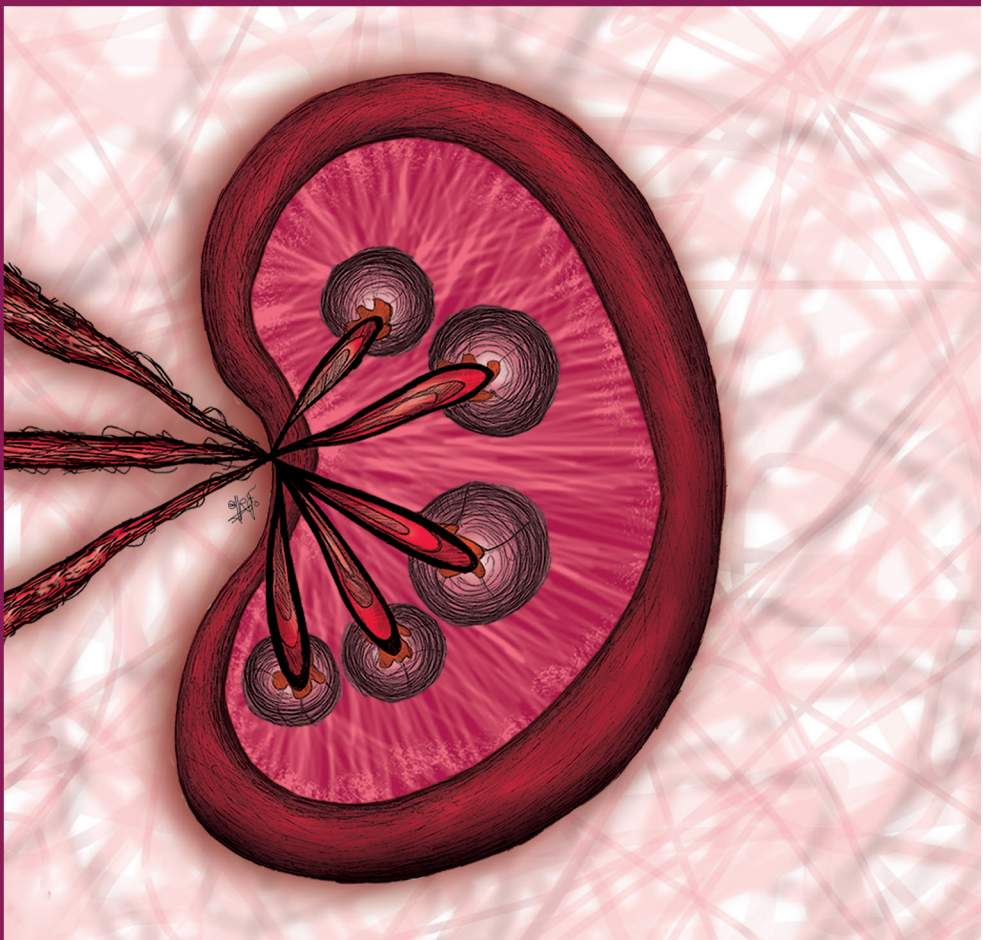


Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica



FMR[®]
**Fundación Mexicana
del Riñón A.C.**

Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica

Versión inicial preparada por:

Coordinador

Dr. Gregorio Tomás Obrador Vera, M.P.H.
*Director y Profesor Titular de Nefrología, Escuela de Medicina
de la Universidad Panamericana (México, D.F.)
Adjunct Assistant Professor of Medicine,
Tufts University School of Medicine,
Boston, MA (EEUU)
Presidente del Patronato y del Consejo Directivo,
Fundación Mexicana del Riñón
(México, D.F.)*

Colaboradores

Dra. María Teresa Bourlón de los Ríos
Dr. Miguel Ángel Gómez Sámano
Dra. Almudena Laris González
Dra. Daniela Contreras Estrada
*Escuela de Medicina, Universidad Panamericana
(México, D.F.)*

Título original: Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la
Prevención, Diagnóstico y tratamiento de los Estadios 1-5
de la Enfermedad Renal Crónica.

I.ª edición: Abril 2012

© Fundación Mexicana del Riñón, A. C.
Bvd. Manuel Ávila Camacho 120 A
Col. E.I Parque C. 53398 Naucalpan de Juárez, Edo. de México

© 2012 Fundación Mexicana del Riñón, A. C. Todos los Derechos reservados

ISBN: 978-607-95852-1-1

Impreso por Programas Educativos, S.A. de C.V.
Calz. Chabacano 65A Col. Asturias C.P. 06850 México, D. F.

Todos los derechos reservados. Bajo las sanciones establecidas en las leyes queda rigurosamente prohibida, sin autorización escrita de los titulares de Copyright, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

Revisión inicial realizada por:

Dr. Ricardo Correa-Rotter

*Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
(México, D.F.)
Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología
e Hipertensión (SLANH)*

Revisores de la SLANH:

Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu

*Jefa del Servicio de Nefrología
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Presidenta del Colegio de Nefrólogos de México, A.C.
México*

Dr. Ezequiel Bellorín-Font

*Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Universitario de Caracas
Venezuela*

Dr. Rafael Burgos Calderón

*Director de la Sección de Nefrología
Departamento de Medicina
Escuela de Medicina
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
Puerto Rico*

Dr. Raúl Carlini B., FACP

*Coordinador Nacional del Programa de Salud Renal
Ministerio del Poder Popular para la Salud
Venezuela*

Dr. Manuel Cerdas Calderón
Jefe de Clínica del Servicio de Nefrología
Hospital México de San José
Coordinador Nacional del Programa de Posgrado en Nefrología
Caja Costarricense Seguro Social, Universidad de Costa Rica
Catedrático de la Universidad de Ciencias Médicas
Presidente de la Asociación Costarricense de Nefrología
Costa Rica

Dra. Zulma Cruz de Trujillo
Medico Nefrólogo del Hospital Nacional Rosales
Presidente de la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador
El Salvador

Dr. Alfonso M. Cueto-Manzano, MSc, PhD
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
Presidente del Colegio Jalisciense de Nefrología
Secretario de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
México

Dr. Juan Fernández-Ceán
Nefrólogo clínico
Director del Centro de Hemodiálisis SARI
Director del Centro de Diálisis Peritoneal Uruguayana,
Hospital Italiano de Montevideo
Uruguay

Dr. Guillermo García-García, FACP, FASN
Jefe del Servicio de Nefrología y Coordinador del Posgrado en Nefrología
del Hospital Civil de Guadalajara
Profesor de Nefrología Clínica del Centro Universitario de Ciencias
de la Salud de la Universidad de Guadalajara
México

Dr. Abdías Hurtado Aréstegui

*Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima
Profesor Principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú*

Dr. Marcelo Orías, PhD

*Jefe del Servicio de Nefrología del Sanatorio Allende de Córdoba
Director del Laboratorio de Genética de HTA, Instituto de Investigación Médica
M y M Ferreyra-INIMEC-CONICET
Argentina*

Dra. Jacqueline L. Pefaur Penna

*Jefa del Departamento de Nefrología del Complejo Barros Luco Trudeau
Jefa de la Unidad de Trasplantes CBLT y Clínica Santa María
de Santiago de Chile
Profesora Asociada de Nefrología de la Universidad de Chile
Presidenta de la Sociedad Chilena de Nefrología
Chile*

Dr. Roberto Pecoits-Filho, PhD, FASN

*Profesor de la Escuela de Medicina
Director del Posgrado en Ciencias de la Salud
Pontificia Universidade Católica do Paraná
Brasil*

Dr. Jorge Eduardo Rico F.

*Médico Internista-Nefrólogo, Fresenius Medical Care,
Programa FMEEXPRESS de Medellín
Nefrólogo, Clínica de las Vegas
Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Nefrología
e Hipertensión Arterial
Colombia*

Dr. Ezequiel Bellorin-Font (Venezuela)

*Coordinador de la Sociedad Latinoamericana
de Nefrología e Hipertensión
Comité de Hueso y Metabolismo Mineral*

Dr. Vicente Sánchez Polo

*Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco del Seguro Social
Guatemala*

Prof. Agdo. Dra. Emma Schwedt

*Programa Nacional de Salud Renal
Programa Preventivo del Fondo Nacional de Recursos
Uruguay*

**Comité de Hueso y Metabolismo
Mineral de la SLANH**

Dr. Pablo Ambrosoni (Uruguay)

Dr. Raul G. Carlini (Venezuela)

Dr. Aluizio B. Carvalho (Brasil)

Dr. Ricardo Correa-Rotter (México)

Dr. Alfonso Cueto-Manzano (México)

Dr. Aquiles Jara (Chile)

Dra. Vanda Jorgerti (Brasil)

Dr. Armando Negri (Argentina)

Dra. Inés Olaizola (Uruguay)

Dr. Fabian Ortiz Hebner (Ecuador)

Dr. Isidro Salusky (EUA)

Dr. Eduardo Slatopolsky (EUA)

Dr. José R. Weisinger (EUA)

Revisores externos:

Anónimo

- Dr. Jesús Armando Aguilar (México)
- Dr. Pablo Amair (Venezuela)
- Dr. Leopoldo Ardiles (Chile)
- Dr. Juan Pablo Baas (México)
- Dra. Elsa del Carmen Berrios (Perú)
- Dr. Tommaso Bochicchio (México)
- Dr. Jordi Bover (España)
- Dra. Rachel Bregman (Brasil)
- Dra. María Nieves Campistrús (Uruguay)
- Dr. Rolando Claure (Bolivia)
- Dr. Edgar Dehesa (México)
- Dr. Santos Depine (Argentina)
- Dr. Juan José Di Bernardo (Argentina)
- Dra. Paula Di Rienzo (Argentina)
- Dra. Odette del Carmen Díaz (México)
- Dra. Nelly Freire (Ecuador)
- Dr. Felipe Inserra (Argentina)
- Dr. Alberto Locatelli (Argentina)
- Dr. Jorge Luna (Guatemala)
- Dr. Jesús Montenegro (España)
- Dr. Óscar Noboa (Uruguay)
- Dr. Miguel Riella (Brasil)
- Dr. Manuel Rocha (Honduras)
- Dr. Rafael Selgas (España)
- Dr. Eduardo Slatopolsky (Estados Unidos)
- Dra. Laura Solá (Uruguay)
- Dra. María Regina Sosa (Guatemala)
- Dr. Juan Tamayo (México)
- Dr. José Torregrosa (España)
- Dr. Ramón Vanegas (Nicaragua)

Índice

15	Introducción
19	Métodos
23	Abreviaturas
27	I. Tamizaje de la ERC
43	II. Diagnóstico y evaluación inicial de la ERC
57	III. Tratamiento de la ERC
199	IV. Referencias

Agradecimientos

La Fundación Mexicana del Riñón (FMR) agradece a Amgen México el apoyo financiero sin restricciones que permitió cubrir los gastos del desarrollo de las guías. También a: Mtra. Nadia Olvera Rivas, Lic. Nutr. Verónica Gutiérrez García, Lic. Enf. Silvana Espinoza Manjarrez y Lic. Leopoldo Garvey Ramírez, de la Fundación Mexicana del Riñón, por su invaluable apoyo.

Exención de Responsabilidad

El presente documento de guías de práctica clínica está basado en la información disponible hasta diciembre de 2011. Las guías están diseñadas para ser una fuente de información y una ayuda en la toma de decisiones clínicas. No buscan definir el estándar de atención de los pacientes, por lo que no deben ser consideradas como la única forma de manejo. Variaciones en la práctica clínica ocurren invariablemente cuando el profesional de la salud toma en consideración las necesidades de los pacientes individuales, los recursos disponibles y las limitaciones específicas de una institución o tipo de práctica. Por tanto, cada profesional de la salud que haga uso de estas guías es responsable de evaluar la conveniencia de aplicarlas en situaciones clínicas concretas.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y la región latinoamericana no es una excepción. Dada la alta prevalencia de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, que son las causas más frecuentes de la ERC, así como el envejecimiento de la población, es de esperar que la ERC, en todas sus fases, aumente considerablemente en las próximas décadas, con el consecuente impacto en la morbi-mortalidad y el costo para los sistemas de salud.

Debido a la magnitud del problema de la ERC a nivel mundial, varias organizaciones de salud han recomendado desarrollar programas de tamizaje para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Asimismo, varias organizaciones nefrológicas han desarrollado Guías de Práctica Clínica (GPC) para el manejo óptimo de la ERC, con base en un riguroso proceso de revisión sistemática de la evidencia disponible. Se ha demostrado que las GPC ayudan a mejorar la calidad de la atención y los resultados al reducir la variabilidad injustificada en el manejo clínico y al mejorar las deficiencias en los servicios de salud.

Las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica (GLPC-ERC 1-5) constituyen un esfuerzo de la Fundación Mexicana del Riñón (FMR) y de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) por adaptar a la población latinoamericana las guías internacionales ya existentes, como las KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) y las KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). En algunos casos, también se revisaron GPC desarrolladas en otros países.

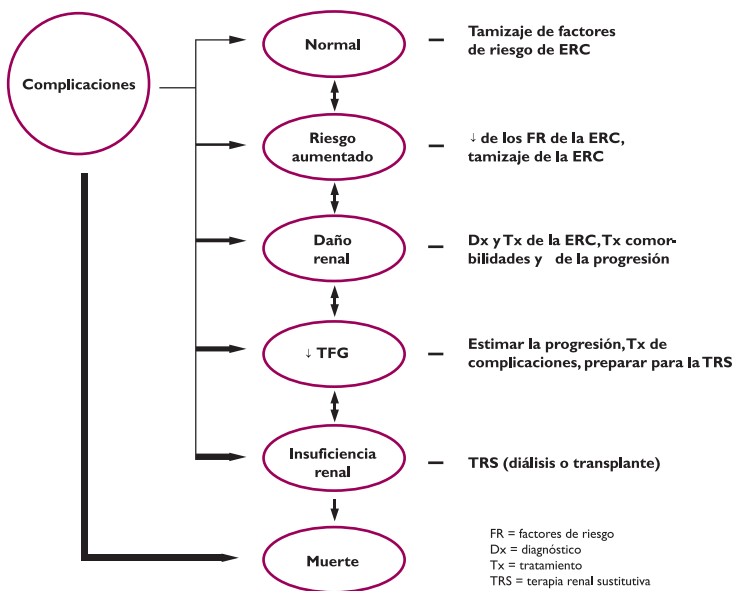
Con base en el modelo conceptual del curso de la ERC y las estrategias preventivas y terapéuticas (ver Figura 1), las GLPC-ERC 1-5 se han enfocado al manejo óptimo de la ERC en adultos y constan de tres secciones: a) tamizaje de la ERC; b) diagnóstico y evaluación inicial de la ERC; c) tratamiento de los estadios 1-5 de la ERC (en esta primera edición se excluyó el tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante).

El formato de las guías es similar al de las KDIGO y KDOQI. La sección de “comentarios” contiene información útil para la práctica clínica y sigue un formato de viñetas. Específicamente, se ha evitado una discusión extensiva pues ya está disponible en las guías existentes.

Las GLPC-ERC 1-5 van dirigidas a nefrólogos, otros especialistas, médicos de atención primaria, residentes, estudiantes de medicina, enfermeras y cualquier otro personal de salud que trate pacientes con ERC. Es importante remarcar que las GPC son solamente directrices de manejo, y por tanto, no sustituyen el juicio clínico en casos individuales.

Esperamos que las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la ERC sean de utilidad para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con ERC en la región latinoamericana.

Figura 1. Modelo conceptual del curso de la ERC y estrategias preventivas y terapéuticas



Adaptado de [1-3]

Métodos

Las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica (GLPC-ERC 1-5) están basadas en las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) y KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Para algunos temas también se revisaron guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas en otros países.

Las GLPC-ERC 1-5 cubren el manejo de la ERC en adultos y constan de tres secciones: a) tamizaje de la ERC; b) diagnóstico y evaluación inicial de la ERC; c) tratamiento de los estadios 1-5 de la ERC (se excluyó el tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante).

Con el apoyo de la Fundación Mexicana del Riñón (FMR) y el de cuatro co-autores, el Dr. Gregorio Tomás Obrador preparó la primera versión de las guías. El Dr. Ricardo Correa-Rotter, Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), revisó dicho documento. Posteriormente, fue enviado a un Grupo de Trabajo constituido por 18 nefrólogos miembros de la SLANH y de sociedades nefrológicas de 12 países latinoamericanos (ver lista de co-autores). Se pidió a cada revisor del Grupo de Trabajo que leyera detenidamente su sección, y que, con base en su experiencia y la evidencia más reciente, adaptara las guías y/o los comentarios a la región latinoamericana. Las sugerencias hechas por los revisores fueron incorporadas a la primera versión de las guías. Dicho documento fue revisado nuevamente y discutido por los miembros del Grupo de Trabajo en una reunión de un día y medio, la cual se llevó a cabo en Costa Rica el 18 y 19 de marzo de 2011. El Dr. Obrador realizó una actualización

de las guías con base en las sugerencias hechas por los revisores, lo cual fue seguido de numerosas comunicaciones por correo electrónico. La última versión de las guías fue enviada a 60 revisores externos. Después de un análisis exhaustivo de los 288 comentarios enviados por 31 revisores, la versión final fue modificada y enviada para su publicación.

Se planea la actualización de las GLPC-ERC 1-5, conforme se publique nueva evidencia y/o nuevas guías, especialmente las KDIGO.

Los niveles de evidencia que se asignaron a las GLPC-ERC 1-5 siguen la misma nomenclatura de las guías KDIGO. (4-6)

Nomenclatura y descripción del grado de las recomendaciones

Grado	Implicaciones		
	Pacientes	Médicos	Políticas de salud
1 Se recomienda (“should”)	La mayoría seguiría la recomendación y una proporción pequeña no.	A la mayoría de los pacientes se les ofrecería lo recomendado.	La recomendación puede ser adoptada como una política en la mayoría de los casos.
2 Se sugiere (“suggest”)	La mayoría seguiría la recomendación, pero muchos no.	Opciones diferentes serían ofrecidas a pacientes individuales. Cada paciente requiere ayuda para definir una decisión de manejo que sea consistente con sus valores y preferencias.	La recomendación probablemente requiera discusión entre las partes involucradas antes de que se pueda adoptar como una política.

Nomenclatura y descripción del grado final de los niveles de evidencia

A (Evidencia de calidad alta)	Hay certeza de que el efecto real está cercano al efecto estimado.
B (Evidencia de calidad moderada)	Es probable que el efecto real esté cercano al efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
C (Evidencia de calidad baja)	El efecto real puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
D (Evidencia de calidad muy baja)	La estimación del efecto es muy incierta, y con frecuencia podría estar lejana del efecto real.

Abreviaturas

Acl.	Cr Cl Aclaramiento de creatinina
ADA	Asociación Americana de Diabetes
AEE	Agentes estimuladores de la eritropoyesis
AINES	Antinflamatorios no esteroideos
Alb/Cr	Tasa (o cociente) albúmina/creatinina
AMG	Automonitorización de la glicemia
ApoA-I	Apolipoproteína A-I
ARA	Antagonista (o bloqueante) de los receptores de la angiotensina
ARVD	Activadores del receptor de vitamina D
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
Ca+	Calcio
CEPT	Proteína que transfiere ésteres de colesterol
CEV	Cambios en el estilo de vida
CG	Cockroft-Gault
CHr	Contenido de hemoglobina en reticulocitos
CMHC	Concentración media de hemoglobina corpuscular
CPK	Creatincinasa
Cr	Creatinina
CrS	Creatinina sérica
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DM	Diabetes mellitus
Dx	Diagnóstico
EBCT	Tomografía de emisión de electrones
ECV	Enfermedad cardiovascular
EGO	Examen general de orina
Epo	Eritropoyetina
ERC	Enfermedad renal crónica
FG	Filtración glomerular

FR	Factores de riesgo
FRA	Falla renal aguda
GPC	Guías de práctica clínica
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HCO ₃	Bicarbonato
HD	Hemodiálisis
HDL	High density lipoproteins, lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial sistémica
Hx	Historia
IAM	Infarto agudo de miocardio
IDMS	Isotopic Dilution Method Spectrometry
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IPR	Índice de producción de reticulocitos
IR	Índice de reticulocitos
ISRNM	International Society of Renal Nutrition & Metabolism
IRC	Insuficiencia renal crónica
JNC	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LCAT	Lecitin-colesterol aciltransferasa
LDL	Low density lipoproteins, lipoproteínas de baja densidad
LES	Lupus eritematoso sistémico
LRA	Lesión renal aguda

m	Mes/meses
MAP	Médico de atención primaria
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study, Estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal
NKF	National Kidney Foundation (Fundación Americana del Riñón)
P+	Fósforo
PI	Peso ideal
PO ₄	Fósforo
Prot/Cr	Proteína/creatinina
PTH	Hormona paratiroidea / paratohormona
PTHi	Hormona paratiroidea / paratohormona intacta
s.c.	Superficie corporal
SC	Subcutáneo
Sem	Semana
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SOH	Pérdida oculta de sangre en heces
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
Prot	Proteína
TAC	Tomografía axial computada
TFG	Tasa (velocidad o índice) de filtración glomerular
TeFG	Tasa (velocidad o índice) estimada(o) de filtración glomerular
TRS	Terapia renal sustitutiva
TMO-ERC	Trastornos de los metabolismos minerales y óseos asociados a la ERC
TMV	Recambio, mineralización y volumen, por sus siglas en inglés: Turnover, Mineralization, Bone Volume
TG	Triglicéridos
TSAT (%)	Porcentaje de saturación de transferrina

Tx	Tratamiento
UI	Unidades Internacionales
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VCM	Volumen corpuscular medio
25(OH)D	25 hidroxivitamina D

I. Tamizaje de la ERC

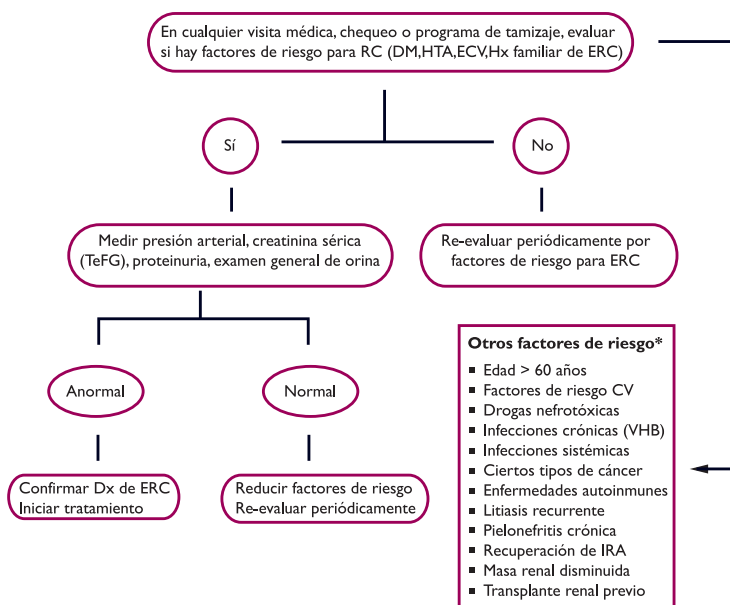
- 1.1** Se recomienda hacer tamizaje* en individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), particularmente aquellos que tienen diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), historia familiar de ERC y/o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C (VHC). (1C)
- 1.2** Se sugiere hacer tamizaje en individuos con otros factores de riesgo (Fig. 1 y Tabla 1), incluyendo los propios de la epidemiología local. (2C)
- 1.3** Se recomienda que el tamizaje de la ERC incluya las siguientes pruebas:
 - 1.3.1** Medición de la presión arterial. (1A)
 - 1.3.2** Medición de la creatinina sérica (CrS), preferentemente de forma estandarizada, para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) con alguna fórmula apropiada para el método de medición de CrS [CKD-EPI, MDRD-IDMS, MDRD de 4 variables o Cockcroft-Gault (CG)]. (1A)
 - 1.3.3** Evaluación de proteinuria (Fig. 2). (1A)
 - 1.3.4** Examen general de orina (EGO) en algunos casos.** (1C)
- 1.4** Se sugiere confirmar el diagnóstico de ERC con base en criterios diagnósticos universalmente aceptados (ver guía 2.1). (Sin grado)

* En algunos países se usa el término cribado o pesquisa en vez del de tamizaje.

