uno de los Centros adscritos a la Universidad de Oviedo. El HUCA es el Hospital cabecera del Área 4 del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) y es el Hospital de referencia para toda Asturias.

Los criterios de selección son pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con residencia en el Área 4 del SESPA y que hayan dado su Consentimiento firmado por escrito (Anexo 1).

Para intentar conseguir los objetivos que nos proponemos recogimos una serie de variables que detallamos a continuación.

Los datos epidemiológicos se registraron en la primera visita del estudio (visita 0): edad, sexo, medio en el que viven (rural o urbano), enfermedad renal de base (enfermedad renal diabética, nefroesclerosis y/o nefropatía isquémica, glomerulonefritis crónica, nefropatía intersticial crónica, poliquistosis hepato-renal u otras), fecha de inicio en la Consulta de ERCA, comorbilidad [diabetes mellitus sí/no, tipo

1 o tipo 2 (si la respuesta anterior fue afirmativa), hipertensión arterial sí/no, obesidad sí/no (definida como un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m²), dislipemia sí/no y tabaquismo sí/no].

Los datos antropométricos también se registraron en la primera visita: talla (en centímetros), peso (en kilos) e índice de masa corporal (en kg/m²).

Se recogieron los datos de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en cada una de las visitas a lo largo del periodo de seguimiento. Así como los siguientes datos analíticos: hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, filtrado glomerular estimado (utilizando la fórmula de CKD-EPI), aclaramiento de creatinina mediante la recogida de la orina de 24 horas, proteinuria, colesterol total, HDL Colesterol, LDL Colesterol, triglicéridos, ácido úrico, bicarbonato, calcio sérico, fósforo sérico, hormona paratiroidea (PTH) y calcidiol.

En cuanto a los tratamientos, registramos aquellos que pueden tener influencia en la progresión de la enfermedad renal y/o que son propios de las Consultas de ERCA; en todos los casos se tratará de una variable dicotómica que dirá si tiene indicado ese tratamiento o no. Algunos de estos tratamientos son: la eritropoyetina (EPO), Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y Antagonistas de los receptores de la Angiotensina 2 (ARA2), alopurinol, estatinas, número absoluto de fármacos antihipertensivos, insulina, antidiabéticos orales (los más utilizados en esta situación son los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP4) y las meglitinidas).

Las variables de resultado a valorar son las siguientes: ¿Ha llegado el paciente a diálisis o ha recibido un trasplante renal? (sí/no), fecha del cambio en su situación, ¿sigue el paciente vivo? (sí/no), fecha del fallecimiento (en caso de fallecimiento).

Como ya se comentó previamente, la duración del seguimiento fue de 2 años. Para el presente estudio definimos 5 puntos de corte correspondientes a la visita inicial o basal y las posteriores revisiones cada 6 meses. Por tanto, el esquema de estudio quedó predeterminado de la siguiente manera. Durante la visita basal (visita 0) se recogen las siguientes variables: datos epidemiológicos, datos antropométricos, constantes vitales, análisis y tratamientos. Las siguientes visitas son: la visita 1 (a los 6 meses del inicio del estudio), la visita 2 (a los 12 meses del inicio del estudio), la visita 3 (a los 18 meses del inicio del estudio) y la visita 4 (a los 24 meses del inicio del estudio). De la 1 a la 4 se recogieron las siguientes variables: constantes vitales, análisis, tratamientos y variables de resultado.

Los valores se expresan como media \pm DE (desviación estándar) o mediana si las variables no siguen una distribución normal. Usamos el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de distribución de los parámetros. Para analizar las diferencias entre pacientes que han sufrido un evento renal respecto al grupo de pacientes que no han tenido eventos utilizamos el test de Ji- Cuadrado (χ^2) para variables cualitativas y la *t* de Student o el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas de distribución normal o con distribución no gaussiana respectivamente. Asumimos una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Por regresión lineal multivariable, analizamos las variables que influyen en el cambio de FGe (filtrado glomerular estimado) anualmente. El poder pronóstico de factores predictivos en la aparición de eventos renales o progresión rápida de la ERC se ha valorado mediante un modelo multivariable de regresión de Cox. Introducimos en el modelo todas las covariables que en el modelo univariable predecían con una $p < 0,1$ los

eventos renales o progresión rápida. Los coeficientes de regresión y sus DE fueron calculados en un paquete estadístico SPSS 20.0 (Chicago, IL).