** Ver comentario a la guía 1.3.4.

- I.5** Si el tamizaje de la ERC es negativo, se deben tratar los factores de riesgo encontrados (IA) y se sugiere hacer re-evaluación periódica anual o con menor frecuencia dependiendo del factor de riesgo. (Sin grado)
- I.6** Se sugiere implementar programas de tamizaje y vigilancia de la ERC a nivel nacional y local. (Sin grado)

Figura I. Tamizaje de la ERC



DM = diabetes mellitus. HTA = hipertensión arterial. ECV = enfermedad cardiovascular. Hx = historia. CV = cardiovascular. VHB = virus de la hepatitis B. IRA = insuficiencia renal aguda.

* Ver Tabla I sobre factores de riesgo para ERC.

Adaptado de (1).

Comentario:

Guías 1.1 y 1.2

- No se recomienda hacer tamizaje de la ERC en la población general, porque no se ha demostrado que sea costo-efectivo. Se recomienda hacer tamizaje sólo en individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar ERC (Tabla 1). (7-17)

Tabla 1. Factores de riesgo para ERC

<i>Factores clínicos</i>	<i>Factores socio-demográficos</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus* • Hipertensión arterial* • Enfermedad cardiovascular* • Historia familiar de ERC* • Infecciones sistémicas <ul style="list-style-type: none"> - VIH*, VHC*, VHB, tuberculosis y malaria • Obesidad • Tabaquismo • Edad > 60 años (variable) • Enfermedades autoinmunes • Infecciones del tracto urinario • Litiasis renal • Obstrucción urinaria baja • Neoplasias (diagnóstico, inicio, cambio de quimioterapia y recuperados de cáncer en riesgo de ERC) • Fase de recuperación de IRA • Disminución de la masa renal • Exposición a fármacos nefrotóxicos • Bajo peso al nacer 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (> 60 años) • Exposición a ciertos químicos y condiciones ambientales (plomo, mercurio) • Nivel bajo de ingresos • Bajo nivel educativo

ERC = enfermedad renal crónica. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. VHC = virus de la hepatitis C. IRA = insuficiencia renal aguda.

* Grupos de alto riesgo en los que está indicado el tamizaje en individuos mayores de 18 años. Adaptado de (1, 18).

- Cada país y/o diferentes regiones dentro de un mismo país deben definir cuáles son los factores de riesgo para ERC más frecuentes. En algunos países de Latinoamérica, como las zonas costeras de El Salvador y Nicaragua, hay una alta prevalencia de ERC en trabajadores agrícolas. (19-22)
- Un protocolo de atención de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), dirigido a médicos de atención primaria (MAP), recomienda hacer tamizaje en individuos mayores de 55 años y los que tengan DM, HTA, historia familiar de ERC, alto riesgo cardiovascular, enfermedad renal previa o enfermedades autoinmunes. (23)

Guía 1.3.1

- La PA se debe medir usando una técnica correcta (Tabla 2). (24)
- Se recomienda clasificar la PA con base en los criterios de la JNC 7 (Tabla 3). (25)

Guía 1.3.2

- La creatinina sérica (CrS) por sí sola no indica el nivel de función renal. Es por ello que se recomienda la utilización de fórmulas que estimen la TFG o el aclaramiento de Cr (Acl. Cr) a partir de la CrS, siempre y cuando esta última esté estable. (26, 27)
- Las fórmulas más utilizadas son la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y la Cockcroft-Gault (CG). (28, 29)
 - » MDRD (estima la TFG y la ajusta a 1.73 m^2 de superficie corporal):

Tabla 2. Técnica de medición de la presión arterial

<i>Parámetro</i>	<i>Recomendación</i>
Postura	<ul style="list-style-type: none"> • Sentado, tranquilo durante 5 minutos, espalda apoyada y brazo relajado a nivel del corazón sin empuñar la mano. • Ortostatismo: en > 65 años, en pacientes con DM y en los que reciben tratamiento antihipertensivo.
Circunstancias	<ul style="list-style-type: none"> • Lugar templado y tranquilo. • No haber tomado cafeína una hora antes. • No haber fumado 30 minutos antes.
Equipo	<ul style="list-style-type: none"> • Brazaletes con circunferencia de 2/3 de la longitud del brazo.
Técnica	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de HTA con 3 mediciones con una semana de separación. • Medir dos veces la PA en cada visita, esperando tener una variación menor de 5 mm Hg entre las tomas. • Tomar la PA en ambos brazos y usar como parámetro la del brazo con la PA más elevada. • En menores de 30 años tomar la PA en una pierna. • Inflar el brazalete 20 mm Hg por arriba de la PA sistólica estimada por la desaparición del pulso radial. Desinflar el brazalete 3 mmHg por segundo. Registrar la fase 5 de Korotkoff (desaparición de los ruidos) como la PA diastólica. • Se debe anotar la PA, la posición, el brazo y el tamaño de brazalete con el que se tomó.

Adaptado de (24).

Tabla 3. Clasificación de la presión arterial

<i>Clasificación de la PA</i>	<i>PA sistólica (mmHg)</i>	<i>PA diastólica (mmHg)</i>
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
HTA estadio I	140-159	90-99
HTA estadio II	≥ 160	≥ 100

Adaptado de (25).

- *Estimado de la TFG por MDRD de 4 variables*
 $= 186 \times \text{CrS}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.21$ (si raza negra)
 $\times 0.742$ (si mujer).
- *Estimado de la TFG por MDRD de 6 variables*
 $= 161.5 \times \text{CrS}^{-0.999} \times \text{edad}^{-0.176} \times \text{nitrógeno urei-}$
 $\text{co}^{-0.17} \times \text{albúmina sérica}^{0.3189} \times 1.18$ (si raza ne-
 gra) $\times 0.762$ (si mujer).
- » CG (estima el Acl. Cr, pero sin ajustarlo a la super-
 ficie corporal):
 - *Estimado del Acl. Cr* = (140-edad) \times peso ideal en
 kg / (72 \times CrS en mg/dL); multiplicar el resulta-
 do por 0.85 si es mujer.
- Fórmula del peso ideal (PI), calculador: <http://www.medcalc.com/body.html>.
- PI (hombres) = $51.65 + (1.85 \times (\text{talla en cm}/2.54) - 60)$.
- PI (mujeres) = $48.67 + (1.65 \times (\text{talla en cm}/2.54) - 60)$.
- Los calculadores para las fórmulas MDRD y CG están disponibles en:
 - » www.kdoqi.org
 - » <http://mdrd.com>
 - » Skyscape's Archimedes Medical Calculator (Archimedes™), disponible en <http://www.skyscape.com>.
 - » MedCalc, <http://media.ch/medcalc>. ©Dr. Mathias Tschopp, vers. en español del Dr. Eduardo Rodríguez.
 - » Epocrates Medtools, <http://www.epocrates.com>.
 - » MedMath Versión 2.10 ©2004 por Philip Cheng, M.D. pcheng@post.harvard.edu.

- También puede ser de utilidad el uso de tablas para la estimación de la TFG a partir de la CrS. (30)
- Se recomienda que los laboratorios de análisis clínicos reporten, además de la CrS, la TFG estimada con las fórmulas. Los valores superiores a 60 mL/min/1.73 m² s.c. deben ser informados como > 60 mL/min/1.73 m² s.c.; los inferiores a este valor deben expresarse con el valor numérico estimado a partir de la fórmula. (31-33) Dado que esta forma de reporte de los laboratorios puede incrementar la referencia de pacientes con posible ERC al nefrólogo, es importante combinarla con un programa de educación de los profesionales de la salud y con un seguimiento preciso de los criterios de referencia al especialista.
- También se recomienda que los laboratorios midan la CrS con un método que cumpla con el estándar internacional de trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, isotope dilution mass spectrometry). En tal caso, se debe usar la fórmula MDRD-4 IDMS para estimar la TFG. (34-36)

Fórmulas MDRD de 4 variables para estimar el filtrado glomerular

MDRD-4 (usar si la CrS se mide en laboratorios sin trazabilidad al método IDMS)

$$\text{FG estimado} = 186 \times (\text{CrS -en mg/dL-})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$$

MDRD-4 IDMS (usar si la CrS se mide en laboratorios con trazabilidad al método IDMS)

$$\text{FG estimado} = 175 \times (\text{CrS -en mg/dL-})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$$

- Limitaciones de la fórmula del MDRD para estimar la TFG:
 - » Es poco precisa a niveles altos de FG (> 60 mL/min/1.73 m²).
 - » No se ha validado en sujetos mayores de 70 años, mujeres embarazadas y en pacientes con cirrosis o trasplante renal.
 - » No se ha validado en algunos grupos étnicos (p. ej., población latinoamericana).
 - » La falta de calibración de la medición de la CrS resulta en un aumento promedio del 23% del valor de la CrS, lo que reduce la precisión de la fórmula.
- Limitaciones de la fórmula de CG para estimar el aclaramiento de Cr:
 - » Sobreestima la TFG puesto que calcula el aclaramiento de Cr.
 - » No se ha validado en población latinoamericana.
- Una nueva fórmula, la CKD-EPI, es más precisa para estimar la TFG en sujetos con niveles de CrS en el rango normal, lo cual es especialmente relevante para el tamizaje de la ERC. (37-40) Comparada con la fórmula MDRD, la CKD-EPI subestima menos la TFG, especialmente si ésta es mayor a 60 ml/min/1.73 m², lo que permite clasificar mejor a los pacientes con ERC. De esta forma también se reduce el riesgo de sobrediagnosticar la ERC en un número considerable de individuos, especialmente mujeres, evitando así que sean tratados o referidos de forma inadecuada. Sin embargo, la fórmula CKD-EPI requiere que la Cr sea medida con métodos

trazables a IDMS y no se ha validado en Latinoamérica. En www.kidney.org está disponible un calculador de la TFG con la fórmula CKD-EPI.

- De lo dicho en los puntos anteriores, se deduce que lo óptimo es medir CrS con el estándar internacional de referencia IDMS y usar la fórmula más apropiada para estimar la TFG dependiendo del método que se haya usado para medir la CrS. Las fórmulas en orden de preferencia son: la CKD-EPI, MDRD-IDMS, MDRD de 4 variables y CG. Las dos primeras requieren que la CrS se mida usando métodos con trazabilidad respecto a IDMS.
- El nivel sérico de cistatina C es otro método de medir función renal. Esta sustancia es producida en todas las células nucleadas del organismo y eliminada por el riñón, donde se filtra y no se reabsorbe, pero se secreta en los túbulos, lo que impide medir su aclaramiento. Aunque inicialmente se consideró que no era el caso, el nivel sérico de cistatina C no solamente depende de la TFG sino que también está influido por factores extrarrenales, como la edad, el peso, la talla, la masa muscular magra y probablemente la dieta. Sin embargo, el nivel sérico de cistatina C es un indicador más sensible de reducciones leves de la TFG que la CrS; además, puede tener valor pronóstico para la ECV. Se han desarrollado varias fórmulas para estimar la TFG a partir del nivel sérico de cistatina C, y algunas de ellas también incluyen a la CrS, lo que parece aumentar la precisión de la estimación. Desafortunadamente no se ha estandarizado la medición del nivel sérico de cistatina C y la prueba no está disponible en muchos laboratorios. Queda aún por ver el costo-efectividad de la medición del nivel sérico de cistatina C antes de que pueda ser usada rutinariamente en la práctica clínica. (41)

- Debido al costo y las dificultades para su realización, no es necesario hacer recolección de orina de 24 horas para medir el aclaramiento de Cr, excepto en las siguientes situaciones: (1)
 - » Extremos de edad y tamaño corporal.
 - » Desnutrición severa u obesidad.
 - » Enfermedades del músculo esquelético.
 - » Paraplejía o cuadriplejía.
 - » Dieta vegetariana o uso de suplementos de creatinina.
 - » Disminución de la masa muscular (p. ej., por amputación, desnutrición o pérdida de la masa muscular).
 - » Necesidad de empezar diálisis (en algunos casos).
 - » Valoración del estado nutricional y la respuesta a las dietas.
 - » Mujeres embarazadas.
 - » Antes del uso de medicamentos con toxicidad significativa que se excreten por el riñón.
 - » Función renal rápidamente cambiante.

- El error más frecuente en la determinación del aclaramiento de Cr es la colección incompleta de orina de 24 horas. Para saber si la colección fue adecuada, la cantidad esperada de creatinina en orina de 24 horas es: (1)
 - » 20-25 mg/kg de peso en hombres < de 60 años de edad.
 - » 15-20 mg/kg de peso en mujeres.

Si la cantidad de creatinina en la orina de 24 horas es considerablemente inferior a la estimada con estas fórmulas, la recolección de orina probablemente fue incompleta.

Otras fórmulas incluyen: $28.2 - (0.172 \times \text{edad}) = \text{mg/kg de creatinina en 24 horas en hombres}$ y $21.9 - (0.115 \times \text{edad}) = \text{mg/kg de creatinina en 24 horas en mujeres}$.

Guía I.3.3

- La excreción diaria normal de proteína en la orina es aproximadamente 50 mg diarios y está compuesta de proteínas de bajo peso molecular (las que se filtraron y las derivadas del tracto urinario) y una pequeña cantidad de albúmina (alrededor de 10 mg/día). (1)
- Para fines de tamizaje, se recomienda medir albuminuria (no proteinuria total). (1, 16, 18, 42)
- Específicamente, en individuos con un riesgo alto de desarrollar ERC (p. ej., diabéticos o hipertensos), se recomienda medir albuminuria (Fig. 2), por las siguientes razones: a) la detección de pequeñas cantidades de albuminuria (30-300 mg/día) es la manifestación más temprana de nefropatía diabética e hipertensiva, así como de otras glomerulopatías; b) la albuminuria frecuentemente acompaña a otras enfermedades renales (p. ej., nefritis túbulo-intersticiales y enfermedad renal poliquística); y c) la albuminuria es un indicador de riesgo cardiovascular en pacientes con o sin DM y/o HTA. (1, 16, 18, 42) Por otra parte, la determinación de albuminuria es más específica, más sensible y más fácil de estandarizar que la de proteínas totales. (43, 44)
- Hay varias técnicas para medir albuminuria o proteinuria: (1, 42)
 - » Tira reactiva del examen general de orina (EGO) y tira reactiva para detectar cantidades pequeñas de albuminuria (30-300 mg/día).

- » Tasa (o cociente) albúmina/creatinina (Alb/Cr) o proteína/creatinina (Prot/Cr).
 - » Recolección de orina de 24 horas para albuminuria o proteinuria.
- La tira reactiva del EGO detecta predominantemente albúmina en cantidades mayores a 300-500 mg/día. Para detectar cantidades pequeñas pero anormales de albuminuria (30-300 mg/día) es necesario usar tiras reactivas más sensibles o medir la tasa Alb/Cr. La recolección de orina de 24 horas para medir albuminuria o proteinuria es complicada y costosa, por lo que no se recomienda para fines de tamizaje. Otra prueba, la del ácido sulfosalicílico, detecta de forma semicuantitativa tanto albúmina como otros tipos de proteína (proteinuria total) y no es de utilidad con fines de tamizaje. (1, 42)
 - **De todas las técnicas disponibles, la de elección para detectar albuminuria entre 30-300 mg/día es la tasa o cociente Alb/Cr, preferentemente tomada en la primera orina de la mañana, aunque puede ser en una muestra obtenida al azar. Es de elección porque corrige por la variabilidad debida al grado de hidratación, uso de diuréticos, diuresis osmótica y defectos de concentración. (1, 16, 18, 42)**
 - Con el fin de reducir costos, sería razonable empezar el tamizaje con una tira reactiva que sea sensible a cantidades pequeñas de albuminuria (30-300 mg/día), y en caso de ser positiva, continuar con la medición cuantitativa mediante la tasa Alb/Cr (ver Fig. 2). (1, 16, 45)
 - Si por razones de costo, simplicidad o rapidez, la única opción posible es la tira reactiva del EGO, sería una prueba aceptable para la evaluación de albuminuria con fines de tamizaje pues tiene un alto valor predictivo negativo en la población general. (46, 47) Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo detecta niveles de albu-

minuria mayores a 300-500 mg/día (es decir, no detecta microalbuminuria) y tiene una tasa de falsos positivos del 29%. (1, 16, 18, 42, 48, 49) Con el objeto de reducir el efecto del grado de dilución o concentración de la orina en la evaluación de la albuminuria en el EGO, algunos autores han propuesto usar un calculador (<http://www.metrohealthresearch.org/renal>) que permita predecir con más precisión la proteinuria patológica. (50) Por otro lado, un estudio reciente reportó que un resultado menor a 1+ o trazas para proteinuria en el EGO tiene un valor predictivo negativo alto, por lo que el riesgo de no identificar pacientes con albuminuria > 300 mg/día es mínimo. Sin embargo, una tasa alta de falsos positivos hace necesario confirmar los resultados positivos con otros estudios de laboratorio. (46)

- Los valores normales y anormales de albuminuria se muestran en la Tabla 4.
- Es importante notar que al nivel de albuminuria entre 30-300 mg/día (o mg/g si se usa la tasa Alb/Cr) antes se le denominaba microalbuminuria, y si era mayor de 300 mg/día se le llamaba macroalbuminuria, albuminuria franca o albuminuria clínica. Actualmente se recomienda no usar estos términos para evitar confusión y sustituirlos por el de albuminuria indicando el rango de excreción de la misma (30-300 o > 300 mg/día, o mg/g si se usa la tasa Alb/Cr). (51)
- Al interpretar los resultados de albuminuria es importante descartar posibles causas de falsos positivos y falsos negativos: (1)
 - » Falsos positivos:
 - Deshidratación, hematuria, ejercicio intenso 24 horas antes de la muestra (especialmente la al-

Tabla 4. Valores normales y anormales de albuminuria

Tasa Alb/Cr ¹ (mg/g creatinina) ²	Colección de 24 hs (mg/día)	Colección con horario (µg/min)
< 30 H < 20 M < 30	< 30	< 20
30-300 H 20-200 M 30-300	30-300	20-200
> 300 H > 200 M > 300	> 300	> 200

¹ Algunos recomiendan usar valores de referencia diferentes de acuerdo con el sexo.

² La tasa Alb/Cr se obtiene dividiendo la concentración de albúmina y creatinina en mg/dL en ambos casos, o bien la concentración de albúmina en mg/dL y la de creatinina en g/dL. En este último caso, la tasa Alb/Cr se reporta en mg de albúmina por gramo de creatinina. Se recomienda revisar la metodología usada en cada laboratorio.

Adaptado de (42).

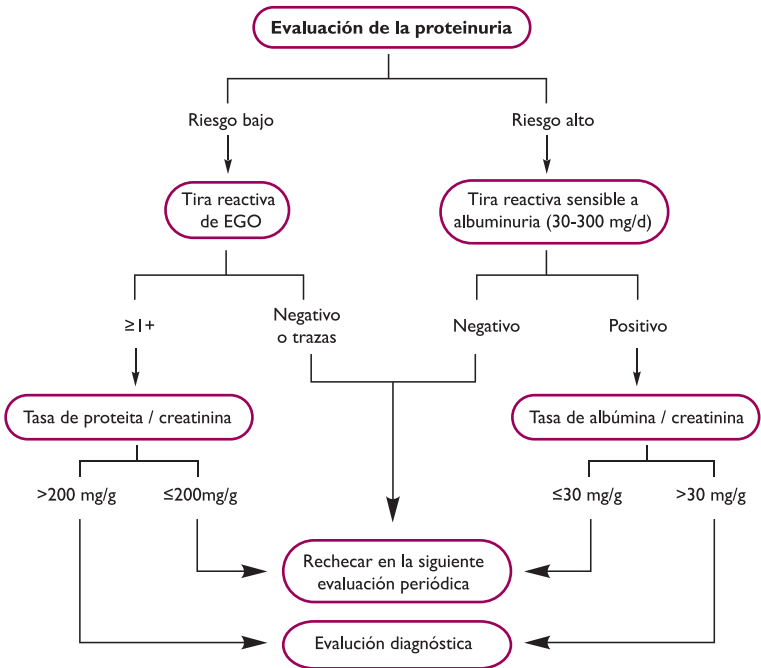
búmina), infección, fiebre, insuficiencia cardiaca, hiperglucemia marcada, embarazo, hipertensión, infección de vías urinarias y orina muy alcalina (si el pH es mayor de 8 puede reaccionar con los agentes químicos de la tira reactiva dando lugar a un falso positivo).