La utilidad principal de este trabajo es conocer los factores sobre los que se podría influir para intentar frenar la progresión de la enfermedad renal crónica y retrasar la entrada en diálisis. Para ello, debemos conocer y valorar los factores que influyen en la progresión de esta enfermedad, conocer los aspectos determinantes para la entrada de un paciente en diálisis y mejorar el mecanismo de selección de estos pacientes.

4. RESULTADOS

La muestra final de pacientes analizados ascendió a 184, de los cuales el 64% eran varones y el 36% mujeres. La edad media era de 64 ± 17 años.

Con relación a la enfermedad de base presentaban nefrosclerosis (36%), nefropatía diabética (25%), glomerulonefritis (18%), nefropatía intersticial crónica (5%), poliquistosis (5%) y otras enfermedades (12%).

Centrándonos en algunos datos concretos obtenidos en el estudio, un 43% de los pacientes padecía Diabetes Mellitus. Los IECAS/ARA2 los utilizaban el 44%. Los pacientes presentaban una media de $1,4 \pm 1,1$ gr/día de proteinuria.

A lo largo de los 24 meses de seguimiento se observó un descenso continuado de la función renal. En la siguiente tabla, se describen los valores de la función renal en cada uno de los puntos de corte para toda la muestra de pacientes:

Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
27±24	25±23	22±22	20±21	18±21

A continuación, Diferenciamos la evolución de la función renal en distintos grupos de pacientes:

- a) Porcentaje de descenso de la función renal entre la población diabética y no diabética:

	Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
DM sí	26±23	22±19	18±24	15±18	13±19
DM no	27±25	26±26	24±22	23±24	21±23

- b) Porcentaje de descenso de la función renal entre mayores y menores de 75 años:

	Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
Edad > 75 a	28±25	27±29	25±24	24±22	23±19
Edad ≤ 75 a	27±25	26±26	24±22	23±24	21±23

- c) Porcentaje de descenso de la función renal entre pacientes con más y con menos de 1,4 gr/día de proteinuria:

	Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
> 1,4 gr/día	25±28	22±19	18±16	15±12	13±16
≤ 1,4 gr/día	28±23	26±25	25±22	23±26	22±26

Como resultados obtuvimos que el porcentaje de descenso de la función renal se relaciona de forma independiente con la edad (r 0.251, $P < 0.028$), el aclaramiento de creatinina basal (r 0.226, $P < 0.043$), la condición de diabético (r 0.479, $P < 0.001$) y la proteinuria (r 0.392, $P < 0.001$).

Sin embargo, no se relacionó con las cifras de presión arterial ni uso de IECAs/ARA2.

5. DISCUSIÓN

En nuestro trabajo de investigación demostramos que la ERC es muy prevalente y que, la nefroesclerosis, la nefropatía diabética y las glomerulonefritis son predisponentes de la progresión de la enfermedad.

En España, según los datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología [Figura 2]⁸, así como en Europa [Figura 3]⁹, la principal etiología es la Diabetes Mellitus. Esta diferencia con los resultados de nuestro estudio probablemente se deba a que la población de Asturias está muy envejecida, por ello la nefroesclerosis es más frecuente.

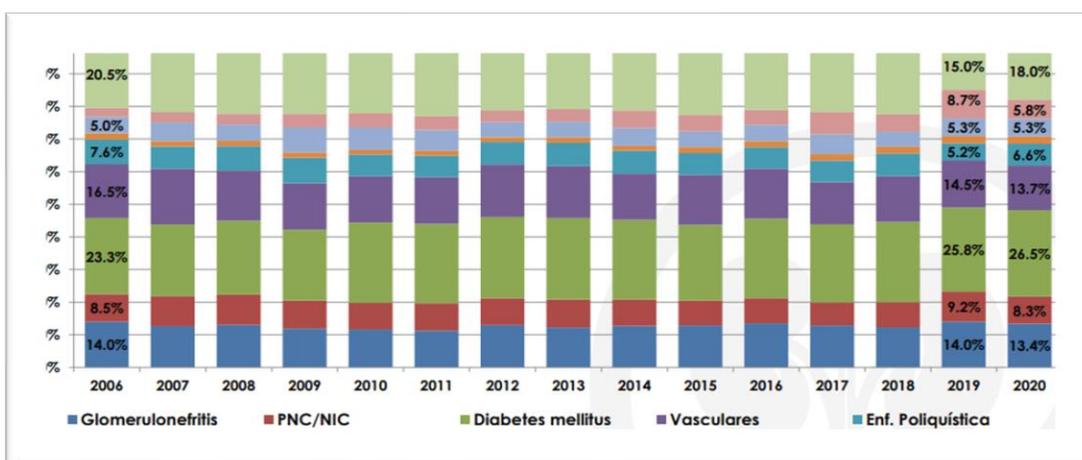


Figura 2. Evolución de la incidencia por ERC.

Continuando con el análisis de los datos en España; cabe destacar que la diabetes, cuya evolución causal en los últimos años podemos ver en la figura 3, es seguida por las causas no filiadas, las vasculares y las glomerulonefritis⁸.

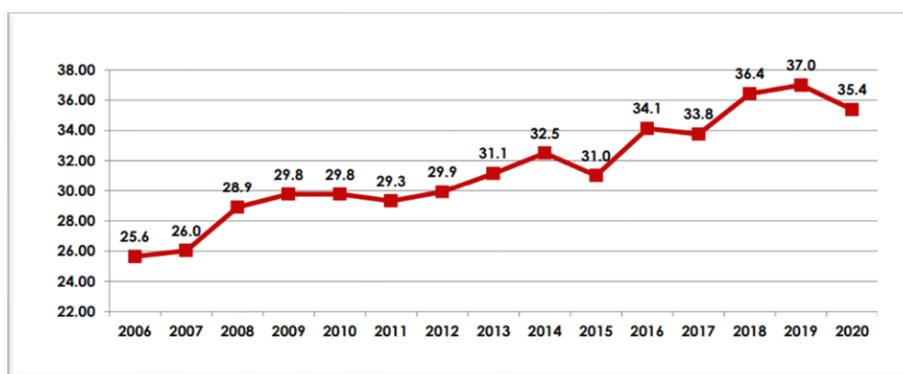


Figura 3. Evolución de la diabetes como causa de ERC.

En el último informe disponible anual de la European Renal Association (ERA) de 2019, vemos que en Europa, tras la diabetes se encuentra la miscelánea, seguida de la hipertensión; aunque al analizar estos datos por edades sufren variaciones. En este informe la incidencia equivale al número de pacientes que comienzan una terapia de reemplazo renal para la ERCA durante el año 2019⁹.

Por último, vamos a comparar con los datos de Estados Unidos, donde año tras año, la causa con mayor impacto también es la Diabetes Mellitus, seguida de la hipertensión [Figura 4]¹⁰.

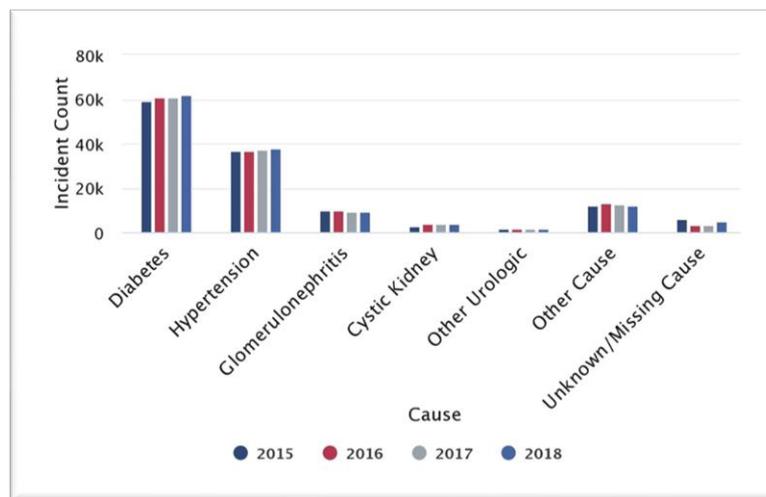


Figura 4. Incidencia de ERCA según la etiología desde 2015 a 2019 en EEUU.

La bibliografía que hemos consultado para la realización de la discusión distingue los factores de progresión de esta enfermedad en dos grupos principales: no modificables y modificables.