» Falsos negativos:

- Hidratación excesiva y presencia de proteínas distintas a la albúmina (p. ej., cadenas ligeras en pacientes con mieloma), ya que estas últimas no reaccionan o sólo lo hacen débilmente con los agentes químicos de la tira reactiva.
- En el caso de la tasa Alb/Cr, la deshidratación o la sobrehidratación no suelen ser causa de resultados falsos

positivos o negativos debido a la corrección por la creatinina. Sin embargo, el ejercicio intenso en las 24 horas previas a la prueba, los extremos de masa muscular (hombre musculoso *versus* mujer caquéctica) y la raza/etnicidad (mayor producción de creatinina en individuos no-hispánicos de raza negra y mexicano-americanos que en no-hispánicos caucásicos), pueden afectar el denominador (creatinina) y consecuentemente los resultados de la tasa Alb/Cr. (1)

Figura 2. Algoritmo para la evaluación de proteinuria recomendado por las guías KDOQI



Adaptado de (1).

Guía I.3.4

- El EGO permite detectar hematuria, proteinuria y piuria. (1)
- El EGO es indispensable en el tamizaje de la ERC en ciertas situaciones, como lugares que tienen una alta prevalencia de enfermedad glomerular y túbulo-intersticial. (1, 16, 18)
- En la evaluación de la hematuria es importante excluir otras causas, como menstruación en mujeres, síntomas de infección urinaria, historia de litiasis renal, trauma, neoplasia o ejercicio intenso. (1) La presencia de cilindros hemáticos y/o eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario permite distinguir las causas renales de hematuria de las extrarrenales.

Guía I.4

- Al ser una enfermedad crónica, si el tamizaje inicial es negativo, se recomienda repetir las pruebas cada año. (1, 16, 18)
- Es importante enfatizar que la recomendación sobre la frecuencia anual con que se deben repetir las pruebas de tamizaje está basada en opinión. (16)
- La frecuencia anual es razonable en pacientes con DM tipo 1 a partir de 5 años después del diagnóstico de la DM, y a partir del diagnóstico en los diabéticos tipo 2. La frecuencia anual también es razonable en pacientes con ECV. En pacientes con HTA o con historia familiar de ERC puede ser razonable hacerlo cada 3 años, si las pruebas iniciales de tamizaje son negativas. (12, 16, 52)

- 2.1** Se sugiere hacer el diagnóstico de ERC con base en la presencia persistente (≥ 3 meses) de indicadores de daño renal y/o una reducción de la tasa estimada de FG < 60 mL/min/1.73 m² de superficie corporal, independientemente de la causa (Tabla 5). (*Sin grado*)

Tabla 5. Definición de la ERC

Presencia de *indicadores de daño o lesión renal* de ≥ 3 meses de duración, definidos por alteraciones estructurales o funcionales del riñón, y manifestados por anomalías:

- Histopatológicas, o
- En estudios de imagen, o
- En estudios laboratorio (sangre u orina).

Se acompañen o no de disminución de la FG, *pero que pueden resultar en una reducción progresiva de la TFG.*

TFG < 60 mL/min/1.73m² s.c. de ≥ 3 meses de duración, se acompañe o no de otros indicadores de daño renal.

Adaptado de (1, 18, 42).

- 2.2** Una vez confirmado el diagnóstico de ERC, se sugiere que la evaluación inicial incluya lo siguiente (Tabla 6): (*Sin grado*)

- 2.2.1** Clasificación de la ERC con base en la gravedad de la reducción de la TFG.
- 2.2.2** Diagnóstico de la causa de la ERC.
- 2.2.3** Identificación de factores reversibles de empeoramiento de la función renal.

- 2.2.4 Estimación del riesgo de progresión (reducción de la TFG).
- 2.2.5 Evaluación de complicaciones de la ERC.
- 2.2.6 Evaluación de factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular (CV).
- 2.2.7 Evaluación de otras comorbilidades.

Tabla 6. Evaluación inicial de la ERC

<i>Historia clínica y exploración física</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar la causa de la ERC y factores reversibles de empeoramiento de la función renal. • Identificar complicaciones de la ERC (p. ej., edema, HTA). • Identificar ECV y factores de riesgo CV (hiperlipidemia, tabaquismo, sobrepeso/obesidad, síndrome metabólico). • Identificar otras comorbilidades. • Medicamentos.
<i>Estudios de laboratorio¹</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CrS para estimar la TFG. • EGO/sedimento urinario (proteinuria, hematuria, leucocituria). • Tasa Alb/Cr en una muestra de orina al azar. • Electrolitos séricos (Na, K, Cl, HCO₃) y ácido úrico. • Hemoglobina. • Perfil completo de lípidos (para evaluar riesgo CV).
<i>Otros estudios²</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonido renal (tamaño renal, ecogenicidad, presencia de quistes o hidronefrosis, nefrolitiasis). • Electrocardiograma.

¹ Puede ser necesario obtener más estudios de laboratorio dependiendo del estadio de la ERC (p. ej., calcio, fósforo y PTH a partir del estadio 3). Ver Tabla 16 y guía 3.33.

² Puede ser necesario obtener estudios adicionales dependiendo de los datos de la historia clínica y la exploración física (p. ej., ecocardiograma, radiografía de tórax).

Adaptado de (1, 42).

Comentario:

Guía 2.1

- La definición de la ERC ha sido universalmente aceptada, por lo que se recomienda su uso para confirmar el diagnóstico. (1, 18, 42)
- Es importante notar que el indicador de daño o lesión renal debe acompañarse de riesgo de una reducción progresiva de la TFG. Por ello, un paciente con quistes renales simples, aunque sean indicadores de daño o lesión renal, no tiene ERC, porque el riesgo de reducción de la TFG es nulo. En cambio, un paciente con enfermedad renal poliquística autosómica dominante tiene ERC, aunque inicialmente su TFG sea normal y no tenga otros indicadores de daño renal como proteinuria o hematuria. Por otro lado, una disminución de la TFG entre 60 y 89 mL/min/1.73 m², sin que esté acompañada de indicadores de daño o lesión renal, debería ser interpretada como una FG disminuida y no como ERC.
- En una conferencia de consenso reciente de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) se conservó el nivel de TeFG < 60 ml/min/1.73 m² y el de albuminuria > 30 mg/día para definir la ERC, independientemente de la edad del paciente. (2)
- Si los resultados de las pruebas de tamizaje de la ERC son positivos (p. ej., albuminuria y/o disminución de la TeFG), se recomienda repetir la evaluación en al menos dos ocasiones más en el plazo de 1-3 meses. (1, 16, 18, 42) El diagnóstico de ERC se puede confirmar si las alteraciones (p. ej., proteinuria o hematuria) ocurren en al menos dos de las tres pruebas realizadas con un mínimo de 3 meses de diferencia.

- Una ecuación de predicción publicada recientemente permite calcular el riesgo de progresión de la ERC a falla renal. (53) Dicho calculador está disponible en: www.qxmd.com. Sin embargo, éste y otros calculadores del riesgo de progresión de la ERC tienen limitaciones. (54)

Guía 2.2

- Un protocolo de atención de la SEN dirigido a médicos de atención primaria recomienda que la evaluación inicial de la ERC incluya, además de la CrS, tasa Alb/Cr en orina, EGO y sedimento, los siguientes estudios: glicemia, perfil completo de lípidos, ácido úrico y electrolitos séricos (Na, K, Cl). También un ultrasonido renal si la TeFG es < 60 mL/min (preferentemente < 30 mL/min), si hay proteinuria y/o hematuria persistente, si hay historia de infecciones urinarias de repetición con participación renal, o si hay HTA refractaria con daño de órgano terminal. (55) En pacientes con historia familiar de enfermedad renal sugestiva de riñón poliquístico es apropiado hacer un US renal.

Guía 2.2.1

- La ERC se clasifica con base en la gravedad de la reducción de la TeFG (Tabla 7).
- La clasificación de la ERC es útil porque permite uniformar la terminología usada para describirla (y no términos relacionados imprecisos como los que se presentan en la Tabla 7) y porque cada estadio va ligado a un plan de acción (ver Tabla 15).
- Estudios recientes sugieren que la adición del nivel de proteinuria a la TeFG puede resultar en una clasificación

Tabla 7. Clasificación de la ERC

Estadio	Descripción	Tasa de FG (mL/min/1.73 m ²)	Términos relacionados
En riesgo	En riesgo	≥ 90 (con factores de riesgo para ERC)	
1	Presencia de indicadores de daño renal, acompañado de una TFG normal o ↑	≥ 90	Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	Presencia de indicadores de daño renal con una ↓ leve de la TFG	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	↓ moderada de la TFG	30-59	IRC, insuficiencia renal temprana, prediálisis
4	↓ severa de la TFG	15-29	IRC, insuficiencia renal tardía, prediálisis
5	Falla renal	< 15 o en terapia sustitutiva*	Falla renal, uremia, IRC terminal

* Estadio 5D se refiere a pacientes con estadio 5 que reciben tratamiento sustitutivo con diálisis.

En un paciente trasplantado con ERC se añade la letra T al estadio que tenga de ERC. Adaptado de (1).

más precisa, por tener un mayor valor predictivo para mortalidad y progresión de la ERC. (56-59)

- En una conferencia de consenso reciente de la KDIGO se aceptó modificar la clasificación de la ERC de la forma siguiente: (2)
 - » Añadir tres niveles de albuminuria (< 30, 30-300, > 300 mg/g) a cada estadio de la ERC definido por el nivel de la TeFG.

- » Subdividir el estadio 3 en dos (3a y 3b) tomando como punto de corte una TeFG < 45 mL/min.
 - » Enfatizar el diagnóstico clínico (DM, HTA, glomerulopatías, otras causas, nefropatía crónica del trasplante, desconocida).
- La clasificación 2009 de la ERC propuesta por KDIGO se muestra en la Tabla 8. (2)
 - Es altamente probable que la nueva clasificación se adopte en las guías KDIGO sobre la clasificación y manejo de la ERC, que se espera sean publicadas en el año 2012.

Guía 2.2.2

- En la medida de lo posible, se debe diagnosticar la causa de la ERC (Tablas 9 y 10). (1)
- En pacientes diabéticos, la albuminuria persistente en el rango de 30-300 mg/día (microalbuminuria) es el primer indicador de nefropatía en diabéticos tipo 1 y un indicador del desarrollo de nefropatía en diabéticos tipo 2. La microalbuminuria también es un marcador bien establecido de enfermedad CV. Los pacientes con microalbuminuria que progresan a albuminuria franca (antes llamada “macroalbuminuria”) tienen una alta probabilidad de desarrollar estadios más avanzados de ERC en un periodo de 1 a 5 años. (60)
- En pacientes diabéticos, se puede hacer el diagnóstico “clínico” de nefropatía diabética en la presencia de: (60)
 - » Proteinuria > 300 mg diarios (“macroalbuminuria”).
 - » Microalbuminuria:
 - Si existe retinopatía diabética.
 - Si la diabetes tipo 1 es de al menos 10 años de evolución.

Tabla 8. Clasificación 2009 de la ERC propuesta por KDIGO^{1,2}

Estadio de ERC	Nivel de TeFG (ml/min/1.73 m ²)	Nivel de albuminuria (mg/g)			
		A1	A2	A3	A3
Estadio 1 (Alto y óptimo)	> 105	< 10	10-29	30-299	≥ 2000
	90-104				
	75-89				
	60-74				
Estadio 3a (Leve-moderado)	45-59				
	30-44				
Estadio 4 (Severo)	15-29				
	< 15				
Estadio 5 (Falla renal)					

¹ Además de los 5 estadios basados en el nivel de TeFG y de la presencia de albuminuria (A1, A2, A3) la nueva clasificación incluye el diagnóstico clínico de la causa de la ERC en las siguientes categorías: DM, HTA, glomerulopatías, otras causas, nefropatía crónica del trasplante y causa desconocida.

² Los colores indican el riesgo relativo (RR) compuesto promedio de 5 desenlaces (mortalidad de cualquier causa, mortalidad CV, falla renal avanzada, lesión renal aguda y progresión de la ERC) para cada estadio de la ERC. RRs promedio entre 1-8 están marcados en verde; entre 9-14 en amarillo; entre 15-21 en naranja; y entre 22-38 en rojo. Las celdas marcadas en rojo con diagonales representan los estadios con RR más alto. Adaptado de (2).

Tabla 9. Causas de la ERC

Nefropatía diabética	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo 1 • Diabetes mellitus tipo 2
Nefropatía no diabética	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades vasculares (HTA, vasculitis) • Enfermedades glomerulares • Enfermedades túbulo-intersticiales • Enfermedades quísticas

Adaptado de (1).

Tabla 10. Datos de la historia clínica que hacen sospechar causas específicas de ERC

Datos	Diagnóstico probable
Historia familiar de ERC	Enfermedad renal poliquística, síndrome de Alport u otras glomerulopatías familiares, enfermedad quística medular, nefronoptosis.
Diabetes mellitus	Nefropatía diabética (microalbuminuria, proteinuria, hipertensión y disminución de la TeFG).
Hipertensión arterial	Nefroesclerosis (HTA de larga evolución, proteinuria, daño a órganos blanco). Descartar HTA renovascular.
Síntomas urinarios	Infección, obstrucción o litiasis urinaria.
Infección reciente	Glomerulonefritis postinfecciosa, nefropatía por VIH.
Exantema o artritis	Enfermedades autoinmunes (LES, crioglobulinemia).

Adaptado de (1).

- En pacientes diabéticos, se sugiere considerar hacer una biopsia renal u otros estudios diagnósticos en las siguientes situaciones: (60)
 - » Presencia de afección renal significativa en ausencia de retinopatía diabética.

- » TFG muy baja o que disminuye rápidamente.
- » Aumento de la proteinuria o síndrome nefrótico de rápida evolución.
- » HTA refractaria.
- » Presencia de sedimento urinario activo (p. ej., con cilindros hemáticos).
- » Síntomas y signos de otras enfermedades sistémicas que puedan explicar las manifestaciones renales existentes.
- » Reducción > 30% de la TFG en el plazo de 2-3 meses del inicio de tratamiento con IECAs o ARAs (en este caso será necesario hacer estudios para descartar estenosis de la arteria renal).

Guía 2.2.3

- Se recomienda identificar factores reversibles de empeoramiento de la función renal, como: (1)
 - » Depleción de volumen.
 - » Infección urinaria.
 - » Obstrucción urinaria (en hombres mayores de 60 años, especialmente si tienen síntomas prostáticos).
 - » Uso de medicamentos nefrotóxicos o de contraste radiológico.
 - » Medicamentos que en determinadas circunstancias pueden asociarse con una reducción de la TFG (p. ej., AINEs, IECAs, ARAs).
 - » Insuficiencia cardíaca (de gasto cardíaco bajo).

Guía 2.2.4

- La rapidez de la reducción de la TFG se debe estimar a partir del estadio 2 de la ERC con base en una serie de parámetros clínicos y de laboratorio (Tabla 11). (1)

Tabla 11. Factores de riesgo de progresión rápida de la ERC

<i>Causa de la ERC</i>	Nefropatía diabética, algunos tipos de glomerulonefritis y enfermedad renal poliquística progresan más rápido que la nefropatía hipertensiva y las nefritis túbulo-intersticiales.
<i>Factores no modificables</i>	Edad avanzada, sexo masculino y un nivel basal ↓ de FG.
<i>Factores modificables</i>	HTA o DM descontrolada, mayor nivel basal de proteinuria, hipoalbuminemia y tabaquismo.

Adaptado de (1).

- Otros posibles factores modificables de progresión de la ERC incluyen la hiperuricemia y la acidosis, aunque la evidencia clínica es todavía limitada. (1)
- Una ecuación de predicción publicada recientemente permite calcular el riesgo de progresión de la ERC a falla renal. (53) El calculador de riesgo de falla renal está disponible en: www.qxmd.com.

Guía 2.2.5

- Se recomienda evaluar por la presencia de complicaciones de la ERC (Tablas 12 y 16). (1)

Tabla 12. Evaluación de complicaciones de la ERC*

A partir de estadio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de volumen (edema, HTA). • Alteraciones electrolíticas (Na, K). • Anemia (Hb).
A partir de estadio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del metabolismo mineral (Ca, PO₄, PTHi, calcidiol). • Parámetros nutricionales (p. ej., albúmina sérica) y de acidosis (HCO₃).
A partir de estadios 4-5	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas (anorexia, náusea, vómito, inversión del patrón de sueño, prurito, fatiga) y signos de uremia. • Alteraciones de laboratorio (ver Tabla 16).

* Las evaluaciones son aditivas. En algunos casos puede ser necesario detectar alteraciones del equilibrio ácido-base desde estadios más tempranos de la ERC (p. ej., en enfermedades túbulo-intersticiales o nefropatía obstructiva).

Guía 2.2.6

- El estudio de factores de riesgo y/o ECV (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca) debe formar parte de la evaluación inicial de los pacientes con ERC, porque la ECV es la causa más frecuente de morbi-mortalidad. En general, el riesgo CV aumenta conforme disminuye la TFG. (1, 55, 61-68)
- Además de una alta prevalencia de factores de riesgo CV ya establecidos (también llamados tradicionales), los pacientes con ERC tienen otros factores de riesgo CV asociados a la ERC (también llamados no tradicionales) (Tabla 13). (69-71)

Tabla 13. Factores de riesgo CV en pacientes con ERC

<i>Factores de riesgo establecidos</i>	<i>Factores de riesgo asociados a la ERC</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Dislipidemia • Tabaquismo • Diabetes mellitus • Obesidad (IMC > 30) • Sedentarismo • Mayor edad 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de volumen • Anemia • Hipertrofia del ventrículo izquierdo • Intolerancia a la glucosa • Inflamación y estrés oxidativo • Hiperparatiroidismo y calcificación vascular • Hiperhomocisteinemia • Malnutrición • Hipovitaminosis D • Microalbuminuria • TFG < 60 mL/min

- En pacientes con ERC, el riesgo CV observado suele ser mayor que el predecible con base en los factores de riesgo establecidos, lo que puede explicarse por el efecto adicional de los factores de riesgo asociados a la ERC. (72) Es por ello que los calculadores de riesgo CV que fueron desarrollados en poblaciones sin ERC, como el del Estudio Framingham, tienen poca correlación con la mortalidad CV observada en los pacientes con ERC. (73, 74) Es necesario desarrollar calculadores de riesgo CV específicos para pacientes con ERC, que incluyan tanto los factores de riesgo establecidos como los asociados a la ERC. También nuevos biomarcadores y pruebas diagnósticas que indiquen el grado de enfermedad arteriosclerótica que tienen estos pacientes (p. ej., score coronario de calcio, grosor de la íntima-media, índice tobillo-brazo, velocidad de la onda de pulso carótido-femoral, etc.). (75, 76)

Guía 2.2.7

- Se recomienda evaluar otras comorbilidades, incluyendo: (I)
 - » Las relacionadas con la enfermedad causal (p. ej., DM, HTA, obstrucción de las vías urinarias).
 - » Otras, como neoplasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia, osteoartrosis y reflujo gastroesofágico, entre otras.

MODELO DE ATENCIÓN

- 3.1** Si es factible, se sugiere que el tratamiento de los pacientes con estadios 3-5 de ERC lo realice un equipo multidisciplinario que incluya un especialista en nefrología, enfermero(a), nutriólogo(a) (nutricionista) y trabajador(a) social. (2C)
- 3.2** Se sugiere referir a los pacientes con ERC al nefrólogo:
- 3.2.1** Cuando la tasa estimada de FG es < 30 mL/min (estadio 4). (1B)
- 3.2.2** Cuando la tasa estimada de FG es < 60 mL/min, para el manejo conjunto por el médico de atención primaria y el nefrólogo, particularmente en las siguientes situaciones: (Sin grado)
- Proteinuria > 0.5 -1 g/día.
 - Velocidad de progresión rápida (> 4 mL/min/año o reducción de la TeFG $> 30\%$ en 4 meses sin explicación aparente).
 - Dificultades para controlar la HTA o algunas alteraciones electrolíticas (especialmente la hiperpotasemia > 5.5 mEq/L).
 - Presencia de proteinuria progresiva y/o hematuria persistente.
 - Presencia de anemia (hemoglobina < 10 g/dL).
 - Presencia de alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (p. ej., hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, calcificaciones vasculares).
 - Cuando existen dudas sobre la causa de la ERC.

Comentario:

- Dada la complejidad del manejo de los pacientes con ERC, particularmente en estadios más avanzados (3-5), se sugiere que el tratamiento lo realice un equipo multidisciplinario que incluya un especialista en nefrología, enfermero(a), nutriólogo(a) (nutricionista) y trabajador(a) social. (77-86)
- Si por limitaciones de escasez de nefrólogos y de recursos económicos, la atención multidisciplinaria no es factible, se sugiere reforzar la atención de estos pacientes por médicos de atención primaria (MAP), particularmente en las fases tempranas de la ERC (1-3).
- Varios estudios han reportado que, con entrenamiento apropiado y el apoyo de guías de práctica clínica, los MAP pueden tratar adecuadamente a los pacientes con estadios tempranos de ERC. (87-93)
- La referencia tardía al nefrólogo se asocia con cuidados prediálisis subóptimos y una mayor morbi-mortalidad durante la fase de terapia sustitutiva. (83, 84, 94-96) Entre los efectos deletéreos de la referencia tardía se ha reportado una mayor frecuencia de anemia, hipoalbuminemia y otras alteraciones bioquímicas de mal pronóstico al inicio de la diálisis (97-102), así como una mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares. (100, 103) También con un aumento en el riesgo de iniciar diálisis en condiciones de urgencia o sin la presencia de un acceso vascular permanente, lo que resulta en periodos más prolongados de hospitalización (94, 100-102) y un aumento de la mortalidad (104-111) y los costos. (94, 99, 104, 112, 113)

- Actualmente no hay consenso respecto de las indicaciones para referir a los pacientes con ERC al nefrólogo. (1, 55, 114-116)
- Las guías KDOQI recomiendan referir al nefrólogo en ciertas situaciones (Tabla 14). (1)
- En nuestro medio, las siguientes indicaciones para referir al nefrólogo son razonables:
 - » TeFG < 30 mL/min.
 - » TeFG < 60 mL/min para el manejo conjunto del MAP y el nefrólogo, particularmente si hay:
 - Proteinuria > 0.5-1 g/día.
 - Velocidad de progresión rápida (> 4 mL/min/año o reducción de la TeFG > 30% en 4 meses sin explicación aparente).
 - Dificultades para controlar la HTA o algunas alteraciones electrolíticas (especialmente la hiperpotasemia > 5.5 mEq/L).
 - Presencia de proteinuria progresiva y/o hematuria persistente.
 - Presencia de anemia (hemoglobina < 10 g/dL).
 - Presencia de alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (p. ej., hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, calcificaciones vasculares).
 - Cuando existen dudas sobre la causa de la ERC.