Dentro de los no modificables destacamos la etiología de la enfermedad renal, el grado de función renal inicial, sexo, edad, raza, genética y el peso al nacimiento. En cambio, los modificables son varios. En primer lugar, comentamos la nefrosclerosis¹¹, que hace referencia a la afectación renal relacionada con la HTA. Hay estudios que

verifican que existe una relación inversa entre la función renal y la gravedad de la enfermedad cardiovascular. Podemos afirmar que un filtrado glomerular menor de 60 ml/min es un factor que se relaciona con una presión arterial (PA) sistólica más alta, edad más avanzada, predominio del sexo femenino y una mayor prevalencia de infarto de miocardio e ictus. Es decir, mayor riesgo cardiovascular. En el estudio PIUMA¹² y en el Syst-China¹³ se demostró que la concentración de creatinina sérica fue un marcador independiente de riesgo cardiovascular. Por otra parte, el diagnóstico de daño miocárdico en pacientes con ERC es difícil ya que el cuadro puede ser atípico, los marcadores cardíacos pueden estar elevados sin existir alteración y el electrocardiograma puede mostrar datos inespecíficos¹⁴. Se han realizado varios estudios que reafirman esta relación y advierten de la importancia de la detección precoz y del reconocimiento de los pacientes de alto riesgo cardiovascular para un mejor control de la ERC y permitir una remisión temprana al nefrólogo¹⁵.

Por otro lado, muchos estudios han demostrado la relación entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de función renal, considerándose el predictor más potente de progresión de la ERC. En concreto, el MDR Study Group¹⁶ evidenció que el riesgo asociado al incremento de PA es aún más relevante si existe también una proteinuria significativa. Por ello, se recomienda un control de la PA <125/75mmHg en pacientes con proteinuria >1 g/día. En estos estudios, se han utilizado inhibidores del SRAA, IECAs o ARA II que tienen un efecto antihipertensivo y antiproteinúrico¹⁶.

Además, el mal control glucémico en pacientes diabéticos influye de forma importante. Un 25-30% de la población diabética presentará algún grado de enfermedad renal. En la DM tipo 1 aparece la nefropatía unos 15 años tras el diagnóstico. En la DM

tipo 2 el riesgo es aún mayor, se trata de la principal causa de entrada en diálisis, según muestran los datos del Registro Español de Enfermos Renales. En la nefropatía diabética es necesario realizar un control adecuado de la glucemia, la proteinuria y la presión arterial¹⁷.

Varios estudios demuestran la asociación entre el tabaquismo y la progresión de la ERC³. Los posibles mecanismos por los que el tabaco aumenta el avance de las enfermedades renales son la activación simpática, el aumento de citoquinas [Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β), endotelina-1, etc] y del estrés oxidativo.

Se ha demostrado que la pérdida de peso en pacientes obesos contribuye a la reducción de la proteinuria significativamente.¹³

Se ha observado que, entre los enfermos renales, hay una alta prevalencia de la dislipemia y anemia¹⁸. Esto añadido a que, en la ERC existe un alto riesgo cardiovascular, es primordial el tratamiento en estos pacientes¹⁹.

Respecto a la acidosis metabólica, diversos autores recomiendan emplear bicarbonato sódico, pero no existen estudios que muestren que frene la progresión²⁰.

Podemos destacar dos mecanismos patogénicos al usar fármacos nefrotóxicos²⁰: la actuación directamente sobre las células y la moderada por mecanismos inmunoalérgicos. Los fármacos que producen con mayor asiduidad daño renal son: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores SRAA, contrastes radiológicos, antitumorales (cisplatino, IL-2, Ac. 5-aminosalicílico y otros), hierbas chinas, litio, antibióticos (aminoglucósidos, vancomicina), diuréticos, analgésicos (ácido acetilsalicílico, fenacetina y paracetamol), etc¹⁶.

Teniendo en cuenta los factores que influyen en la progresión de la ERC, revisamos la bibliografía existente sobre los mismos.

En primer lugar, más de la mitad de los pacientes con ERCA presentan exceso de peso¹⁹. En estos, está recomendada una intervención dietética para mejorar la hiperfiltración renal y enlentecer la progresión de la ERC¹⁹. Además, produce daño renal de forma directa a través de alteraciones hemodinámicas, inflamatorias y la disregulación de factores de crecimiento y adipocitoquina. Los cambios patológicos renales que se observan en el riñón de los pacientes obesos son: la acumulación ectópica de lípidos y aumento de los depósitos grasos en el seno renal, el desarrollo de hipertensión glomerular e incremento de la permeabilidad glomerular generada por un estado de hiperfiltración, el cual se asocia al daño en la barrera de filtración glomerular y finalmente, glomeruloesclerosis focal y segmentaria¹⁹.

Las intervenciones encaminadas a reducir el peso corporal mostraron beneficios en reducir la presión arterial, la hiperfiltración glomerular y la proteinuria²⁰.

El manejo nutricional y dietético es un básico en el tratamiento de los pacientes con ERC durante toda la evolución¹⁹. Según numerosos estudios que incluyen pacientes en diálisis, la prevalencia de malnutrición en la ERC es 12-80%¹⁹. Las medidas que se aplican a los pacientes son la restricción calórica si existe sobrepeso y obesidad y dietas restrictivas en fósforo, calcio, sodio y potasio. Se recomiendan restricciones en la ingesta proteica, ya que hay estudios que demuestran que disminuyen la proteinuria y pueden aumentar el FG. En cuanto a la ingesta hídrica, se recomienda una restricción de líquidos. Respecto a la restricción de potasio en la dieta, es una estrategia válida para tratar la hiperpotasemia aguda, pero no hay una evidencia que apoye su restricción. Aunque

tampoco se ha encontrado evidencia de que el aumento de la ingesta de potasio o la liberalización de la restricción sea seguro.

El ejercicio físico realizado diariamente, a intensidad media-baja, durante 30 minutos al día, de 3 a 5 días a la semana (adaptando intensidad y frecuencia a la situación basal del paciente) ofrece importantes beneficios para el enfermo renal crónico. Permite optimizar el control de las cifras de PA y mejora ciertos parámetros analíticos como la hemoglobina. Múltiples estudios apoyan la inclusión del ejercicio como un pilar fundamental en la atención al paciente con ERC pese a que la proteinuria y la función renal no se ven modificadas ²¹.

Además del control de la dieta, el peso y la realización de ejercicio físico, es importante intervenir sobre la HTA. En general, se recomiendan cifras de PA <140/90mmHg en el paciente con ERC, pudiéndose reducir este objetivo a 130/80mmHg en diabéticos o con proteinuria²². En pacientes con HTA y ERC, especialmente si son diabéticos, es recomendable la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), dada la frecuencia de HTA enmascarada o incremento nocturno de la PA. La evidencia de un objetivo más estricto (es decir, PAS <120 mm Hg) es más limitada²³. La terapia no farmacológica debe ser el primer escalón en pacientes con o sin ERC. En primer lugar, una dieta rica en verdura, fruta y baja en grasas saturadas e insaturadas puede llegar a descender la PA 10 mmHg. Aumentar la ingesta de potasio de 3 a 4 g/día y reducir el sodio 1,5 g/día puede reducirla 5 mmHg, cuidando de no provocar una hiperpotasemia. También la pérdida de peso puede reducir la PA 5 mmHg por cada 5 kg de peso, siendo la cirugía bariátrica una opción en aquellos candidatos aptos²⁴. En el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), el tratamiento con CPAP (Continuous

Positive Airway Pressure) puede conducir a modestas mejoras en la PA. El ejercicio de resistencia isométrica puede mejorarla y, finalmente, se deben evitar los AINEs.

La inhibición del SRAA es actualmente la estrategia de tratamiento mejor documentada para retrasar la progresión de las nefropatías crónicas proteinúricas²⁵. En general, los IECAs y los ARA-II son los fármacos antihipertensivos de primera línea en ERC, especialmente si presentan albuminuria.

Los diuréticos pueden ser útiles en combinación con los anteriores para equilibrar el riesgo de hiperpotasemia y mejorar la reducción de la albuminuria o la proteinuria, especialmente si padecen sobrecarga de volumen. Hay evidencia de que las tiazidas y diuréticos similares son eficaces como antihipertensivos a través de mecanismos vasodilatadores indirectos. Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (como diltiazem o verapamilo) también pueden tener efectos antiproteinúricos y pueden ser útiles en estos pacientes. Entre cardiópatas puede haber indicaciones para otros antihipertensivos como los betabloqueantes. Se ha demostrado que los fármacos inhibidores de SGLT2 son eficaces para reducir el riesgo cardiovascular y los derivados de la enfermedad renal, también poseen efectos antihipertensivos que no parecen estar relacionados con glucosuria. La falta de adherencia a la medicación es una de las principales razones del control inadecuado de la PA en pacientes con ERC. Más del 50% de los pacientes con ERC requieren 3 o más medicamentos para controlar su PA²⁶.

La inhibición del SRAA combinada con el control de la presión arterial, control metabólico en los diabéticos y la mejora de la dislipemia así como modificaciones del

estilo de vida, puede lograr la remisión de la proteinuria y la estabilización de la función renal en una proporción considerable.