ESQUEMA GENERAL DEL TRATAMIENTO

- 3.3** Se sugiere que el tratamiento conservador (no sustitutivo con diálisis o trasplante renal) de la ERC incluya de forma aditiva lo siguiente (Fig. 3 y Tabla 15): (*Sin grado*)

Tabla 14. Recomendaciones de las guías KDOQI para referir al nefrólogo

Indicación	Especialista
Evaluación y tratamiento de la ERC como se describe en el plan de acción	Nefrólogo
	Otros especialistas según se requiera
TFG < 30 mL/min/1.73m ² s.c.	Nefrólogo
Relación proteína/creatinina > 500-1000 mg/g por colección al azar de orina	Nefrólogo
Riesgo incrementado de progresión de la ERC	Nefrólogo
Disminución de > 30% de la TFG en 4 meses sin explicación	Nefrólogo
Hiperpotasemia > 5.5 mEq/L a pesar de tratamiento	Nefrólogo
Hipertensión resistente	Nefrólogo o especialista en HTA ¹
Dificultad en el manejo de las interacciones/complicaciones farmacológicas	Nefrólogo o especialista en HTA ¹
Presentación aguda de ECV	Especialista en ECV ¹
ECV severa o compleja	Especialista en ECV ¹
Edad < 18 años	Nefrólogo pediatra
DM + TFG < 60 mL/min/1.73m ² , dificultad en Tx de HTA o de hiperpotasemia	Nefrólogo
Considerar consultar al endocrinólogo en caso de alteraciones severas del metabolismo del hueso o DM de difícil control	Endocrinólogo
Referir a los pacientes con HTA para las recomendaciones en la dieta	Nutriólogo

¹ En algunos casos también puede ser apropiada la referencia al especialista en medicina interna. Adaptado de (1).

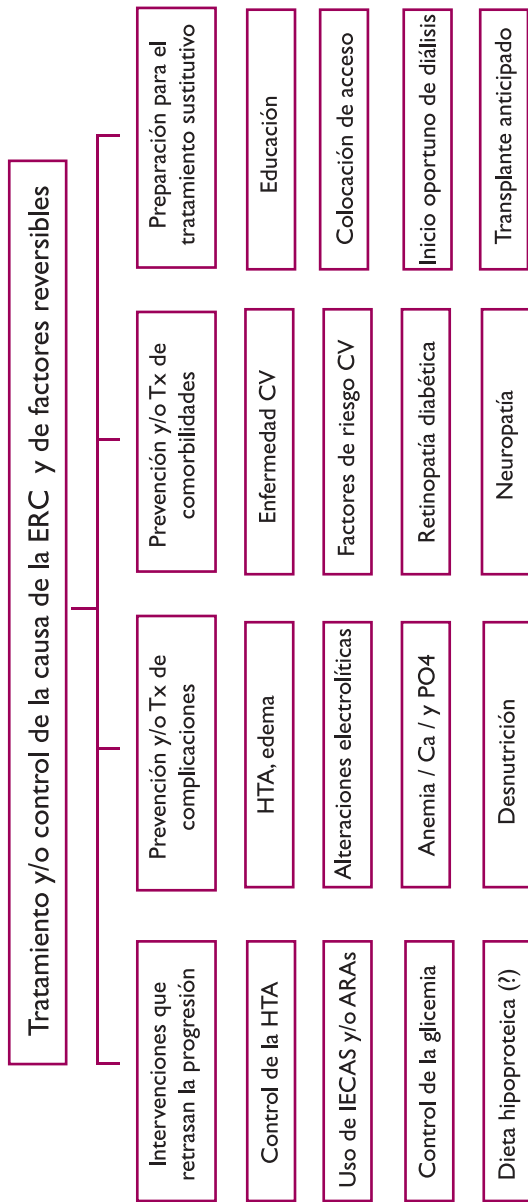
- 3.3.1 Tratar la enfermedad causal y los factores reversibles de empeoramiento de la función renal.
- 3.3.2 Implementación de intervenciones que retrasan la progresión.
- 3.3.3 Prevención y/o tratamiento de las complicaciones de la ERC.
- 3.3.4 Prevención y/o tratamiento de factores de riesgo CV y/o ECV.
- 3.3.5 Prevención y/o tratamiento de otras comorbilidades.
- 3.3.6 Preparación para la terapia renal sustitutiva (TRS).

3.2 Para el tratamiento conservador de la ERC se sugieren las siguientes intervenciones: (*Sin grado*)

- 3.2.1 Medidas dietéticas.
- 3.2.2 Medicamentos.
- 3.2.3 Otras intervenciones:

- Ajustar las dosis de medicamentos.
- Evaluar interacciones medicamentosas.
- Aplicación de ciertas vacunas (influenza, hepatitis B, neumococo).
- Recomendaciones para evitar nefrotóxicos y preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis.

Figura 3. Tratamiento conservador de la ERC y de factores reversibles



Adaptado de (116).

Tabla 15. Recomendaciones de tratamiento de acuerdo con el estadio de la ERC

Estadio	Tratamiento
En riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Tamizaje y reducción de factores de riesgo para ERC.
1	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico y tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> – La causa de la ERC. – Factores reversibles de empeoramiento de la función renal. – Factores de riesgo y/o ECV. – Otras comorbilidades. • Intervenciones que retrasan la progresión de la ERC.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Estimar la tasa de progresión de la ERC.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención y tratamiento de las complicaciones de la ERC.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación para la terapia renal sustitutiva.
5	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio oportuno de la terapia renal sustitutiva.

Adaptado de (1,42).

Comentario:

Guía 3.3

- Las intervenciones se deben implementar de forma aditiva dependiendo del estadio de la ERC. (I)
- La frecuencia mínima del seguimiento y de los estudios de laboratorio es variable dependiendo del estadio de la ERC, el diagnóstico etiológico y la disponibilidad de recursos económicos (Tabla 16).

Guía 3.4

- El tratamiento conservador de la ERC debe incluir el uso de medidas dietéticas y medicamentos, así como de otras intervenciones. Como los pacientes con ERC (particularmente si son diabéticos) reciben en promedio 9-10 medicamentos diferentes, es necesario ajustar las dosis de los mismos y evaluar interacciones medicamentosas. También administrar vacunas para reducir el riesgo de ciertas infecciones y dar recomendaciones para evitar el uso de medicamentos u otras sustancias nefrotóxicas (p. ej., contraste radiológico), así como para preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis (Tabla 17). (I, 114, 115)
- Ajuste de dosis de medicamentos y evaluación de interacciones medicamentosas: (I)
 - » Es necesario ajustar las dosis de los medicamentos que se eliminan por vía renal para evitar toxicidad y efectos adversos.

- » En la tabla 18 se indican los ajustes de medicamentos de uso frecuente en estos pacientes. En las Tablas 29, 42 y 45 se indican los ajustes y las contraindicaciones de medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucemiantes en pacientes con ERC.
- » Algunas referencias y sitios donde se puede obtener información sobre ajuste de medicamentos e interacciones medicamentosas en pacientes con ERC incluyen los siguientes:
 - Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians. Programa para PDA (Palm): <http://acp.pdaorder.com/pdaorder/-/60592053/item?oecatalog-item-id=1028>.
 - Centro de la Food and Drug Administration (FDA) para Seguridad y Nutrición Aplicada. <http://www.cfsab.fda.gov>.
 - FDA MedWatch. <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>.
 - National Kidney Disease Education Program. <http://www.nkdep.nih.gov>.
 - National Kidney Foundation. <http://www.kidney.org>.
 - UpToDate in Medicine. www.uptodate.com (particularmente útil para evaluar interacciones medicamentosas).

Tabla 16. Frecuencia mínima sugerida de seguimiento y objetivos del tratamiento

	1	2	3	4	5	Objetivos del Tx
Frecuencia de consultas	c/6-12 m	c/6-12 m	c/3-6 m	c/1-3 m	c/1 m	Individualizar
<i>Función renal</i> ¹ CrS/FG (CG-MDRD)	c/6-12 m	c/6-12 m	c/3-6 m	c/1-3 m	c/1 m	↓ TFG < 2 mL/año
<i>Orina</i> Proteinuria ²	c/6-12 m	c/6-12 m	c/3-6 m	c/1-3 m	c/1 m	< 0.5-1 g/día
PA ³	Variable dependiendo de si el paciente tiene HTA y recibe o no tratamiento					< 130/80 mm Hg si proteinuria > 30 mg/g > 140/90 mm Hg si proteinuria < 30 mg/g
Anemia ⁴ Hb	Al menos cada año. Después variable dependiendo de si recibe o no tratamiento.					10-12 g/dL
<i>Electrolitos séricos</i> ⁵ Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻	c/6-12 m	c/6-12 m	c/3-6 m	c/1-3 m	c/1 m	Valores normales
<i>Metabolismo mineral</i> Ca (mg/dL) PO ₄ (mg/dL)	- -	- -	c/6-12 m c/6-12 m	c/3-6 m c/3-6 m	c/1-3 m c/1-3 m	Calcio: • ERC 3-4: rango nl • ERC 5: rango nl Fósforo: • ERC 3-4: rango nl • ERC 5: cercano a nl
PTH intacta (pg/mL)			c/12 m	c/6-12 m	c/3-6 m	PTHi: • ERC 3 = rango nl • ERC 4 = rango nl • ERC 5 = rango nl

En pacientes con DM Controlados HbA1c % Descontrolados o cambio de Tx HbA1c %	c/6 m	c/6 m	c/6 m	c/6 m	c/6 m	HbA1c < 7%
	c/3 m	c/3 m	c/3 m	c/3 m	c/3 m	
Dislipidemias Perfil completo de lípidos ⁶	c/12 m	c/12 m	c/12 m	c/12 m	c/12 m	LDL < 100 mg/dL (< 70 mg/dL opcional)

¹ También cada vez que haya situaciones que puedan alterar la TFG, como uso de medio de contraste, medicamentos nefrotóxicos o hipotensión.

² Medir con más frecuencia cuando haya proteinuria elevada y se estén usando medicamentos que la disminuyan para valorar su efecto.

³ Ver guías 3.15-3.25.

⁴ Ver guías 3.26-3.33.

⁵ Más frecuentemente en ciertas situaciones, como cambio de dosis de IECAs, ARAs o diuréticos.

⁶ Medir al diagnóstico y cuando haya cambio de tratamiento.

Tabla 17. Medidas frecuentes del tratamiento conservador de la ERC

Dieta ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 0.8-1.0 g/kg/d de proteína². • 25-35 kcal/kg/d (50-60% de carbohidratos, 30% de grasas). • Menos de 5.0 g/día de sal (equivalente a < 2.0 g de sodio). • 40-70 mEq/día de potasio y 800 mg/día de fósforo (generalmente a partir de los estadios 3 y 4). • <i>Para diabético, baja en colesterol (< 200 mg/día) e hipocalórica (si está indicado).</i>
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos y antihipertensivos (IECAs/ARAs son de elección). • Agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro. • Quelantes de PO₄, calcio y vitamina D activa o ARVD. • Hipolipemiantes (estatinas son de elección). • Bicarbonato de sodio (en algunos casos). • <i>Otros (dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo CV, hipoglucemiantes orales/insulina).</i>
Otras intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar dosis de medicamentos y evaluar interacciones medicamentosas. • Aplicación de ciertas vacunas (influenza, hepatitis B, neumococo). • Recomendaciones de evitar nefrotóxicos y preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis.

¹ La dieta se debe individualizar y ajustar de acuerdo con el nivel de función renal (estadio de la ERC).

² La ingesta proteica es variable en diferentes países, lo cual debe tomarse en cuenta para la restricción proteica.

Tabla 18. Ajuste de dosis de medicamentos de uso frecuente en pacientes con ERC

Medicamento	Ajuste de dosis en ERC (TFG de 10 a 50 mL/min/m ²)
Alopurinol	50%
Ranitidina	50%
Famotidina	25%
Omeprazol	No requiere ajuste de dosis
Esomeprazol	No requiere ajuste de dosis
Lansoprazol	No requiere ajuste de dosis
Metoclopramida	75%
Gabapentina	400 a 1400 mg dos veces al día si la TFG está entre 30-59 mL/min; 200 a 700 mg 1 vez al día si la TFG está entre 15-29 mL/min
Pregabalina	Aclar. de Cr > 60 mL/min: dosis inicial 150 mg/día, máxima 600 mg/día (BID) Aclar. de Cr 30-60 mL/min: dosis inicial 75 mg/día, máxima 300 mg/día (OD o BID) Aclar. de Cr 15-30: dosis inicial 25-50 mg/día, máxima 150 mg/día (OD o BID) Aclar. de Cr < 15 mL/min: dosis inicial 25 mg/día, máxima 75 mg/día (OD)
Sertraline	No requiere ajuste de dosis
Escitalopram	No requiere ajuste de dosis
Paroxetina	No exceder 20 mg/día.
Venlafaxina	Dosis máxima: 325 mg/día TFG > 50: dosis normal TFG 10-50: 75% de la dosis máxima TFG < 10: 50% de la dosis máxima

OD = una vez al día; BID = dos veces al día.

- Las indicaciones de vacunación en pacientes con ERC se muestran en la Tabla 19. (118)

Tabla 19. Recomendaciones de inmunizaciones en pacientes con ERC

Vacuna	Vía de administración y régimen	Comentarios
Hepatitis B	40 µg IM a 0, 1-2, 4-6 meses	Se recomienda un intervalo entre la dosis 1 y 2 de 4 semanas, y entre la dosis 2 y 3 de 8 semanas. Dar dosis adicionales cuando los títulos de anti-HBs < 10 mU/L.
Influenza	0.5 mL IM c/año	No se recomienda vacuna de virus vivos.
<i>S. pneumoniae</i>	0.5 mL SC o IM	Refuerzo cada 5 años.

- Respecto de recomendaciones para evitar nefrotóxicos y preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis, ver GPC 3.6 y 3.52 respectivamente.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CAUSAL Y DE FACTORES REVERSIBLES DE EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL

- 3.5** Si es posible, se recomienda tratar y/o controlar la causa de la ERC. (1A)
- 3.6** También se recomienda prevenir y/o tratar factores reversibles de empeoramiento de la ERC, incluyendo: (1A)
- Depleción de volumen.
 - Infección u obstrucción urinaria.
 - Uso de medicamentos nefrotóxicos o contraste radiológico.

- Uso de medicamentos que en determinadas circunstancias pueden asociarse con una reducción de la TFG (p. ej., AINES, IECASs, ARAs).
- Insuficiencia cardiaca (de gasto cardiaco bajo).

Comentario:

- En la medida de lo posible, se debe tratar o al menos intentar controlar la causa de la ERC. (I)
- Se debe evitar el daño adicional a las nefronas remanentes mediante la identificación y el tratamiento de factores reversibles de empeoramiento de la ERC, particularmente el uso de medicamentos nefrotóxicos (p. ej., AINES, incluyendo dosis altas y frecuentes de acetaminofén, aminoglucósidos, cisplatino, algunos antirretrovirales, contraste radiológico incluyendo gadolinio, etc.). (I)
- Dentro de estos últimos, se recomienda evitar el uso de fosfato sódico oral para la preparación intestinal para colonoscopías, pues puede producir una nefropatía fosfática aguda con el consecuente agravamiento de la ERC. (I 19) Se recomienda evaluar el consumo de ciertos remedios naturales y productos de herbolaria de acuerdo con las costumbres locales, porque la ingestión de estas sustancias puede resultar en nefrotoxicidad aguda, empeoramiento de la ERC y/o hiperkalemia. (120, 121)

INTERVENCIONES QUE RETRASAN LA PROGRESIÓN

- 3.7** Las intervenciones que han demostrado ser efectivas para retrasar y en algunos casos remitir la progresión de la ERC son:

- 3.7.1 Control glicémico en diabéticos (HbA1c < 7%). (IA)
- 3.7.2 Control de la HTA (PA < 130/80 si hay proteinuria). (IA)
- 3.7.3 Uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina. (IA)

3.8 Otras intervenciones que se han estudiado, pero cuyos resultados no son concluyentes, incluyen:

- 3.8.1 Restricción de la ingesta proteica. (2B)
- 3.8.2 Cambios en el estilo de vida (reducción de peso en obesos y no fumar). (2B)
- 3.8.3 Control de la dislipidemia. (2B)
- 3.8.4 Corrección parcial de la anemia. (2C)
- 3.8.5 Corrección de la hiperuricemia. (2C)
- 3.8.6 Corrección de la acidosis. (2B)
- 3.8.7 Corrección de las alteraciones del calcio, el fósforo y la vitamina D. (2D)

3.9 Se recomienda monitorizar periódicamente la TeFG y la proteinuria (tasa Alb/Cr o Prot/Cr) para evaluar la respuesta al tratamiento. (IA)

3.10 Se sugieren las siguientes metas del tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina y otras intervenciones:

- 3.10.1 Reducir la disminución de la TFG a menos de 2 mL/min/año. (*Sin grado*)
- 3.10.2 Reducir lo más posible la proteinuria, de preferencia a menos de 500-1000 mg/día. (2B)

Comentario:

Guía 3.7

- El control de la glicemia en diabéticos (HbA1C < 7%) es una intervención eficaz para prevenir la aparición y/o retrasar la progresión de la nefropatía diabética, especialmente si se implementa en las fases tempranas de normoalbuminuria y microalbuminuria. (122-133) Se ha demostrado regresión de las lesiones histológicas glomerulares en pacientes con normo o microalbuminuria después del trasplante de páncreas aislado, lo que revela el beneficio de la normoglicemia estricta en pacientes con nefropatía incipiente. (134) En pacientes con estadios más avanzados de ERC, el beneficio del control estricto de la glicemia es menos claro; además se asocia con una mayor frecuencia de hipoglicemias severas y riesgo cardiovascular. (135, 136)
- El control de la HTA [$< 130/80$ si hay albuminuria (> 30 mg/día); $< 140/90$ si no hay albuminuria (< 30 mg/día)] es una intervención eficaz para retrasar la progresión de la ERC (137-139), especialmente en pacientes que tienen proteinuria; (140) además reduce el riesgo CV y la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los IECAs/ARAs son los antihipertensivos de elección en pacientes con nefropatía diabética y no diabética con proteinuria (albuminuria > 30 mg/día) (ver Tabla 20). La razón es que disminuyen la hipertensión capilar glomerular por un doble mecanismo: reducción de la presión arterial sistémica y vasodilatación preferencial de la arteriola eferente; además porque mejoran la permeabilidad de la membrana glomerular y disminuyen la producción de citocinas fibrogénicas.

- Varios estudios han demostrado que la inhibición del sistema renina-angiotensina con *IECAs* y/o *ARAs* puede retrasar e incluso remitir la pérdida progresiva de la función renal, tanto en nefropatía diabética (141-144) como en no diabética. (145-147) Sin embargo, el uso de estos medicamentos no asegura la estabilización o la mejoría de la función renal en todos los casos. (148)

La evidencia favorece el uso de *IECAs* para retrasar y/o prevenir la progresión de la ERC en diabéticos tipo 1 con nefropatía establecida (albuminuria > 300 mg/día) (141, 149) y probablemente también en aquellos con nefropatía incipiente (microalbuminuria), aun cuando no tengan HTA. (150-152) La utilidad de los *IECAs* en diabéticos tipo 1 sin HTA ni complicaciones microvasculares (microalbuminuria) no ha sido demostrada. (153, 154)

La evidencia favorece el uso de *ARAs* para reducir la progresión de la ERC en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida (142, 143) y en aquellos con microalbuminuria y HTA. (144) El *IECA* trandolapril también mostró ser efectivo en reducir el riesgo de desarrollar microalbuminuria en diabéticos tipo 2 con HTA y normoalbuminuria (estudio BENEDICT). (155) Otro estudio reportó que el *IECA* enalapril reduce el riesgo de progresión en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria y normotensión. (156)

La eficacia de los *IECAs* y los *ARAs* para retrasar la progresión de la ERC es similar en diabéticos tipo 2 (estudio DETAIL) (157) y probablemente también en diabéticos tipo 1, aunque la evidencia en este grupo de pacientes es más limitada. Por otro lado, aunque una revisión sistemática reciente no encontró diferencias significativas

en efecto antihipertensivo entre los distintos tipos de IECAs y ARAs (158), otro estudio que comparó telmisartán con losartán en diabéticos tipo 2 con proteinuria mostró mayor eficacia del temisartán para reducir la proteiunuria a pesar de que no hubo diferencias significativas en el control de la presión arterial entre los dos grupos. (159)

Respecto de la nefropatía no diabética (p. ej., la causada por HTA, enfermedad renal poliquística o glomerulopatías primarias, entre otras), la evidencia favorece el uso de IECAs para retrasar la progresión de la ERC, especialmente en pacientes con proteinuria ≥ 1 g/día (estudio REIN). (145, 146) Los ARAs parecen tener una eficacia similar a la de los IECAs. El beneficio del bloqueo del sistema renina-angiotensina se extiende a todos los tipos y severidades de nefropatía no diabética (incluyendo estadios avanzados de ERC) (147, 160), pero es más efectivo si se implementa tempranamente.

Las recomendaciones sobre el control de la PA y el uso de IECAs/ARAs se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Recomendaciones sobre el control de la PA y el uso de IECAs/ARAs en pacientes con ERC

	<i>Nefropatía diabética</i>	<i>Nefropatía no diabética</i>
+ HTA		
- Albuminuria	Ninguno preferido (meta PA < 140/90)	Ninguno preferido (meta de PA < 140/90)
+ Albuminuria	IECAs/ARAs de elección (meta de PA < 130/80)	IECAs/ARAs de elección (meta de PA < 130/80)
- HTA		
- Albuminuria	No requiere tratamiento	No requiere tratamiento
+ Albuminuria	Considerar IECAs/ARAs	IECAs/ARAs (si la tasa Prot/Cr es > 200 mg/g)*

* Algunos recomiendan el uso de IECAs/ARAs si la proteinuria es mayor de 500 mg/día.

La reducción de la albuminuria con el tratamiento con IECAs/ARAs se suele asociar con una disminución de la velocidad de progresión de la ERC en pacientes con nefropatía diabética, aun si son normotensos. Es por ello que se sugiere tratar con IECAs/ARAs a pacientes normotensos con nefropatía diabética o no diabética y albuminuria franca, y que se considere dicho tratamiento en los que tienen microalbuminuria, sobre todo en los diabéticos tipo I. (151, 156)

Otra estrategia de nefroprotección consiste en el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina con un IECA y un ARA, el cual teóricamente puede conferir mayor nefroprotección que si se usan estos medicamentos por separado. Esto se debe a que la inhibición prolongada de la enzima convertidora de angiotensina resulta en la acumulación de angiotensina I, la cual puede escapar a

la inhibición por IECAs y convertirse en angiotensina II a través de enzimas que no son sensibles a los IECAs. Los ARAs antagonizan a la angiotensina II al bloquear su receptor AT_1 , lo que permite que los efectos de la angiotensina II que no son dependientes de la ECA también sean bloqueados. (160) En estudios clínicos, aunque el tratamiento combinado con un IECA y un ARA se asoció con una mayor reducción de la proteinuria comparado con monoterapia (reducción del 18-25%) (162), tanto en nefropatía diabética como en no diabética, su efecto sobre el retraso de la progresión de la ERC es poco claro. Además, como demostró el estudio Ontarget, que evaluó pacientes con disfunción renal leve sin proteinuria, el riesgo de efectos secundarios como hiperpotasemia aumentó considerablemente. (163, 164)

Por otro lado, el estudio AVOID en diabéticos tipo 2 con HTA y nefropatía, comparó el efecto del losartán con el tratamiento combinado con losartán y un inhibidor de la renina y la prorenina, el aliskireno. Aunque la reducción de la proteinuria fue significativamente mayor en el grupo que recibió el tratamiento combinado, no hubo diferencias significativas en la TFG en los 6 meses que duró el estudio. Se requieren estudios de mayor duración para evaluar el efecto del tratamiento combinado de aliskireno y ARAs en la progresión de la ERC. (165) Recientemente el estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) fue terminado prematuramente porque la combinación de aliskireno con un IECA o un ARA se asoció con una falta de beneficio y una mayor incidencia de efectos secundarios, incluyendo accidente vascular cerebral, complicaciones renales, hiperkalemia e hipotensión.

La inhibición de la ECA tiene como resultado una disminución de la concentración de aldosterona de forma aguda, pero con el tratamiento crónico, esta disminución no se mantiene. La aldosterona tiene un efecto estimulador sobre la remodelación vascular y la formación de colágeno por las células endoteliales. Varios estudios han reportado un efecto antiproteinúrico de los medicamentos bloqueadores de la aldosterona en combinación con IECAs o ARAs. (166) En un ensayo clínico de 81 pacientes que tenían HTA y nefropatía diabética con albuminuria franca, que estaban recibiendo tratamiento con lisinopril (80 mg/día), la adición de espironolactona se asoció con un mayor efecto antiproteinúrico comparado con la adición de placebo o de losartán. (167) Otro estudio reportó el efecto antiproteinúrico de la espironolactona junto con irbesartán y/o ramipril en pacientes con ERC no diabética. (168) En este estudio no se observó un mayor efecto antiproteinúrico con el triple bloqueo que con el doble bloqueo con un IECA o ARA y la espironolactona. Sin embargo, los efectos adversos de la espironolactona (como ginecomastia, impotencia sexual e hiperkalemia) limitan su uso.

Un nuevo bloqueador del receptor mineralocorticoide, la eplerenona, ha sido probado recientemente en estudios clínicos en los que ha mostrado disminución significativa de la proteinuria con menos efectos adversos que la espironolactona. (169) Sin embargo, el riesgo de hiperpotasemia fue significativamente más alto. Este hecho, junto con la falta de evidencia de que reduce la progresión de la ERC a largo plazo, ha limitado su uso.

Otro posible efecto benéfico del bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECAs/ARAs es la reducción de la gravedad de la ECV, incluyendo: infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte, por lo que se recomienda su uso en pacientes con microalbuminuria. Sin embargo, estudios recientes no han demostrado que la combinación de IECAs y ARAs se asocie con una reducción mayor de la mortalidad y de los eventos CV. (163)

En pacientes con nefropatía y albuminuria que no toleren los IECAs o ARAs se puede considerar el uso de antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos o diuréticos para el control de la PA. (170) El uso de antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos puede reducir la albuminuria en pacientes con DM. El estudio ACCOMPLISH, que comparó el efecto de la combinación de un IECA con amlodipino o con hidroclorotiazida en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, reportó que la combinación con amlodipino confiere mayor renoprotección. (171)

Guía 3.8

- Además de la nefroprotección farmacológica, *otras intervenciones* entre las que se incluyen dietas hipoproteicas, cambios en el estilo de vida (reducción de peso, suspensión del tabaquismo) y control de la dislipidemia, pueden contribuir a retrasar la progresión de la ERC.

El efecto de las *dietas hipoproteicas* en retrasar la progresión de la ERC es controvertido (ver comentario a la guía 3.38).

La *obesidad* frecuentemente se asocia con otras enfermedades, como DM, HTA y síndrome metabólico, las cuales pueden comprometer la función renal. También hay evidencia de una asociación independiente entre obesidad y daño renal. (172-174) Específicamente, en pacientes con obesidad severa se han reportado lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y una glomerulopatía asociada a la obesidad, caracterizada por hipertrofia glomerular y expansión mesangial. Ambas lesiones se manifiestan por proteinuria, la cual puede alcanzar el rango nefrótico y contribuir a la progresión del daño renal debido al efecto tóxico de algunas proteínas sobre las células y la matriz mesangial, así como sobre el túbulo-intersticio. También hay evidencia de que la glomerulopatía asociada a la obesidad puede revertir con la reducción de peso. (175)

Estudios clínicos recientes han confirmado la asociación entre *tabaquismo* y un mayor riesgo de deterioro de la función renal. (176) Los mecanismos propuestos de lesión renal incluyen la hiperfiltración glomerular, la disfunción endotelial y el aumento de la proteinuria. (177, 178) Aunque no hay estudios prospectivos que demuestren el beneficio renal de la suspensión del uso de tabaco, se recomienda implementar esta intervención debido al bien establecido beneficio que tiene en la prevención del cáncer pulmonar y la enfermedad CV, además de su posible efecto nefroprotector. (176, 179)

La ERC se asocia frecuentemente con *dislipidemia*, la cual contribuye al alto riesgo CV observado en estos pacientes. El efecto de la dislipidemia en la progresión del daño renal es controvertido, fundamentalmente porque está

basado en análisis secundarios de ensayos clínicos, los cuales están sujetos a sesgos por ajuste incompleto de factores confusores. (180-182) En varios modelos experimentales de ERC, el tratamiento de la dislipidemia ha resultado en atenuación de las lesiones renales; adicionalmente, un meta-análisis de estudios clínicos pequeños ha reportado que el tratamiento con hipolipemiantes reduce significativamente el grado de deterioro de la función renal. (183) Sin embargo, se requieren estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de observación para confirmar el efecto de tratamiento de la dislipidemia en la progresión de la falla renal. (179)

- La evidencia respecto de otras intervenciones para retrasar la progresión de la ERC, como la corrección de la anemia, la hiperuricemia, la acidosis y las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC, es todavía limitada.

En un estudio en pacientes con nefropatía diabética, la *anemia* fue un factor independiente de progresión de la ERC. (184) También el tratamiento con eritropoyetina se asoció con una reducción de la velocidad de progresión de la falla renal. (185) Sin embargo, estos resultados son controvertidos (186) porque otros ensayos clínicos, como el CREATE y el CHOIR (187, 188), no reportaron diferencias significativas en la progresión de la ERC. Consecuentemente, la evidencia es insuficiente para recomendar la corrección de la anemia con eritropoyetina para retrasar la progresión de la ERC.

Estudios epidemiológicos, experimentales e intervencionales sugieren que la *hiperuricemia* puede contribuir a

la progresión de la ERC. (189-192) Sin embargo, los estudios clínicos han incluido un número pequeño de pacientes y han sido unicéntricos. Por tanto, se requieren estudios adicionales para determinar si el tratamiento de la hiperuricemia efectivamente se asocia con una reducción de la velocidad de progresión de la falla renal. (193)

La *acidosis* metabólica es un predictor independiente de progresión de la ERC, probablemente debido al aumento de la producción de amonio y la activación de la vía alternativa del complemento, lo que resulta en un mayor daño túbulo-intersticial. (194) Estudios clínicos recientes han reportado que la suplementación con bicarbonato para elevar el nivel sérico al rango normal alto se asocia con una mayor lentitud de la progresión de la ERC y mejoría del estado nutricional. (195-198) Otros efectos benéficos de la corrección de la acidosis incluyen mejoría de la enfermedad ósea metabólica y la pérdida de masa muscular, la hipoalbuminemia, la resistencia a la insulina y la función tiroidea anormal. Aunque se requieren más estudios en un número mayor de pacientes para confirmar el efecto de la suplementación con bicarbonato en el retraso de la progresión de la ERC, es razonable su uso para mantener los niveles de bicarbonato sérico alrededor de 22-23 mEq/L.

Las *alteraciones del metabolismo mineral* no sólo contribuyen a la morbi-mortalidad cardiovascular, sino que también pueden contribuir a la progresión de la ERC. En estudios clínicos, concentraciones altas de fósforo, del producto calcio-fósforo y de la PTH, y niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D se han asociado con un mayor riesgo de progresión de la ERC. (199-202) En modelos

experimentales se ha reportado que la vitamina D y sus análogos atenúan la progresión de la ERC. (203, 204) En estudios clínicos, un aumento del nivel de 25-hidroxivitamina D de 10 ng/mL se asoció con una reducción del 40% del riesgo de progresión de la ERC (201), y el aumento de *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) también se asoció con un mayor riesgo de progresión. (205) El estudio VITAL mostró que la adición de paricalcitol al tratamiento con IECAs, un activador del receptor de la vitamina D, resulta en una reducción significativa de la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética, lo que podría contribuir a la disminución del daño renal. (206) Independientemente del posible efecto de las alteraciones del metabolismo mineral en la progresión de la ERC, hay otros motivos para corregir dichas alteraciones (ver guías 3.33-3.36).

En la Tabla 21 se presenta un resumen de otras intervenciones para retrasar la progresión de la ERC.

Tabla 2 I. Otras intervenciones para retrasar la progresión de la ERC

Dietas hipoproteicas	<ul style="list-style-type: none"> • El efecto de una dieta baja en proteínas es controvertido. • El beneficio en el retraso de la progresión de la ERC es modesto, por lo que se recomienda una restricción proteica leve de 0.8-1.0 g/kg/día, siendo el rango inferior razonable en estadios más avanzados de la ERC, siempre y cuando no haya hipalbuminemia o desnutrición. • El beneficio de las dietas muy bajas en proteínas (0.6 g/kg/día) es modesto y el riesgo de deterioro de los parámetros nutricionales es alto.
Cambios en el estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • La obesidad se asocia con el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. • La restricción de sodio a menos de 2.0 g/día (5 g de NaCl) amplifica el efecto nefroprotector de los IECAs en pacientes con proteinuria; la ingesta alta de sal aumenta la albuminuria en pacientes con sobrepeso y amplifica el efecto de la PA sobre la albuminuria. • Un alto (> 20 por día) y prolongado (> 40 años) consumo de tabaco y una alta dosis acumulada (> 30 paquetes por año) se asocian con un mayor riesgo de progresión de la ERC.
Control de la dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> • La dislipidemia es frecuente en pacientes con ERC, sobre todo en los que tienen síndrome nefrótico. • Estudios experimentales muestran que la dislipidemia no sólo es un factor de riesgo para enfermedad aterosclerótica, sino también para daño glomerular. Sin embargo, falta evidencia clínica que demuestre que el control de la dislipidemia es efectivo en la prevención de la progresión de la ERC.
Otras intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • La evidencia respecto de otras intervenciones, como la corrección parcial de la anemia, la hiperuricemia, la acidosis y las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC, es todavía insuficiente para recomendar su uso, únicamente con el fin de retrasar la progresión de la ERC. Sin embargo, hay otras razones para controlar estas complicaciones de la ERC.

Guías 3.9-3.10

- Se recomienda monitorizar la TeFG y la albuminuria para evaluar el efecto y ajustar las dosis y el número de medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina, así como el uso de otras intervenciones que retrasan la progresión de la ERC. (I)
- Para efectos de seguimiento, la proteinuria se puede evaluar mediante la tasa Alb/Cr o la tasa Prot/Cr. La razón es que en pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día la proteína predominante es la albúmina. (I)
- Se sugiere que las metas de reducción de la TeFG y de la proteinuria sean < 2 mL/min/año y < 500 -1000 mg diarios. (207)
- En la Tabla 22 se resumen las metas terapéuticas recomendadas para maximizar la nefroprotección.

Tabla 22. Metas terapéuticas para maximizar la nefroprotección

<i>Intervención</i>	<i>Objetivo terapéutico</i>
IECAs o ARAs	TeFG < 2 mL/min/año Proteinuria < 500 -1000 mg/día
Control de la HTA	PA $< 130/80$ mm Hg si la albuminuria es > 30 mg/día PA $< 140/90$ mm Hg si la albuminuria es < 30 mg/día
Restricción proteica	0.8 g/kg/día (en estadios avanzados de la ERC) Individualizar si < 0.8 g/kg/día
Control glicémico	Hb A1c $< 7\%$
Tratamiento hipolipemiente	Colesterol LDL < 100 mg/dL (< 70 mg/dL si hay enfermedad arterial coronaria)
Cambios en el estilo de vida	Reducción de peso en obesos (IMC 18.5-24.9), del consumo de sal (< 2 g/día de sodio o < 5 g/día de sal) y suspender el hábito tabáquico

PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA ERC

3.11 Se recomienda evaluar por la presencia de complicaciones a partir del estadio 3 de la ERC (ver Tabla 15). (1C)

3.12 Se sugiere prevenir y/o tratar las complicaciones de la ERC, incluyendo: (*Sin grado*)

- HTA y edema.
- Anemia.
- Alteraciones del metabolismo óseo y mineral.
- Malnutrición.
- Alteraciones electrolíticas y del pH.

3.13 El tratamiento conservador de las complicaciones de la ERC incluye el uso de: (*Sin grado*)

- Dieta.
- Medicamentos.
- Hábitos saludables de estilo de vida.

Comentario:

- Las complicaciones de la ERC suelen aparecer a partir del estadio 3 de la enfermedad. (I)
- Periódicamente se debe evaluar al paciente y monitorizar ciertos estudios de laboratorio para detectar tempranamente la presencia de complicaciones de la ERC. Las recomendaciones sobre la periodicidad de las revisiones médicas y los estudios de laboratorio no han sido analizadas sistemáticamente. En la Tabla 16 se propone un cronograma sobre la periodicidad de las evaluaciones.

- Las complicaciones más frecuentes de la ERC incluyen: sobrecarga de volumen (incluyendo edema y HTA), anemia, alteraciones del metabolismo mineral, desnutrición y alteraciones electrolíticas y del pH.
- El tratamiento conservador de las complicaciones de la ERC incluye el uso de medidas dietéticas y medicamentos. Como los pacientes con ERC, particularmente si son diabéticos, reciben en promedio 9-10 medicamentos, es necesario evaluar interacciones medicamentosas y ajustar las dosis de los mismos (Tablas 18, 29, 42 y 45). (1, 114)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

3.14 El tratamiento de la HTA se justifica porque se asocia con:

- Retraso de la progresión de la ERC. (1A)
- Reducción del riesgo de ECV y de hipertrofia del ventrículo izquierdo. (2B)

3.15 Se recomienda medir y clasificar la presión arterial (PA) de acuerdo con los criterios del JNC7 (ver guía 1.3.1). (1A)

3.16 En la evaluación inicial de la HTA en pacientes con ERC se debe determinar, Tabla 23: (Sin grado):

- La presencia de daño en órganos blanco.
- La presencia de factores de riesgo y/o de enfermedad CV.
- La causa de la HTA (excluir causas secundarias diferentes a la ERC, particularmente la HTA de origen renovascular y el riñón poliquístico).

3.17 Se sugiere que la meta del tratamiento tanto en pacientes con nefropatía diabética como no diabética sea mantener la PA a $< 130/80$ mm Hg (2D) si hay proteinuria (albuminuria ≥ 30 mg/día) y a $< 140/90$ (1B) si no hay proteinuria (albuminuria < 30 mg/día).

3.18 El tratamiento de la HTA típicamente incluye (Fig. 4):
(Sin grado)

- Medidas dietéticas.
- Modificaciones del estilo de vida.
- Medicamentos antihipertensivos (incluyendo diuréticos).
- Medidas para optimizar la adherencia al tratamiento.

3.19 Las medidas dietéticas consisten en reducir la ingesta de sodio a menos de 2.0 g/día (5 g de NaCl). (1A) Otras modificaciones de la dieta dependen del estadio de la ERC y de la presencia de enfermedades concomitantes (obesidad, dislipidemia, DM). (Sin grado)

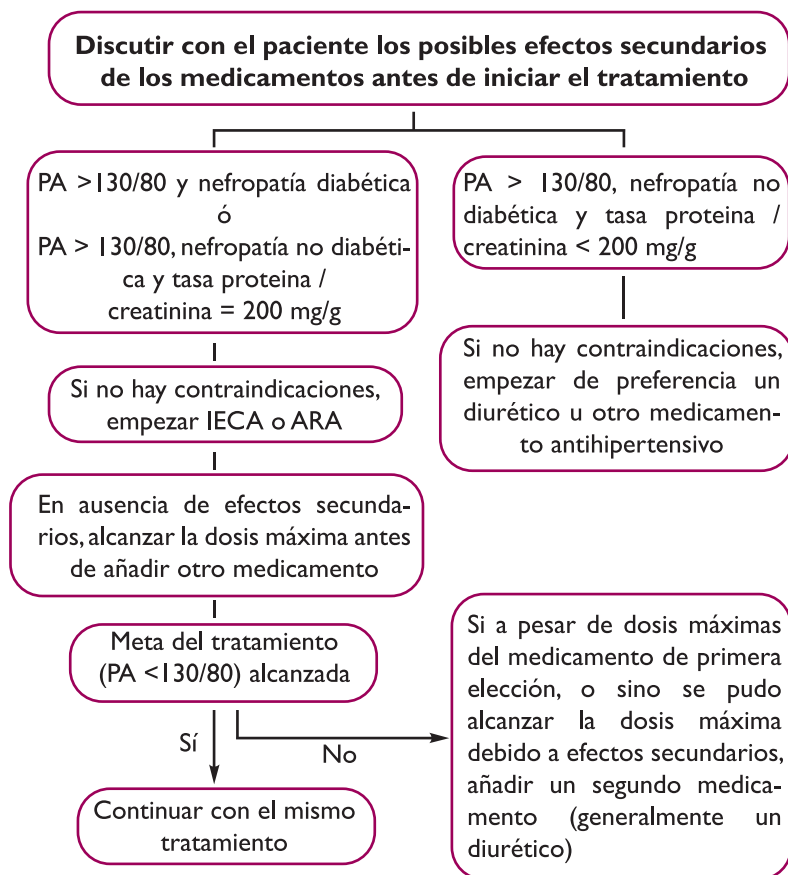
3.20 Las modificaciones del estilo de vida se sugieren como parte de una estrategia para disminuir la PA y reducir el riesgo CV, e incluyen: (2B)

- Reducción de peso y/o mantener el IMC entre 18.5-24.9 kg/m².
- Ejercicio.
- Consumo moderado de alcohol (se permite la ingesta de ≤ 2 copa/día en hombres y ≤ 1 copa/día en mujeres).
- Cese del hábito tabáquico.

3.21 Respecto del tratamiento farmacológico de la HTA (Fig. 4):

- 3.21.3 Los IECAs y los ARAs son de primera elección tanto en pacientes con nefropatía diabética como en no diabética, si hay microalbuminuria (30-300 mg/día) (2D) o albuminuria (> 300 mg/día). (1B)
- 3.21.4 En la mayoría de los pacientes es necesario añadir un diurético para controlar óptimamente la PA (Fig. 5). (1A)
- 3.21.5 Se sugiere que la elección de medicamentos antihipertensivos adicionales se base en otras indicaciones, sobre todo de tipo CV (Tabla 24), y tomando en consideración posibles efectos secundarios e interacciones medicamentosas. (2B)
- 3.21.6 Frecuentemente se requiere el uso de varios medicamentos (≥ 2) para controlar óptimamente la PA. (1A)
- 3.21.7 Dependiendo del estadio de la ERC y del riesgo CV, se sugiere iniciar el tratamiento con dos medicamentos en prescripción diferente o combinados si la PA sistólica es > 20 mm Hg por arriba de la PA objetivo. (Sin grado)
- 3.21.8 Una vez controlada la HTA, se sugiere simplificar el tratamiento antihipertensivo de mantenimiento lo más posible mediante el uso de medicamentos de acción prolongada (una vez al día) o combinaciones de dos o tres medicamentos en una sola pastilla. (2B)

Fig. 4. Algoritmo sobre el tratamiento farmacológico de la HTA



Adaptado de (169).