Uno de los principales factores sobre el que podemos incidir y lograr frenar la progresión de la ERC es la diabetes. El mecanismo etiopatogénico fundamental de la nefropatía diabética es la hiperglucemia, aunque existen otros factores familiares y ambientales interrelacionados. Un estatus normoglucémico mantenido [Hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%] es el mejor método para prevenir y/o enlentecer la evolución progresiva de la ERC, además de actuar sobre otros factores de progresión de la nefropatía diabética como la hipertensión arterial, albuminuria, tabaquismo y sobrepeso.²⁷ Actualmente disponemos de fármacos antidiabéticos orales muy útiles en estos casos: inhibidores del del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2i), agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) e DPP4i. Como aparece en la figura 5²⁸, el manejo glucémico para los pacientes con DM tipo 2 y ERC debe incluir cambios en su estilo de vida, la mayoría de los pacientes con diabetes, ERC y FG ≥ 30 ml/min se puede beneficiar del tratamiento con metformina y un SGLT2i, que ha demostrado ofrecer beneficios²⁸. En caso de necesitar tratamiento adicional se utilizaría GLP-1 RA preferiblemente.

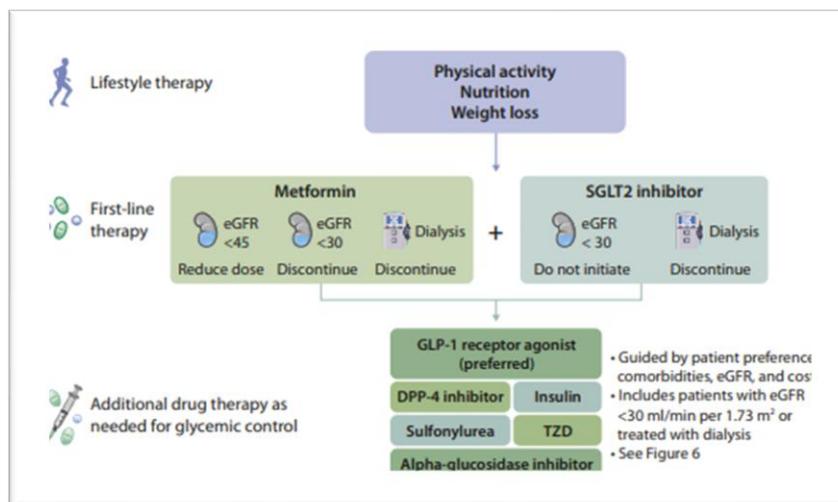


Figura 5. Algoritmo de tratamiento para pacientes con ERCA y DM tipo 2.

La metformina reduce HbA1c con un bajo riesgo de hipoglucemia, ayuda a perder peso y a prevenir los eventos cardiovasculares. Se excreta vía renal, por lo que aumenta el riesgo de acidosis láctica y resulta necesario monitorizar la FGe durante el tratamiento. Por otro lado, los iSGLT-2 producen una reducción de la PA y una pérdida de peso. A largo plazo, se observan beneficios en cuanto al FG a pesar de la disminución inicial que produce, siendo totalmente reversible y para la que no está indicada la interrupción del tratamiento. Finalmente, los GLP-1 RA reducen el número de eventos cardiovasculares especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, reduce la macroalbuminuria y enlentece la pérdida de FG²⁸.

Los pacientes con ERC presentan un perfil lipídico característico que incrementa su capacidad aterogénica a medida que empeora el FG²⁹. Presentan niveles aumentados de triglicéridos y lipoproteínas oxidadas y niveles reducidos de colesterol HDL; las cifras de LDL son similares a las de la población sin enfermedad renal. La hipercolesterolemia se asocia a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, hipertensión arterial y es capaz de deteriorar la función renal, siendo su efecto mucho más evidente cuando se superpone a hipertensión, diabetes y enfermedad glomerular. La dislipemia supone un factor importante en la evolución de la nefropatía. En la práctica clínica, se recurre a los fármacos hipolipemiantes para ralentizar dicha progresión. La mayoría de los estudios de intervención se han realizado con estatinas. No se suele ser necesario el seguimiento de los niveles de lípidos en la mayoría. El KDIGO recomienda²⁸:

-En adultos de ≥ 50 años con filtración glomerular estimada de < 60 ml / min por $1,73$ m² (FG categorías G3a-C5) pero no en tratados con diálisis o con trasplante de riñón se recomienda el tratamiento con estatinas o estatinas/ezetimiba.