3.22 Respecto del tratamiento farmacológico con IECAs/ARAs:

3.22.1 A menos que haya contraindicaciones para su uso, se recomienda usarlos de primera elección en dosis moderadas o altas. (1A)

- 3.22.2 La elección de IECAs o ARAs debe tomar en consideración el costo y los efectos secundarios de cada grupo de medicamentos. *(Sin grado)*
- 3.22.3 Se sugiere que los IECAs y los ARAs se usen como alternativas uno por otro, si la clase de medicamentos preferidos no puede ser usada. *(2B)*
- 3.22.4 Los IECAs y los ARAs se pueden usar concomitantemente en algunos pacientes para alcanzar un control óptimo de la PA y/o disminuir la proteinuria. *(2D)*
- 3.22.5 Se recomienda monitorizar periódicamente la PA, la TeFG y el nivel sérico de potasio. *(1A)*
- 3.22.6 En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con IECAs o ARAs puede continuarse si:
- La TFG no disminuye más del 30% del valor basal en los primeros 4 meses de tratamiento. *(2B)*
 - Los niveles de potasio sérico son < 5.5 mEq/L. *(2B)*
 - La monitorización en pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5) es frecuente y de preferencia es realizada y/o supervisada por un nefrólogo. *(2B)*
- 3.22.7 Los IECAs/ARAs no deben usarse, o sólo con precaución, en las siguientes situaciones: *(1A)*
- En pacientes con alergia, embarazo, historia de angioedema o tos crónica no deben usarse.
 - En pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que causan hiperkalemia

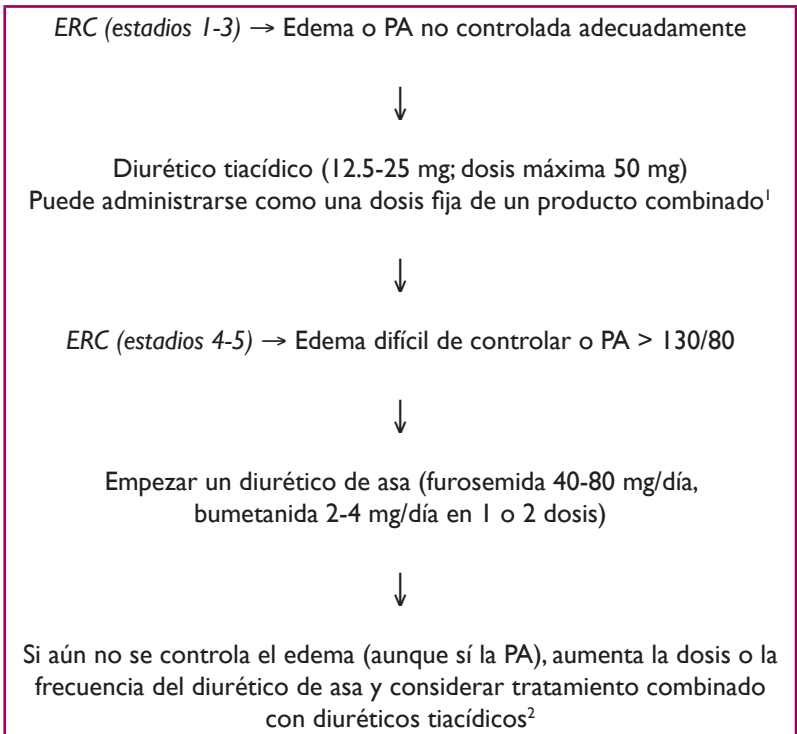
(como AINES, diuréticos ahorradores de potasio, beta-bloqueadores no selectivos, ciclosporina, heparina) o sustitutos de sal (cloruro de potasio), y en aquellos con estenosis de la arteria renal bilateral (o unilateral en riñón único) pueden usarse, pero con precaución.

3.23 Respecto del tratamiento farmacológico con diuréticos (Fig. 5):

- 3.23.1 Es necesario su uso en la mayoría de pacientes hipertensos con ERC. (IA)
- 3.23.2 Las tiazidas (en dosis única diaria) se recomiendan en pacientes con TFG > 30 mL/min/1.73 m² (ERC estadios 1-3). (IA)
- 3.23.3 Los diuréticos de asa (en una o más dosis diarias) se pueden usar en cualquier estadio de ERC, particularmente en pacientes con TFG < 30 mL/min/1.73 m² (ERC estadios 4-5). (IA)
- 3.23.4 Los diuréticos de asa se pueden usar en combinación con tiazidas en pacientes con sobrecarga importante de volumen y edema. (IA)
- 3.23.5 Se recomienda evitar los diuréticos ahorradores de potasio en las siguientes situaciones: (IA)
 - Pacientes con TFG < 30 mL/min/1.73 m² (ERC estadios 4-5).
 - Pacientes que reciben concomitantemente IECAs o ARAs.
 - Pacientes con otros factores de riesgo para hiperpotasemia.

3.23.6 Se recomienda evaluar periódicamente por la presencia de datos de depleción de volumen (p. ej., hipotensión, disminución de la TFG, aumento de la relación BUN/creatinina), alteraciones del nivel sérico de potasio y otras alteraciones electrolíticas. (1A)

Fig. 5. Algoritmo sobre el uso de diuréticos en el tratamiento de la HTA



¹ Se puede añadir un diurético ahorrador de potasio si hay hipokalemia persistente ($K < 3.5$).

² En un paciente edematoso con control adecuado de la PA puede ser necesario reducir la dosis de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente IECA's o ARAs.

Adaptado de (169).

3.24 Medidas para optimizar la adherencia al tratamiento:

- 3.24.1 Se sugiere identificar las barreras de apego al tratamiento y tratar de solucionarlas con la ayuda de otros profesionales de la salud (p. ej., especialista en nutrición, trabajadora social). (2B)
- 3.24.2 La educación del paciente y sus familiares acerca del tratamiento antihipertensivo debe tomar en consideración el nivel cultural y de comprensión, así como factores económicos. (2B)

Comentario:

Guías 3.14-3.15

- Dado que la HTA es un factor de riesgo para la progresión de la ERC y el desarrollo de enfermedad CV (incluyendo hipertrofia del ventrículo izquierdo), se justifica el tratamiento de esta complicación. Además el control de la HTA reduce el riesgo de que se presente una urgencia/emergencia hipertensiva (25, 170) y probablemente el riesgo de morbi-mortalidad en la fase de terapia sustitutiva.
- Los criterios para medir correctamente la PA se presentan en la guía 1.3.1.

Guía 3.16

- En la evaluación de la causa de la HTA y de la presencia de daño a órganos blanco y de factores de riesgo y/o enfermedad CV, se recomienda considerar los estudios que se enumeran en la Tabla 23. (25)

Tabla 23. Evaluación de la HTA

<i>Historia clínica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de HTA. • Ingesta de alcohol y hábito tabáquico. • Uso de ciertos medicamentos (p. ej., descongestionantes nasales, anticonceptivos orales, AINEs). • Síntomas de causas secundarias (p. ej., hipertiroidismo, feocromocitoma, historia sugestiva de HTA de origen renovascular). • Síntomas de enfermedad CV y de factores de riesgo CV.
<i>Examen físico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Peso y talla para calcular el IMC. • Hábito cushingoide. • Fondo de ojo (descartar retinopatía hipertensiva). • Soplos carotídeos o abdominales. • Latido de la punta, soplos, galopes. • Palpación de los riñones (descartar riñón poliquístico). • Pulsos femorales (descartar coartación de la aorta). • Signos de síndrome urémico.
<i>Estudios de laboratorio y gabinete</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de proteinuria, EGO y creatinina sérica. • Glicemia en ayunas y electrolitos séricos (K, HCO₃, ácido úrico). • Perfil completo de lípidos después de 12 horas de ayuno. • Electrocardiograma. • Otros si están indicados para determinar la causa o la presencia de complicaciones (p. ej., ultrasonido renal).

Adaptado de (169).

- En la evaluación inicial también es importante determinar: (170)
 - » La presencia de otras comorbilidades.
 - » Efectos secundarios y posibles complicaciones del tratamiento farmacológico.
 - » Barreras para la adherencia al tratamiento.
- Los pacientes que tienen HTA resistente (PA descontrolada a pesar de recibir dosis adecuadas de 3 o más antihipertensivos, incluyendo un diurético) o de difícil control, y aquellos en los que se sospecha estenosis de la arteria renal, se recomienda referirlos al nefrólogo para su evaluación. (170)
- Se debe sospechar estenosis de la arteria renal en las siguientes situaciones: (25, 170)
 - » Inicio de la HTA antes de los 30 o después de los 55 años de edad.
 - » Desarrollo abrupto de la HTA.
 - » Aceleración de la HTA previamente bien controlada.
 - » HTA refractaria al tratamiento con 3 medicamentos.
 - » Retinopatía acelerada.
 - » HTA maligna.
 - » Soplo abdominal sistólico-diastólico.
 - » Edema pulmonar agudo episódico.
 - » Evidencia de arteriosclerosis generalizada.
 - » Falla renal aguda con el uso de IECAs o ARAs.
 - » Asimetría del tamaño renal (diferencia de tamaño > 1.5 cm entre ambos riñones por ultrasonido renal).

- De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología, se debe sospechar hiperaldosteronismo primario en las siguientes situaciones: (208)
 - » HTA moderada o severa (≥ 160 o 180 mm Hg).
 - » HTA resistente al tratamiento (PAS > 140 y PAD > 90 , a pesar de tratamiento con 3 medicamentos antihipertensivos, incluyendo diuréticos).
 - » Pacientes hipertensos con hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos.
 - » HTA con un incidentaloma adrenal.
- Se sugiere considerar el monitoreo ambulatorio de la PA en las siguientes situaciones: (170)
 - » Sospecha de HTA de la bata blanca.
 - » HTA resistente al tratamiento.
 - » Síntomas de hipotensión tras la toma de medicamentos antihipertensivos.
 - » HTA episódica.

Guías 3.17-3.18

- La meta del tratamiento es mantener la PA $< 130/80$ mm Hg si hay proteinuria (albuminuria > 30 mg/día) y a $< 140/90$ si no hay proteinuria (albuminuria < 30 mg/día). (140, 209)
- Aunque existe evidencia de que dichos niveles de control de la PA reducen el riesgo de progresión de la ERC, no está claro que sean los óptimos para reducir el riesgo CV. Si en un paciente individual hay discrepancia entre el tratamiento recomendado para reducir el riesgo de progresión de la ERC y el riesgo CV, la decisión deberá tomarse individualmente con base en la estratificación del riesgo de progresión de la ERC y de riesgo CV. (170)

- El tratamiento de la HTA incluye: medidas dietéticas, cambios en el estilo de vida, medicamentos antihipertensivos y medidas para optimizar la adherencia al tratamiento.

Guías 3.19-3.20

- Se sugieren las siguientes medidas dietéticas y del estilo de vida: (170)
 - » Reducir la ingesta de sodio a < 2.0 g/día (< 5 g de NaCl).
 - » Dieta de reducción de peso si el IMC es ≥ 25 kg/m² (18.1-24.9).
 - » Consumo moderado de alcohol (se permite la ingesta de ≤ 2 copas/día en hombres y ≤ 1 copa/día en mujeres).
 - » Ejercicio (al menos 30 minutos diarios de caminata, de ser posible la mayor parte de los días de la semana).
 - » Cese del hábito tabáquico.

Guías 3.21-3.24

- Los IECAs y ARAs son los antihipertensivos de elección porque reducen la progresión de la ERC por un doble mecanismo: reducción de la HTA sistémica y vasodilatación preferente de la arteriola eferente. (170)
- Efectos secundarios de los IECAs incluyen: tos (10-20%), angioedema ($< 1\%$), hiperpotasemia (la frecuencia varía de acuerdo con el estadio de la ERC, siendo más frecuente en estadios avanzados), disgeusia (hasta el 6% con captopril), leucopenia y agranulocitosis ($< 1\%$), reacciones alérgicas cutáneas (hasta el 10% con captopril) y aumento de los niveles de litio. La frecuencia de tos

(rara) e hiperpotasemia es menor con los ARAs. Ambos están contraindicados en el embarazo y en pacientes que tienen historia de angioedema. (170)

- La elección de medicamentos antihipertensivos adicionales debe basarse en otras indicaciones, sobre todo de tipo CV (Tabla 24), y también tomando en consideración posibles efectos secundarios e interacciones medicamentosas (Tabla 25). (170)

Tabla 24. Antihipertensivos de elección para la ECV

	<i>Diuréticos</i>	<i>IECAs/ ARAs</i>	<i>Beta bloqueadores</i>	<i>Antagonistas del calcio</i>
Insuficiencia cardiaca	X	X	X	
Post-IAM con disfunción sistólica		X		
Post-IAM			X	
Angina estable			X	X
Taquicardia supra- ventricular			X	X ¹

¹ Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. IAM = infarto agudo de miocardio.

Adaptado de (169).

Tabla 25. Efectos adversos potenciales de combinaciones de medicamentos antihipertensivos

<i>Combinaciones</i>	<i>Efecto adverso potencial</i>
Betabloqueadores y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	Bradicardia Bloqueo cardiaco
Diuréticos ahorradores de potasio e IECAs	Hiperpotasemia
Diuréticos ahorradores de potasio y ARAs	Hiperpotasemia
Verapamil y prazosina	Reducción del aclaramiento del verapamil
Clonidina y betabloqueador	Aumento de la gravedad del efecto rebote al suspender la clonidina

Adaptado de (169).

- Los IECAs, los ARAs y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) tienen un mayor efecto antiproteinúrico en la nefropatía diabética y no diabética que otros medicamentos antihipertensivos. (170) Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino) pueden disminuir y en algunos casos aumentar levemente la proteinuria, ya sea si se administran solos o en combinación con IECAs o ARAs. (210)
- Para la dosificación inicial, el aumento de la dosis y la monitorización se recomienda tomar en consideración los siguientes puntos: (170)
 - » Discutir con el paciente los posibles efectos secundarios de los medicamentos antes de iniciar el tratamiento.
 - » Para hacer cambios en la dosis hay que esperar al menos 4 semanas.
 - » En ausencia de efectos secundarios, hay que alcanzar la dosis máxima del medicamento de primera elección antes de añadir otro.
 - » Si no se alcanza la meta del tratamiento a pesar de usar dosis máximas del medicamento de elección, o si no se puede alcanzar la dosis máxima debido a efectos secundarios, se puede añadir otro medicamento. Es importante notar que la mayoría de los pacientes requieren dos o más medicamentos para controlar adecuadamente la presión arterial y que la frecuencia de HTA resistente es alta (alrededor del 30%).
 - » En la elección del medicamento adicional, se debe tomar en consideración: a) el efecto benéfico en otras comorbilidades (sobre todo CVs); b) la eficacia de la combinación (en este sentido, los diuréticos).

cos son muy eficaces); c) la posible disminución de los efectos secundarios del medicamento de primera elección. También se deben tomar en cuenta el efecto en la calidad de vida, el costo y la adherencia al tratamiento. Se recomienda usar medicamentos de larga duración (dosis única diaria), con pocos efectos secundarios e interacciones farmacológicas y de menor costo.

- » La falta de respuesta puede deberse a problemas con la adherencia al tratamiento (incluyendo la dieta baja en sodio) o el uso de otros medicamentos que aumentan la PA, como: AINES, aminas simpaticomiméticas, estrógenos (incluyendo anticonceptivos orales y terapia estrogénica de reemplazo), metilxantinas (teofilina, cafeína), ciclosporina, eritropoyetina, nicotina, cocaína y otras drogas ilícitas, así como el fenómeno de rebote después de suspender ciertos medicamentos o adición de otras sustancias (p. ej., beta bloqueadores, agonistas alfa, antagonistas del calcio, opioides, alcohol).
- » Respecto del uso de diuréticos, las tiazidas se pueden usar en pacientes con TeFG > 30 mL/min. El uso de diuréticos ahorradores de potasio concomitantemente con tiazidas se puede justificar en pacientes con hipokalemia persistente (< 3.5mEq/L) o hipertensión resistente. (170) En tal caso, se debe empezar con dosis bajas y aumentarlas lentamente, así como monitorizar con frecuencia el nivel sérico de potasio. Se recomienda evitar el uso de diuréticos ahorradores de potasio en pacientes que tienen una TeFG < 30 mL/min (estadios 4-5 de ERC), en los que reciben concomitantemente IECAs/ARAs y en los que tienen otros factores de riesgo para hiperkalemia (p. ej., hipoaldosteronismo hiporreninémico).

- » En países muy cálidos y con escasos recursos económicos, antes de prescribir diuréticos se recomienda verificar la ocupación del paciente y el consumo de agua y vegetales, particularmente si no hay edema o es mínimo.
- La monitorización debe incluir el efecto sobre la PA, la progresión de la ERC y el riesgo CV, así como la aparición de efectos secundarios. En términos generales, la frecuencia recomendada de monitoreo con el uso de IECAs/ARAs o diuréticos es la siguiente (Tabla 26): (170)

Tabla 26. Frecuencia sugerida de seguimiento del tratamiento de la HTA

<i>120-129</i>	<i>130-139</i>	<i>140-159</i>	<i>≥ 160</i>
6 meses	< 3 meses	< 4 semanas	< 2 semanas

Adaptado de (170).

- La frecuencia recomendada de seguimiento para detectar cambios en la TFG con el tratamiento con IECAs/ARAs es (Tabla 27):

Tabla 27. Frecuencia recomendada de seguimiento para detectar cambios en la TFG con el tratamiento con IECAs/ARAs

	<i>Estadios 1-2</i>	<i>Estadio 3</i>	<i>Estadios 4-5</i>
Después del inicio del Tx o de cambio de dosis	4 semanas	2-4 semanas	< 2 semanas
Subsecuente	6 meses	3-6 meses	1-3 meses

Adaptado de (170).

- Si, una vez excluidas otras posibles causas, especialmente la hipovolemia, la reducción de la TFG con el tratamiento con IECAs/ARAs es < 30%, se recomienda continuar con el mismo. Si la reducción es mayor se recomienda

reducir la dosis y reevaluar la TeFG en 5-7 días. Si la reducción persiste o aumenta, puede ser necesario suspender el tratamiento. Un estudio reciente reportó que la reducción inicial de la TeFG en los primeros 3 meses de tratamiento con losartán predice una progresión de la ERC más lenta a largo plazo. (211, 212)

- Los ancianos pueden ser especialmente sensibles al tratamiento con IECAs/ARAs, particularmente si toman diuréticos de forma concomitante.
- En la Tabla 28 se dan recomendaciones para el manejo del potasio en pacientes hipertensos con ERC que reciben tratamiento con IECAs/ARAs. (170)

Tabla 28. Manejo del potasio en pacientes hipertensos con ERC

	< 4.5 mEq/L	4.6-5.0 mEq/L	5.1-5.5 mEq/L	> 5.5 mEq/L
Educación para ↓ la ingesta de potasio	No	Sí	Sí	Sí
Tx para ↓ el nivel sérico de potasio	No	No	Junto con el inicio del Tx anti-HTA con IECA/ARA	Antes de iniciar el Tx anti-HTA con IECA/ARA
Frecuencia de monitorización del nivel sérico de potasio	≥ 4 sem	2-4 sem	≤ 2 sem	≤ 2 sem

Adaptado de (170).

- En la Tabla 29 se describen los ajustes de dosis de medicamentos antihipertensivos frecuentemente utilizados en pacientes con ERC.

Tabla 29. Ajuste de dosis de medicamentos para tratar la HTA en pacientes con ERC

Clase	Medicamento	Aclar. de Cr	Ajuste de dosis en ERC
IECAs	Captopril	10-50 < 10	75% de la dosis normal 50% de la dosis normal
	Benazepril		5 mg/d inicialmente; dosis máxima 40 mg/d
	Enalapril	30-80	Iniciar con 5 mg/d; dosis máxima 40 mg/d
		< 30	Iniciar con 2.5 mg/d; dosis máxima 40 mg/d
	Fosinopril		No requiere ajuste de dosis
	Lisinopril	> 30	Iniciar con 10 mg/d
		10-30	Iniciar con 5 mg/d
	Quinapril	> 60	Iniciar con 10 mg/d
30-60 10-30		Iniciar con 5 mg/d Iniciar con 2.5 mg/d	
Ramipril	< 40	Iniciar con 1.25 mg/d y subir dosis cuidadosamente a 5 mg/d	
Trandolapril	< 30	Iniciar con 0.5 mg/d y subir dosis cuidadosamente	
ARAs	Losartán		No requiere ajuste de dosis
	Irbesartán		No requiere ajuste de dosis
	Candesartán		No requiere ajuste de dosis
	Telmisartán		No requiere ajuste de dosis
	Valsartán		No requiere ajuste de dosis
Beta-bloqueadores	Acebutolol	25-49	Reducir dosis 50%
		< 45	Reducir dosis 75%
	Atenolol	15-35	Administrar 50 mg/d
		< 15	Administrar 50 mg c/3er día
Bisoprolol	< 40	Iniciar con 2.5 mg/d y subir dosis cuidadosamente	
Nadolol	31-40	Cada 24-36 h o el 50% de la dosis normal	
	10-30	Cada 24-48 h o 50% de la dosis normal	
	< 10	Cada 40-60 h o 25% de la dosis normal	

Clase	Medicamento	Aclar. de Cr	Ajuste de dosis en ERC
Beta-bloqueadores	Esmolol		No requiere ajuste de dosis
	Metoprolol		No requiere ajuste de dosis
	Pindolol		No requiere ajuste de dosis
	Carvedilol		No requiere ajuste de dosis
Agonistas centrales	Clonidina	< 10	Reducir dosis normal 50-75% al inicio
	Metildopa	> 50 10-50 < 10	Administrar cada 8 h Administrar cada 8-12 h Administrar cada 12 a 24 h
Inhibidores α_1	Prazocina		No requiere ajuste de dosis
	Doxazocina		No requiere ajuste de dosis
	Terazocina		No requiere ajuste de dosis
Antagonistas del calcio	Verapamilo	< 10	50-75% de la dosis normal
	Diltiazem		Usar con precaución
	Nifedipina		No requiere ajuste de dosis
	Amlodipina		No requiere ajuste de dosis
	Felodipina		No requiere ajuste de dosis
	Isradipina	30-80 < 10	Biodisponibilidad \uparrow 45% Biodisponibilidad \downarrow 20-50%
	Nisoldipina		No requiere ajuste de dosis
	Nitrendipino		No hay información
Diuréticos	Bumetanida		No requiere ajuste de dosis
	Furosemida		No requiere ajuste de dosis
	Torseמידا		No requiere ajuste de dosis
	Metolazona		No requiere ajuste de dosis
	Tiazidas		No requiere ajuste de dosis
	Amilorida	30-50 < 30	50% de la dosis Evitar su uso
	Triamterene	< 30	Evitar su uso
	Espironolactona	< 30	No requiere ajuste de dosis Evitar su uso
	Epleronona	< 30	No requiere ajuste dosis Evitar su uso

Adaptado de (170).

ANEMIA

3.25 Evaluación y diagnóstico de la anemia (Fig. 6):

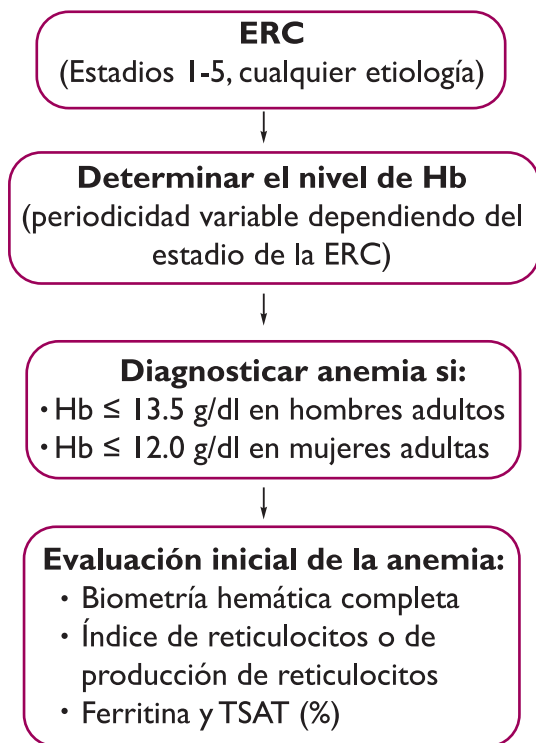
- 3.25.1** Se sugiere evaluar la presencia de anemia en todo paciente con ERC, independientemente de su estadio o etiología. *(Sin grado)*
- 3.25.2** Se sugiere evaluar la presencia de anemia midiendo los niveles de hemoglobina (Hb) con una periodicidad variable dependiendo del estadio de la ERC (ver Tabla 16). *(Sin grado)*
- 3.25.3** Se sugiere hacer el diagnóstico de anemia si el nivel de Hb es: *(Sin grado)*
- < 13.5 g/dL en hombres adultos.
 - < 12.0 g/dL en mujeres adultas.

3.26 Diagnóstico de la anemia asociada a la ERC (Fig. 6):

- 3.26.1** Para confirmar que la anemia es debida a la ERC se deben excluir otras causas, para lo cual se sugiere la realización de los siguientes estudios: *(Sin grado)*
- Biometría hemática completa (que incluya volumen corpuscular medio [VCM], hemoglobina corpuscular media [MCH], concentración de hemoglobina corpuscular media [CMCH], cuenta leucocitaria y diferencial, y cuenta plaquetaria).
 - Índice de reticulocitos o índice de producción de reticulocitos.
 - Estudios de ferrocínética (ferritina y porcentaje de saturación de transferrina [TSAT]).

- En algunos casos puede ser necesario medir niveles de ácido fólico y vitamina B12 (p. ej., cuando el VCM está elevado o hay alteraciones de la cuenta leucocitaria o plaquetaria).

Fig. 6. Algoritmo sobre diagnóstico y evaluación inicial de la anemia de la ERC



3.26.2 Se sugiere sospechar otras causas de anemia diferentes a la ERC cuando: *(Sin grado)*

- La gravedad de la anemia es desproporcionada al estadio de ERC.
- Hay evidencia de deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B12.

- Hay evidencia de leucopenia o trombocitopenia.
- Hay evidencia de trombocitosis (p. ej., en la anemia ferropénica).

3.27 Tratamiento y nivel óptimo de Hb (Fig. 7):

3.27.1 La anemia de la ERC se puede tratar con: *(Sin grado)*

- Hierro (oral o IV).
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).
- Adyuvantes de la eritropoyesis.
- Transfusiones de sangre.

3.27.2 Se recomienda individualizar el nivel óptimo de Hb tomando en consideración los beneficios potenciales (mejoría en la calidad de vida y evitar transfusiones) y los riesgos (efectos adversos, sobre todo cardiovasculares). *(1B)*

3.27.3 En pacientes tratados con AEE, en general se recomienda que el nivel de Hb se mantenga entre 10 y 12 g/dL (2B), sin sobrepasar intencionalmente 13 g/dL (1A).

3.27.4 En pacientes con neoplasia previa o reciente y en aquellos con historia de accidente vascular cerebral se recomienda evitar los AEEs, o usarlos con mucha cautela tomando en consideración el balance riesgo-beneficio. *(1B)*

3.28 Tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) (Fig. 7):

3.28.1 Dosis inicial y monitorización: *(Sin grado)*

- La dosis inicial y la frecuencia de administración dependen del tipo de AEE utilizado (de

acción corta o larga), la Hb basal, la Hb objetivo y otras circunstancias clínicas.

- Se sugiere que los niveles de Hb no aumenten más de 1-2 g/dL por mes hasta alcanzar la Hb objetivo.
- Se sugiere que el intervalo mínimo para el ajuste de dosis de los AEE sea de 2 semanas.
- Se sugiere monitorizar los niveles de Hb al menos cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento, y mensualmente una vez que se haya alcanzado el nivel de Hb objetivo.
- Se sugiere usar la menor dosis posible de AEE para alcanzar y/o mantener el nivel de Hb objetivo, y no escalar repetidamente la dosis si la respuesta al tratamiento con AEE es inadecuada (ver Guía 3.33).

3.28.2 Vía de administración: *(Sin grado)*

- Por razones de conveniencia y eficacia, se sugiere administrar los AEE por vía subcutánea (SC).

3.29 Tratamiento con hierro (Fig. 7):

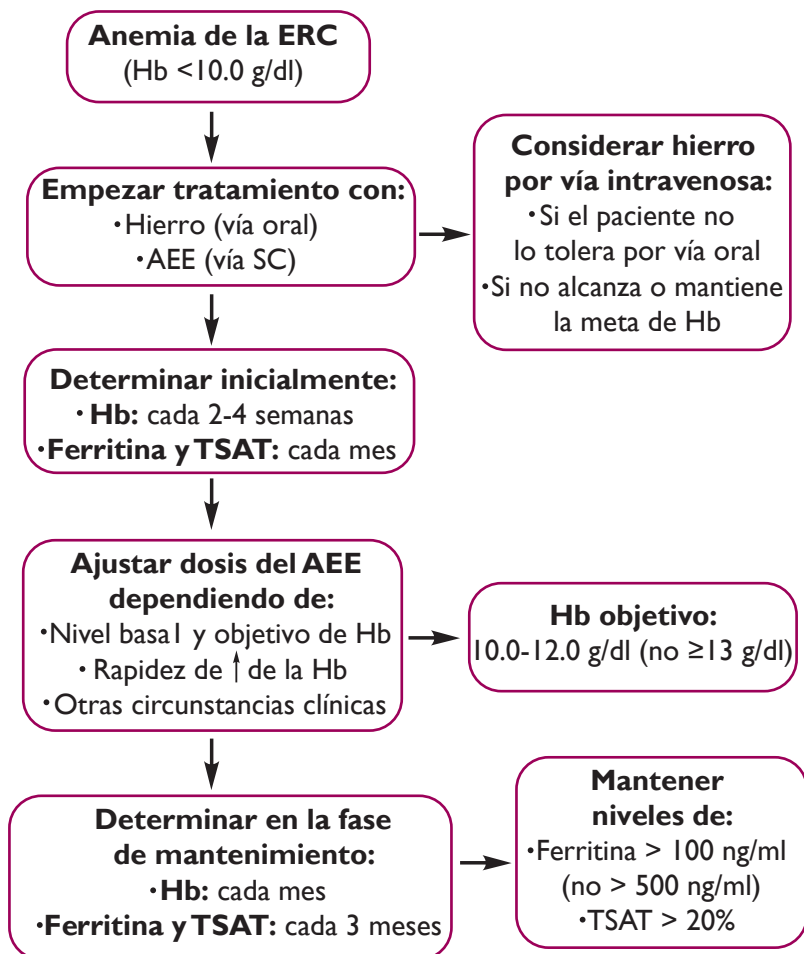
3.29.1 Se sugiere administrar hierro: *(Sin grado)*

- Para corregir la anemia ferropénica.
- Para corregir la deficiencia de hierro antes de iniciar el tratamiento con AEE.
- Para prevenir el desarrollo de deficiencia de hierro durante el tratamiento con AEE.

- 3.29.2** En pacientes con anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener un nivel mínimo de ferritina sérica > 100 ng/mL (sin exceder 500 ng/mL) y de saturación de transferrina $> 20\%$. (*Sin grado*)
- 3.29.3** Se recomienda evaluar los niveles de ferritina y de saturación de transferrina: (*Sin grado*)
- Cada mes al inicio del tratamiento con AEEs.
 - Cada 3 meses durante la fase de mantenimiento.
- 3.29.4** Por razones de conveniencia se sugiere prescribir hierro por vía oral. En caso de intolerancia gástrica o insuficiencia de esta vía de administración para alcanzar y/o mantener niveles adecuados de ferritina y saturación de transferrina, se sugiere administrar hierro por vía intravenosa. (*Sin grado*)
- 3.29.5** Debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad con la administración de hierro dextrano IV de alto peso molecular, se sugiere contar con personal médico y equipo de reanimación durante la administración de esta formulación de hierro. (*Sin grado*)
- 3.29.6** Aunque el riesgo de reacciones de hipersensibilidad es menor con otras formulaciones de hierro IV (p. ej., sacarato o gluconato), se sugiere contar con personal médico y equipo de reanimación durante la administración del mismo. (*Sin grado*)

3.29.7 Se sugiere interpretar los resultados de ferritina sérica y saturación de transferrina junto con los niveles de Hb y la dosis de AEE para guiar la conducta terapéutica. (Sin grado)

Fig. 7. Algoritmo para el tratamiento de la anemia de la ERC



3.30 Tratamiento con adyuvantes de la eritropoyesis:

- 3.30.1** No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de L-carnitina, vitamina C o pentoxifilina en el tratamiento de la anemia de la ERC. *(Sin grado)*
- 3.30.2** No se recomienda el uso de andrógenos como coadyuvantes a los AEEs en el tratamiento de la anemia de la ERC. *(IA)*

3.31 Tratamiento con transfusiones de glóbulos rojos:

- 3.31.1** Se sugiere evitar transfusiones de glóbulos rojos en pacientes con anemia crónica sintomática que son candidatos a trasplante renal, debido al riesgo de sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad. *(Sin grado)*
- 3.31.2** En ciertas situaciones, se sugiere considerar el uso de transfusiones de glóbulos rojos, incluyendo: *(Sin grado)*
- Pacientes con anemia crónica sintomática, si no se dispone de AEE.
 - Pacientes con anemia crónica sintomática, con neoplasia maligna previa o reciente, o con historia de accidente vascular cerebral.
 - Pacientes inestables en los que se requiere corrección rápida de la anemia (p.ej., sangrado agudo, corrección preoperatoria del nivel de Hb, enfermedad arterial coronaria inestable).

3.32 Respuesta inadecuada al tratamiento:

3.32.1 En ciertas situaciones se sugiere buscar factores de respuesta inadecuada al tratamiento con AEE y hierro, como: (*Sin grado*)

- Incremento en los requerimientos de AEE para mantener el mismo nivel de Hb.
- Disminución significativa del nivel de Hb a pesar de mantener una dosis constante de AEE.
- Fallo para alcanzar un nivel de Hb ≥ 10 g/dL con dosis altas de AEE (> 200 UI/kg/semana).

3.32.2 El factor más frecuente de respuesta inadecuada al tratamiento con AEE es una insuficiente repleción de las reservas de hierro. Si se corrobora que las reservas de hierro son adecuadas, se sugiere buscar otras causas de respuesta inadecuada (ver comentario). (*Sin grado*)

3.32.3 En pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento, se sugiere no escalar repetidamente la dosis de AEE. (*Sin grado*)

3.32.4 Se sugiere sospechar aplasia pura de glóbulos rojos mediada por anticuerpos en pacientes tratados por más de 4 semanas con AEE si: (*Sin grado*)

- Hay un descenso rápido de los niveles de Hb de 0.5-1.0 g/dL/semana, o cuando se requieren 1-2 transfusiones por semana.
- La cuenta leucocitaria y plaquetaria es normal.
- La cuenta absoluta de reticulocitos es menor de 10 000/ml.

Comentario:**Guía 3.25 (213)**

- Con pocas excepciones (p. ej., la enfermedad renal poli-
quística), la anemia se desarrolla en prácticamente todos
los pacientes con estadios avanzados de ERC.
- La prevalencia de la anemia aumenta conforme progresa
la ERC.
- Para diagnosticar la anemia se recomienda medir niveles
de Hb en vez de hematocrito, debido a la alta variabili-
dad y pobre estandarización de este último.
- Es importante identificar a los pacientes con ERC aun
cuando están en estadios tempranos de la enfermedad,
debido a que hay una alta probabilidad de encontrar de-
ficiencias nutricionales o vitamínicas y otras comorbili-
dades. También porque la anemia es un factor de riesgo
para el desarrollo de resultados adversos (hospitaliza-
ciones, mortalidad, complicaciones CV y alteraciones
cognitivas).
- El diagnóstico de anemia se establece si el nivel de Hb
está por debajo de la percentila 95 de la distribución de
Hb (en este caso, de la distribución de Hb de la Encuesta
Nacional de Salud y Nutrición de EEUU).
- Es importante tomar en cuenta que, además de la edad,
el sexo (pérdidas menstruales y embarazo) y la raza, hay
otros factores que influyen en el nivel basal de Hb, como
la altitud y el hábito tabáquico. En general, la Hb aumen-
ta 0.6 g/dL en hombres y 0.9 g/dL en mujeres por cada
1000 metros de altura por arriba de los primeros 1000
metros de altitud.

Guía 3.26 (213)

- La anemia de la ERC típicamente es normocítica, normocrómica e hipoproliferativa.
- La cuenta absoluta de reticulocitos normal es de 40 000-50 000 células/ μ l de sangre. El índice de reticulocitos (IR) se calcula dividiendo el número observado de reticulocitos entre el número normal de reticulocitos. El índice de producción de reticulocitos (IPR) es más preciso porque se ajusta por la liberación de reticulocitos inmaduros de la médula ósea; se obtiene dividiendo el IR entre el tiempo de maduración de los reticulocitos (1.5 días para valores de Hb entre 10-13 g/dL, 2 días para valores de Hb entre 7 y 10 g/dL, y 2.5 días para valores de Hb entre 3 y 7 g/dL). Si el IPR es > 3 significa que hay una respuesta proliferativa normal para la anemia; si es < 2 significa que la respuesta es insuficiente (hipoproliferativa).
- El diagnóstico de anemia asociada a la ERC se puede hacer después de excluir otras causas, especialmente la anemia ferropénica, mediante una cuidadosa historia clínica y exploración física.
- Los niveles de ferritina sérica evalúan las reservas de hierro del organismo. Valores < 25 ng/mL en hombres y < 12 ng/mL en mujeres con ERC que aún no reciben tratamiento sustitutivo con diálisis sugieren deficiencia de los depósitos de hierro.
- La saturación de transferrina (TSAT) y el contenido de Hb de los reticulocitos (CHr) evalúan la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. Un nivel de TSAT $< 16\%$ sugiere que la reducida disponibilidad de hierro contribuye a la anemia. Otros marcadores incluyen el VCM y la CMHC, pero sólo disminuyen cuando la anemia ferropénica ha sido de larga evolución.

- En ausencia de sangrado menstrual, la ferropenia generalmente es debida a pérdida oculta de sangre en heces (SOH). No es necesario hacer una prueba de SOH porque si es positiva, sólo confirmaría el diagnóstico previo, y si es negativa no excluye el sangrado digestivo como causa de la ferropenia. En algunos pacientes puede estar indicado hacer endoscopia y/o colonoscopia para evaluar la anemia ferropénica. También excluir ciertas parasitosis como causa del sangrado digestivo.
- Debido a su alta variabilidad, no es necesario medir niveles de eritropoyetina (Epo) en suero para confirmar el diagnóstico de anemia de la ERC.

Guía 3.27

- Para el tratamiento de la anemia de la ERC se pueden usar hierro oral o IV, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), adyuvantes de la eritropoyesis y transfusiones de glóbulos rojos.
- El nivel óptimo de Hb ha sido motivo de mucha controversia. Se recomienda individualizar la decisión tomando en consideración varios factores, como: las necesidades del paciente individual, estado funcional, grado de comorbilidad, pronóstico y respuesta a los AEEs. (213, 214)
- Las guías de anemia de la ERC de la SLANH recomiendan iniciar tratamiento cuando la Hb es < 10.5 g/dL. (215) Otras guías recomiendan iniciar tratamiento cuando la Hb es < 10 o < 11 g/dL (114, 213, 214, 216), dependiendo del balance entre beneficios (mejora de la calidad de vida y evitar transfusiones de sangre) y riesgos (efectos adversos, sobre todo de tipo CV).
- El estudio TREAT reportó que en pacientes diabéticos tipo 2 con ERC y anemia moderadas, el tratamiento de la anemia con darbepoetina se asoció con un mayor

riesgo de accidente vascular cerebral, y de muerte en pacientes con historia de neoplasia maligna. (217) Con base en esta evidencia se sugiere evitar el uso de AEEs en pacientes con historia de accidente vascular cerebral y en aquellos con neoplasia previa o reciente, o bien usarlos con mucha cautela después de hacer un balance cuidadoso de los riesgos y los beneficios.

- En general, se recomienda mantener el nivel de Hb entre 10 y 12 g/dL, y no sobrepasar intencionalmente los 13 g/dL. Esta última recomendación está basada en evidencia moderadamente alta indicando que la normalización del nivel de Hb no reduce el riesgo CV, sino que lo puede aumentar. Específicamente, tres ensayos clínicos de pacientes en prediálisis (CHOIR, CREATE y TREAT) (187, 188, 217) y uno de pacientes en hemodiálisis (218) no demostraron un claro beneficio de la normalización de la Hb, sino más bien un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. Por esta razón, la Food and Drug Administration (FDA) impuso como requisito que en los empaques de AEEs se ponga el siguiente inserto: “*Insuficiencia renal crónica: un mayor riesgo de muerte, eventos cardiovasculares serios y accidentes vasculares cerebrales fue reportado en pacientes a los que se les administraron AEEs para alcanzar una hemoglobina objetivo ≥ 13 g/dL, por lo que la dosis se debe individualizar para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dL*”. En junio de 2011 la FDA modificó esta advertencia indicando que en pacientes en prediálisis se considere iniciar tratamiento con AEEs si la Hb es menor de 10 g/dL, y que se reduzca la dosis o se suspenda el AEE si la Hb es > 10 g/dL.
- Es importante notar que hay oscilaciones importantes del nivel de Hb, por lo que puede ser difícil mantenerlo en un rango estrecho. (219)

- Se requieren nuevas investigaciones para determinar los factores predictivos de anemia y de respuesta a los AEE, el nivel óptimo de Hb y el efecto de diferentes dosis de Epo en varios subgrupos de pacientes con ERC. (214)

Guía 3.28 (213)

- Los AEE aumentan la eritropoyesis estimulando directa o indirectamente al receptor de la Epo. Pueden ser de acción corta (Epo alfa o beta) o larga (darbepoetina alfa; activador continuo del receptor de eritropoyetina o CERA por sus siglas en inglés; Peginesatida). La elección del tipo de AEE dependerá de sus propiedades farmacocinéticas, seguridad, eficacia, costo y disponibilidad.
- El objetivo es aumentar los niveles de Hb a una tasa no mayor a 1-2 g/dL por mes para reducir el riesgo de complicaciones.
- Se puede incrementar o reducir la dosis previa en un 25% dependiendo de la tasa de aumento de la Hb y el nivel de Hb objetivo. También se puede pasar a la siguiente dosis disponible de Epo, dependiendo de la formulación que se esté usando.
- Hay que esperar al menos dos semanas antes de hacer cambios a la dosis del AEE, pues es improbable que haya variaciones significativas de la Hb en intervalos más cortos.
- Durante la fase inicial de ajuste de la dosis del AEE se recomienda monitorizar los niveles de Hb al menos mensualmente (de preferencia cada 2-4 semanas).
- No se recomienda suprimir ninguna dosis del AEE para evitar oscilaciones cíclicas de los niveles de Hb. Por otro lado, si se omitió una dosis por cualquier razón, se recomienda aplicarla lo más pronto posible. En pacientes hospitalizados se debe continuar la administración de AEE.

- La HTA (a menos que esté claramente descontrolada), oclusión del acceso vascular, dosis inadecuada de diálisis, historia de convulsiones y desnutrición, no son contraindicaciones absolutas para seguir administrando el AEE. Si estas complicaciones ocurren durante el tratamiento con AEE, se recomienda tratarlas y continuar administrando el AEE.
- Se recomienda usar la menor dosis posible de AEE para alcanzar y/o mantener el nivel de Hb objetivo, y no escalar repetidamente las dosis si la respuesta al tratamiento con AEE es inadecuada (ver Guía 3.33). La razón es que algunos estudios recientes sugieren que las dosis altas de AEE podrían asociarse con efectos deletéreos a través de varios mecanismos, como: efecto procoagulante, hipertensión, inflamación e hiperviscosidad.
- Por razones de conveniencia y eficacia, se recomienda la vía de administración SC. Un ensayo clínico controlado de pacientes en HD demostró que la administración SC de Epo alfa se asocia con una reducción de la dosis del 27% en comparación con la administración IV. Entre los AEE de acción larga, no parece haber diferencias en la dosis, independientemente de la vía por la que se administren (SC o IV).
- La frecuencia de administración depende sobre todo del tipo de AEE que se utilice.

Guía 3.29 (213)

- El hierro se puede administrar como monoterapia para tratar la anemia ferropénica o la deficiencia de hierro antes de empezar el tratamiento con AEE; también junto con AEE para prevenir el desarrollo de deficiencia de hierro.

- El objetivo del tratamiento con hierro y AEE es alcanzar y mantener el nivel recomendado de Hb objetivo (ver Guía 3.28).
- Los niveles de ferritina sérica y de TSAT permiten evaluar las reservas de hierro del organismo y su disponibilidad para la eritropoyesis respectivamente.
- Se recomienda evaluar los niveles de ferritina sérica y TSAT cada mes al inicio del tratamiento con AEE, y cada 3 meses durante la fase de mantenimiento.
- Otra prueba de deficiencia de hierro es el contenido de Hb de los reticulocitos (CHR), el cual debe mantenerse > 29 pg/célula (medido por el instrumento Advia de Bayer). Sin embargo, esta prueba no está disponible en muchos laboratorios.
- Puede ser necesario evaluar los estudios de hierro con mayor frecuencia en ciertas situaciones, como:
 - » Sangrado reciente.
 - » Después de una intervención quirúrgica.
 - » Hospitalizaciones.
 - » Evaluar la respuesta al tratamiento con hierro IV.
 - » Al inicio del tratamiento con AEE, particularmente si no se alcanza la Hb objetivo.
 - » Respuesta inadecuada a los AEE.
- Además de un nivel de Hb > 10 g/dL, se recomienda mantener un nivel mínimo de TSAT $> 20\%$ y de ferritina sérica > 100 ng/mL. Aunque falta evidencia que apoye esta recomendación, se ha basado en una estimación conservadora del balance entre eficacia (reducción de la dosis de AEE) y seguridad (bajo riesgo de efectos secundarios).