-En adultos de ≥ 50 años con ERC y $FG \geq 60$ ml / min por $1,73$ m² (FG categorías G1-G2 se recomienda el tratamiento con estatina.

-En adultos de 18 a 49 años con ERC pero no tratados con diálisis crónica o trasplante de riñón, sugerimos estatinas con uno o más de los siguientes: enfermedad coronaria conocida, revascularización, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular isquémico previo, incidencia estimada a 10 años de muerte coronaria o infarto no fatal de miocardio $>10\%$.

-En adultos con ERC dependiente de diálisis, sugieren que las estatinas o la combinación de estatinas / ezetimiba no se inicie o si ya reciben este tratamiento e inician la diálisis, continúen con este.

-En pacientes adultos con trasplante de riñón, sugieren tratamiento con una estatina.

La anemia es una complicación frecuente en pacientes con ERC, especialmente en los últimos estadios. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario descartar otras causas, principalmente la ferropenia. Si una vez corregidas el paciente persiste anémico [Hemoglobina (Hb) ≤ 10 g/dl], se le remitirá a Nefrología para valorar el tratamiento con AEE-EPO (agentes estimuladores de la eritropoyesis). También se le remitirá si existe indicación de ferroterapia intravenosa o si el paciente está tratado con AEE-EPO y presenta Hb ≥ 13 o ≤ 9 g/dl para ajuste de dosis¹⁸.

6. CONCLUSIÓN

A partir de nuestro trabajo de investigación hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1. La ERC es una patología crónica que sigue evolucionando a pesar de las medidas terapéuticas implementadas.
2. La nefroesclerosis, la nefropatía diabética y las glomerulonefritis son las causas más frecuentes de ERC en nuestro entorno.
3. La edad, la proteinuria y la presencia de diabetes son predictores independientes de progresión de la enfermedad renal.
4. Se requieren actuaciones que puedan reducir la prevalencia de diabetes y la corrección de la proteinuria para retrasar la entrada en diálisis.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología. Mayo de 2014; 34 (3):273-424.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; (39): 1-246.
3. Hernando Avendaño L, Arias Rodríguez M, Aljama García P. Nefrología clínica. 4ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
4. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmaties E et al. Documento de consenso para la detección y el manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Nefrología. Noviembre de 2014; 34 (2): 243-62. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455.
5. Vargas Marcos F, Remón Rodríguez C, Sánchez Miret JI, Díaz Corte C, Buades Fuster JM, Vega Díaz N et al. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Febrero de 2015 [citado el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf
6. Bonilla León FJ. Educación sanitaria al paciente con enfermedad renal crónica avanzada: ¿existe evidencia de su utilidad? Enferm Nefrol [Internet]. Abril-junio de 2014 [citado el 20 de marzo de 2022]; 17(2): 120-131. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/enefro/v17n2/06_revision.pdf

7. Senra Varela A, Senra Varela M. La tesis doctoral de medicina, 2ª ed. Diaz de Santos; 2008.
8. Mahillo B. Registro Español de Enfermos Renales (REER): Informe 2020. Senefro.org [Internet]. Octubre 2021 [citada el 5 de abril de 2022] Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/MEMORIA_REER_2020_PRELIMINAR.pdf
9. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2021.
10. USRDS.org [Internet]. USRDS coordinating center. [citada el 5 de abril de 2022]. ESRD Incident Count (aprox 2 pantallas). Disponible en: <https://www.usrds.org/data-query-tools/esrd-incident-count/>
11. Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J et al. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. Nefrología. 2006; 26(3):330-8.
12. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. Arch Intern Med. Marzo 2001; 161(6):886-91. doi: 10.1001/archinte.161.6.886.
13. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Hypertension. Abril de 2001; 37(4):1069-74. doi: 10.1161/01.hyp.37.4.1069

14. Flores LM, Hernández Domínguez JL, Otero A, González Juanatey JR. Determinación de troponina I cardíaca en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2006; 26(1):107-12.
15. Cases Amenós A, González-Juanatey JR, Conthe Gutiérrez P, Matalí Gilarranz A, Garrido Costa C. Prevalence of chronic kidney disease in patients with or at a high risk of cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. Febrero de 2010; 63 (2):225-8. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70041-4.
16. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria *Nefrología*. 2008. 28 (3):17-21.
17. Serrano-Soto M, Albines- Fiestas ZS, Fernández- Fresnedo G, Rodrigo- Calabia E, Arias- Rodríguez M. Síndrome nefrótico en una paciente diabética. *Nefrología [Internet]*. 2015 [citado el 12 de abril de 2022]. 7 (1): 67-71. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-sindrome-nefrotico-una-paciente-diabetica-X188897001544566X>
18. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed)*. Enero-febrero de 2018; 38(1):8-12. doi: 10.1016/j.nefro.2017.09.004.
19. Reis FJ, Fernandes AM, Bitencourt AG, Neves FB, Kuwano AY, França VH et al. Prevalence of anemia and renal insufficiency in non-hospitalized patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. Septiembre de 2009; 93(3):268-74. doi: 10.1590/s0066-782x2009000900011.
20. Martínez-Villaescusa M, Aguado-García Á, López-Montes A, Martínez-Díaz M, Gonzalvo-Díaz C, Pérez-Rodríguez A et al. New approaches in the nutritional

- treatment of advanced chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. Agosto de 2021; S0211-6995(21)00152-1. doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.008.
21. Goicoechea Diezandino M. Obesidad y progresión de la Enfermedad Renal. *Nefrología al día [Internet]*. Febrero de 2022 [citado el 20 abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/210>
22. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología al día [Internet]*. Agosto de 2021 [citado el 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
23. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2021; 174(9):1270-1281. doi: 10.7326/M21-0834.
24. Villanego F, Naranjo J, Vígara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Nefrología (Engl Ed)*. Mayo-Junio de 2020; 40(3):237-252. doi: 10.1016/j.nefro.2020.01.002.
25. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol*. Noviembre-diciembre de 2012; 25(6):900-10. doi: 10.5301/jn.5000134.
26. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. Julio de 2019; 74(1):120-131. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044.

27. Morillas C, Solá E, Górriz JL, Coronel F. Manejo de la hiperglucemia en enfermedad renal crónica. NefroPlus [Internet] 2008 [citado el 15 abril de 2022]; 1(2):16-22. Disponible en: www.revistanefrologia.com/es-manejo-hiperglucemia-enfermedad-renal-cronica-articulo-X1888970008000224
28. De Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* Octubre de 2020; 98(4): 839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
29. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* Diciembre de 2018; 14(12):727-749. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9.

8. ANEXOS

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Título del estudio: "Factores de progresión de la insuficiencia renal en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA)"

Se trata de un estudio de práctica clínica en el que se recogerán datos epidemiológicos y clínicos, que se pueden relacionar con la progresión de la enfermedad renal.

El estudio es una recopilación de datos para fines únicamente de observación, no interferirá con la terapéutica general de los pacientes. El estudio se realizará de acuerdo a las normativas locales para la aprobación de este tipo de estudios observacionales.

Yo
(nombre y apellidos del paciente)

He recibido información sobre el estudio y he podido hacer preguntas sobre el mismo, por lo que juzgo que he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que repercuta en mis cuidados médicos posteriores

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiese ser recogida en el presente estudio. Según la ley 15/1999, del 13 de Diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede acceder al derecho de acceso, rectificación y cancelación, dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

Presto libremente mi conformidad a participar en el presente estudio.

Firma del participante
Fecha: __ - __ - ____

Firma del investigador
Fecha: __ - __ - ____

Anexo 1. Documento de consentimiento informado para participar en el estudio de factores de progresión de la insuficiencia renal en la consulta de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA).



Oviedo, 10 de Diciembre de 2019

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto nº 307/19, titulado: "FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CONSULTA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ERCA)". Investigadores principales, Dña. María Álvarez González, Dña. Miriam Álvarez Sánchez y Dña. Carmen Gonzalo Gutiérrez. UNIOVI. Tutor: Dr. J. Emilio Sánchez Álvarez, Sº de Nefrología, HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

De los recuerdos los problemas del acceso a la Historia Clínica en este tipo de estudio, en particular cuando no se dispone de un consentimiento informado mediante el cual el paciente acepta que sus datos sean utilizados para investigación. Mientras no esté solucionado este aspecto por parte del Hospital-UNIOVI, si el estudiante no dispone de este permiso, el acceso a la historia clínica deberá ser realizado por personal asistencial.

Fdo: Mauricio Tejada Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



Anexo 2. Autorización del comité de ética de investigación.