- La evidencia es insuficiente para recomendar la administración adicional de hierro si el nivel sérico de ferritina es > 500 ng/mL.
- En un estudio reciente de pacientes en hemodiálisis que tenían datos de deficiencia funcional de hierro, manifestada por niveles de ferritina elevados (> 500 ng/mL) y de TSAT bajos ($\leq 25\%$), la administración adicional de hierro IV se asoció con aumento del nivel de Hb. (219) No obstante, se requieren estudios adicionales que confirmen la eficacia y analicen el riesgo de continuar administrando hierro IV a pacientes que tienen niveles elevados de ferritina (entre 500 y 1200 ng/mL).
- La evidencia es insuficiente para recomendar que el hierro se administre por vía oral o IV; sin embargo, por conveniencia se sugiere darlo por vía oral. En caso de intolerancia gástrica o insuficiencia de la vía oral para alcanzar los niveles objetivo de ferritina y TSAT (p. ej., antes de una cirugía programada), se sugiere administrarlo por vía IV. En las Tablas 30 y 31 se presentan diferentes formulaciones de hierro oral e IV.

Tabla 30. Diferentes formulaciones de hierro oral

<i>Tipo de hierro</i>	<i>Tableta (mg)</i>	<i>Cantidad de hierro elemental</i>
Sulfato ferroso	325	65 mg
Hierro polisacárido	150	150 mg
Gluconato ferroso	325	35 mg
Fumarato ferroso	325	108 mg

Tabla 3 I. Diferentes formulaciones de hierro intravenoso

	<i>Dextrano polisacárido</i>	<i>Dextrano polisacárido</i>	<i>Gluconato</i>	<i>Sucrosa</i>	<i>Ferumoxytol</i>	<i>Isomaltoside</i>	<i>Carboxi- maltosa*</i>
Peso molecular	265 000	165 000	289 000- 444 000	34 000- 60 000	750 000	150 000	150 000
Dosis máxima (mg)	100	100	125	200	510	20 mg/kg	1 000 mg
Dosis de prueba	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Concentración de hierro (mg/mL)	50	50	12.5	20	30	100	50
Advertencia (FDA)	Sí	Sí	No	No	No	No	No

* La dosis máxima tolerada en bolo IV es de 200 mg y en perfusión IV de 1000 mg (esta última administrada en 15 minutos). La dosis semanal máxima tolerada es de 1000 mg.

- El hierro administrado por vía IV puede causar reacciones anafilactoides y otras relacionadas con la liberación de hierro libre, lo que resulta en estrés oxidativo e hipotensión. Todas las formas de hierro, como dextrano, gluconato o sacarato, pueden causar reacciones; sin embargo, las anafilactoides son más frecuentes con dextrano de alto peso molecular y las de estrés oxidativo con los otros tipos de hierro. En dos estudios retrospectivos, la frecuencia de reacciones anafilactoides con hierro dextrano fue de 0.6-0.7%. En dos estudios más recientes la frecuencia fue de 0.02% y 0.035% respectivamente. Las reacciones anafilactoides pueden presentarse después de haber tolerado la dosis de prueba o de haber recibido varias dosis terapéuticas previas. Es por ello que se recomienda vigilar las reacciones de hipersensibilidad y contar con un equipo médico capacitado para atenderlas, particularmente cuando se administra hierro dextrano IV. Se sugiere seguir las instrucciones de aplicación de las diferentes formas de hierro IV, particularmente en lo que se refiere a la velocidad de la infusión.
- Por lo dicho en el punto anterior, no se recomienda administrar hierro IV en presencia de infecciones bacterianas sistémicas.
- Los resultados de ferritina y TSAT deben interpretarse junto con los niveles de Hb y la dosis de AEE para guiar la conducta terapéutica (Tabla 32).

Tabla 32. Interpretación de los estudios de hierro, niveles de Hb y dosis de AEE

Ferritina disminuyendo y Hb estable o bajando	Posible pérdida externa de hierro (p. ej., por sangrado de tubo digestivo).
Ferritina disminuyendo y Hb subiendo	Consumo de hierro por la eritropoyesis aumentada en respuesta al AEE.
Ferritina alta y TSAT baja	Sugiere bloqueo del sistema reticuloendotelial secundario a inflamación. Puede acompañarse de Hb ↓ y de aumento de los requerimientos de AEE.
Hb por arriba del nivel objetivo con dosis bajas de AEE	La ferritina puede subir debido al menor consumo de hierro por las dosis bajas de AEE. No está claro si se debe administrar hierro adicional en esta situación.

Adaptado de (212).

Guía 3.30 (213)

- No hay suficiente evidencia que demuestre la eficacia de la L-carnitina, la vitamina C y la pentoxifilina en el tratamiento de la anemia de la ERC (221).
- Debido a la falta de evidencia que demuestre la eficacia de los andrógenos, así como la alta frecuencia de efectos secundarios, no se recomienda su uso en el tratamiento de la anemia de la ERC.

Guía 3.31

- No hay un valor de Hb que justifique la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con anemia crónica. Se deben considerar los síntomas y signos, el nivel de actividad, las comorbilidades asociadas, la posible duración de la anemia y el pronóstico del paciente. También se deben considerar los riesgos, como insuficiencia cardíaca (particularmente en pacientes con ERC y edad avanzada), transmisión de infecciones, sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad y la sobrecarga de hierro. (213)
- El riesgo de sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad es mayor en mujeres con embarazos previos y en pacientes con historia de transfusiones o injertos. La sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad se asocia con menores probabilidades de encontrar un donador y con un mayor riesgo de rechazo de un futuro injerto renal. (222-224)
- En ciertas situaciones se puede requerir una transfusión sanguínea, como en la anemia crónica sintomática si no hay disponibilidad de AEEs, o en pacientes con historia de accidente vascular cerebral o neoplasia maligna previa o reciente, en los que el riesgo de un AEE puede

ser mayor que el beneficio. También en otras situaciones que constituyan una situación de emergencia o se asocien con una rápida desestabilización del paciente, como sangrado o hemólisis aguda, corrección preoperatoria rápida del nivel de Hb (p. ej., cuando es < 7 g/dL), o enfermedad arterial coronaria inestable. (225)

- Aunque la información es limitada, un nivel de Hb de 10 g/dL parece asociarse con una disminución del riesgo de requerir transfusiones. (226)
- El nivel apropiado de Hb es aquel que prevenga una oxigenación inadecuada de los tejidos o insuficiencia cardíaca. (213)

Guía 3.32 (213)

- El fallo para alcanzar el nivel de Hb recomendado a pesar de usar cantidades excesivas de AEE se suele asociar con mal pronóstico y con aumento del costo del tratamiento.
- Posibles factores que contribuyen a la respuesta inadecuada incluyen:
 - » Deficiencia de hierro persistente (lo más frecuente).
 - » Hospitalizaciones frecuentes.
 - » Hospitalización por infección.
 - » Inserción de un catéter temporal o permanente.
 - » Hipoalbuminemia.
 - » Nivel elevado de proteína C reactiva.
- Un segundo grupo de posibles causas incluyen:
 - » Pancitopenia/anemia aplásica (u otros trastornos hematológicos).
 - » Anemia hemolítica.

- » Pérdida crónica de sangre (evidente u oculta).
 - » Cáncer, quimioterapia o radioterapia.
 - » Enfermedad inflamatoria (incluyendo el estado inflamatorio asociado a la ERC).
 - » SIDA.
 - » Infección.
 - » Hiperparatiroidismo.
- En la aplasia pura de glóbulos rojos se produce un cese prácticamente completo de la eritropoyesis debido a la formación de anticuerpos neutralizantes contra la Epo exógena y endógena. El diagnóstico definitivo sólo se puede hacer demostrando la presencia de dichos anticuerpos. El tratamiento consiste en discontinuar la Epo; transfusiones sanguíneas e inmunosupresores pueden ser necesarios en algunos casos. No está claro si se debe reiniciar el tratamiento con Epo una vez que hayan desaparecido los anticuerpos neutralizantes. En tal caso, se debe hacer con cautela y utilizando una formulación diferente de Epo.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO ASOCIADOS A LA ERC (TMO-ERC)

3.33 Evaluación de las alteraciones bioquímicas:

- 3.33.1 Se recomienda medir niveles séricos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTHi), fosfatasa alcalina y si es posible calicidol, cuando la TFG es < 60 mL/min (estadio 3). (1C)
- 3.33.2 La frecuencia de las mediciones de calcio, fósforo y PTHi debe basarse en la presencia y magnitud de las anormalidades y en la velocidad de progresión de la ERC (ver Tabla 33). (Sin grado)

Tabla 33. Frecuencia sugerida de mediciones de Ca^+ , P^+ y PTHi

Estadio ERC	Ca^+/P^+	PTHi	Fosfatasa alcalina	Calcidiol
1	–	–	–	–
2	–	–	–	–
3	c/6-12 m	c/12 m*	–	c/12 m***
4	c/3-6 m	c/6-12 m	c/6-12 m**	c/12 m***
5	c/1-3 m	c/3-6 m	c/3-6 m**	c/12 m***

* Depende del nivel basal de PTHi y la velocidad de progresión de la ERC.

** Junto con la medición de PTH.

*** Repetir la medición dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas.

Medir preferentemente al final del invierno si hay cambios estacionales.

Adaptado de (6).

- 3.33.3** En pacientes que están recibiendo tratamiento para los TMO-ERC, y en quienes se han detectado alteraciones bioquímicas, es razonable hacer mediciones más frecuentes para monitorizar las tendencias y evaluar la eficacia del tratamiento y los efectos secundarios. (*Sin grado*)
- 3.33.4** En pacientes con estadios 3-5 de ERC se sugiere medir niveles de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH) D] (calcidiol) y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas. (2C) También se sugiere tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D de acuerdo con las estrategias recomendadas para la población general. (2C)
- 3.33.5** Se recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, el tipo de muestra (plasma o suero) y el procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas de los pacientes con TMO-ERC (estadios 3-5), con el fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados. (1B)

3.34 Evaluación de las alteraciones óseas:

- 3.34.1** El método diagnóstico más preciso para determinar el tipo de enfermedad ósea asociada a la ERC (osteodistrofia renal) es la biopsia ósea con análisis histomorfométrico. (1A)
- 3.34.2** Es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con estadios 3-5 de ERC en ciertas situaciones, entre las que se incluyen: (*Sin grado*)
- Fracturas no explicadas.
 - Dolor óseo persistente.
 - Hipercalcemia o hipofosfatemia no explicadas.
 - Sospecha de toxicidad por aluminio.
 - Antes de empezar el tratamiento con bifosfonatos.
 - En algunos casos antes de paratiroidectomía.
- 3.34.3** En pacientes con estadios 3-5 de ERC con evidencia de alteraciones del metabolismo óseo y mineral no se sugiere realizar una densitometría ósea rutinariamente, porque no predice el riesgo de fractura ni el tipo de osteodistrofia renal. (2B)
- 3.34.4** En pacientes con estadios 3-5 de ERC la medición PTHi puede ser usada en la evaluación de las alteraciones óseas porque valores muy altos o muy bajos pueden estimar el grado de recambio óseo. Sin embargo, no se ha demostrado una relación consistente con los cambios histológicos de la osteodistrofia renal en valores intermedios. (2B)

- 3.34.5 En pacientes con estadios 3-5 de ERC no se sugiere medir rutinariamente marcadores específicos de recambio óseo. (2C)
- 3.34.6 En pacientes con estadios 3-5 de ERC se sugiere detectar la acidosis metabólica y eventualmente corregirla para evitar la pérdida de masa ósea y muscular. (*Sin grado*).

3.35 Evaluación de las calcificaciones vasculares:

- 3.35.1 En pacientes con estadios 3-5 de ERC, se sugiere realizar una radiografía lateral de abdomen para detectar la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares. El ecocardiograma puede ser usado para detectar calcificaciones valvulares. Dichos métodos diagnósticos pueden ser alternativas razonables de otros métodos más complejos que pueden no estar disponibles, como la tomografía axial computada (TAC) o la tomografía de emisión de electrones (EBCT). (2C)
- 3.35.2 Se sugiere que los pacientes con estadios 3-5 de ERC que tienen calcificaciones vasculares o valvulares sean considerados de alto riesgo CV. (2A) Es razonable usar esta información para guiar el tratamiento de los TMO-ERC. (*Sin grado*)

3.36 Tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral:

Recomendaciones generales

- 3.36.1 Se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias más que en resultados individuales de laboratorio, y que se considere

de manera conjunta toda la información disponible sobre los TMO-ERC. (1C)

- 3.36.2** Se recomienda que las decisiones terapéuticas de los TMO-ERC se basen en las concentraciones séricas de calcio y de fósforo consideradas individualmente, en vez del producto calcio x fósforo. (2D)
- 3.36.3** En pacientes con estadios 3-5 de ERC se sugiere que las concentraciones séricas de calcio (ionizado o total) (2D) y de fósforo (2C) se mantengan dentro del rango normal para el método utilizado.

Tratamiento dirigido a controlar las concentraciones séricas de fósforo y calcio

- 3.36.4** En pacientes con estadios ERC 3-5 de ERC, sugerimos usar quelantes de fósforo para tratar la hiperfosfatemia. (2D) Para seleccionar el tipo de quelante de fósforo es razonable considerar el estadio de la ERC, la presencia de otros componentes de los TMO-ERC, los tratamientos concomitantes y los efectos secundarios. (Sin grado)
- 3.36.5** Los quelantes de fósforo que contienen calcio son efectivos para disminuir la concentración sérica de fósforo. Sin embargo, su uso puede asociarse con hipercalcemia y una mayor incidencia de calcificación vascular. (2C)
- 3.36.6** Se recomienda que la dosis diaria de quelantes de fósforo que contienen calcio no sobrepase 1500 mg de calcio elemental. (1B) También se recomienda restringir la dosis o evitar el uso de quelantes que contienen calcio en pacientes con

hipercalcemia persistente o recurrente (1B), y en los que tienen calcificaciones vasculares, enfermedad ósea adinámica o niveles persistentemente bajos de PTHi. (2C)

3.36.7 En principio no se recomienda el uso de quelantes de fósforo que contienen aluminio. (1C)

3.36.8 En pacientes con estadio 3-5 de ERC con fósforo sérico normal o elevado, sugerimos que la ingesta diaria de fósforo en la dieta no sobrepase 800-1000 mg, ya sea de forma aislada o en combinación con otros tratamientos. (2D)

Tratamiento de las concentraciones séricas anormales de PTHi

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

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

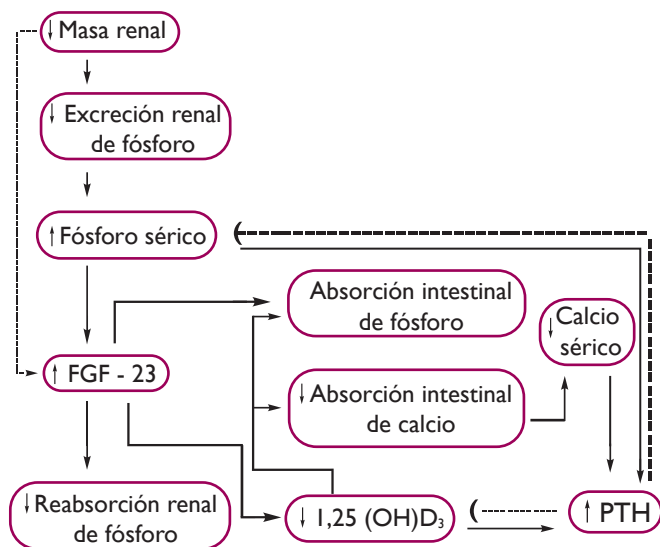
3.36.11 En pacientes con estadios 3-5 de ERC e hiperparatiroidismo severo que no responde al tratamiento médico-farmacológico, sugerimos considerar la paratiroidectomía. (2B)

Comentario:

Introducción

- Los trastornos del metabolismo mineral y óseo asociados a la ERC (TMO-ERC) incluyen: a) alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D); b) alteraciones del recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia ósea; c) presencia de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. El término osteodistrofia renal debe utilizarse sólo para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC. (228)
- La fisiopatología de esta complicación es compleja y se esquematiza en la Fig. 8.
- A medida que progresa la ERC, la excreción renal de fósforo disminuye y es retenido en el organismo. (229) Sin embargo, bajo condiciones clínicas el fósforo estimula la producción del factor de crecimiento de los fibroblastos 23 [*fibroblast growth factor 23* (FGF-23)] por los osteocitos, (230), el cual a su vez inhibe al co-transportador Na/P del túbulo proximal y resulta en un aumento de la excreción renal de fósforo. El FGF-23 también inhibe a la 1- α -hidroxilasa y sobrerregula a la 24,25-hidroxilasa, lo que reduce la producción de calcitriol por el riñón y consecuentemente el efecto supresor sobre la producción de PTH. (231-233) El hiperparatiroidismo resultante aumenta la excreción renal de fósforo. (234) Aunque

Fig. 8. Mecanismos de las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo en la ERC



el FGF-23 actúa en las paratiroides suprimiendo la producción de PTH, la elevación de esta última a pesar de niveles altos de FGF-23 en pacientes con uremia sugiere resistencia de las paratiroides al efecto supresor de la PTH por parte del FGF-23. (235, 236)

- Si bien existe una relación directa entre la concentración de fósforo sérico y el aumento de la producción de FGF-23, estudios recientes indican que este factor se eleva en etapas tempranas de la ERC, cuando todavía no se ha producido la hiperfosfatemia. De hecho, la hiperfosfatemia es rara en pacientes que tienen una TFG mayor a 20 mL/min. Los mecanismos de la elevación del FGF-23 en fases tempranas de la ERC no están claros. En un estudio reciente en niños con estadios 2-4 de ERC se demostró la presencia de FGF-23 en los osteocitos. La expresión de FGF23 en osteocitos no mostró

diferencias significativas entre pacientes con ERC en etapas tempranas y pacientes en diálisis; sin embargo, los niveles séricos de FGF-23 fueron más bajos en los pacientes con estadios más tempranos de ERC, probablemente debido al aclaramiento renal del FGF-23. (237)

- En fases más avanzadas de la ERC, los niveles séricos de calcitriol disminuyen aún más debido a la reducción progresiva del número de nefronas funcionantes y al efecto directo de la sobrecarga de fósforo en el túbulo contorneado proximal. (238) Este factor, junto con la precipitación de calcio por el fósforo sérico elevado, resulta en hipocalcemia, la cual estimula adicionalmente la síntesis de PTH. (234, 239, 240)
- Otros mecanismos adicionales que contribuyen a la producción excesiva de PTH incluyen la reducción del número de receptores de vitamina D y de sensores de calcio en las paratiroides, así como una mayor resistencia al efecto de la PTH en el hueso por disminución de sus receptores. (239, 241) También los fragmentos circulantes de PTH y la uremia *per se*.
- El hiperparatiroidismo secundario tiende a mantener la calcemia al estimular la reabsorción subperióstica, la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol y la reabsorción tubular renal de calcio. (242)
- Aunque este mecanismo de compensación puede llegar a normalizar la calcemia y la fosfatemia durante un tiempo, lo hace a expensas de inducir alteraciones del recambio óseo. (242)
- Otra posible complicación es la calcificación inadecuada de los huesos (osteomalacia), la cual es secundaria a la deficiencia predominante de vitamina D activa.
- La biopsia ósea permite distinguir la existencia de los distintos tipos de osteodistrofia. (243)

- El término “osteodistrofia renal” se refiere al conjunto de lesiones histológicas óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral de la ERC, y que incluyen: a) hiperparatiroidismo secundario (incluyendo el hiperparatiroidismo leve); b) osteomalacia; c) enfermedad ósea adinámica; y d) lesiones mixtas. (228)
- Aunque la osteodistrofia renal puede estar presente en la mayoría de los pacientes con ERC avanzada, muy pocos tienen síntomas antes de empezar a recibir tratamiento con diálisis. (244-246)
- La osteodistrofia renal se puede prevenir o atenuar con un control adecuado del calcio, fósforo y PTH desde etapas tempranas de la ERC. (247)
- El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por recambio óseo acelerado, aumento del número y actividad de los osteoclastos y osteoblastos, e incremento de la resorción ósea, lo que resulta en las típicas lesiones de osteítis fibrosa quística. (243) Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y en las radiografías se puede observar reabsorción subperióstica, la cual es más evidente en el aspecto radial de las falanges medias de los dedos índice y medio, y en el extremo distal de las clavículas y en la sínfisis púbica. En casos graves pueden observarse quistes en los huesos largos o planos, así como lesiones escleróticas en la parte superior e inferior de las vértebras. También se pueden observar lesiones de “sal y pimienta” en el cráneo debido a la combinación de áreas de osteopenia y osteoesclerosis, aunque no son exclusivas del hiperparatiroidismo. (248)
- La osteomalacia, la cual es rara actualmente en pacientes con estadios 3-5 de ERC, se caracteriza por recambio óseo bajo, disminución del número de osteoblastos y osteoclastos, y aumento del volumen de osteoide debi-

do a un defecto en la mineralización. (243, 249) Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y fracturas, sobre todo en los huesos planos, las cuales son difíciles de detectar radiológicamente. Aunque la génesis de la osteomalacia en pacientes con estadios 3-5 de ERC está relacionada con la deficiencia de vitamina D, el acúmulo de aluminio en los huesos puede estar implicado cuando se utilizan quelantes de fósforo que contienen este elemento. (247, 250)

- La enfermedad ósea adinámica es otro tipo de osteodistrofia renal de recambio óseo bajo, pero a diferencia de la osteomalacia no presenta acumulación de osteoide. (243) Esta alteración ósea es una de las lesiones más frecuentes en los estadios tempranos de la ERC (251), particularmente en diabéticos y en pacientes de mayor edad. En fases avanzadas de la ERC se ha relacionado con una excesiva supresión de las paratiroides por hipercalcemia (debida a uso de quelantes o vitamina D), en un intento de prevenir el hiperparatiroidismo secundario. En algunos casos puede deberse a acúmulo de aluminio en el hueso. Clínicamente se puede manifestar por hipercalcemia debido a la captación disminuida de calcio en el hueso, bajas concentraciones de PTH y fosfatasa alcalina, así como por un mayor riesgo de fracturas, calcificación vascular y mortalidad. (252)
- Otro componente de los TMO-ERC son las calcificaciones extraóseas vasculares y no vasculares. (253, 254) Las calcificaciones arteriales suelen detectarse radiográficamente y pueden afectar cualquier arteria del organismo. (255, 256) Las calcificaciones cutáneas pueden manifestarse como pequeñas máculas o pápulas de consistencia firme. Una forma rara, pero especialmente grave, es la calcifilaxis, que se caracteriza por calcificación de la

media de las arterias, isquemia distal y desarrollo progresivo de necrosis y úlceras en la piel de los dedos de los pies y manos, muslos, piernas y tobillos. (257) Esta complicación suele presentarse en pacientes con ERC avanzada en fase de tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal, y raramente en aquellos que aún no requieren diálisis. La patogenia no es del todo conocida. Otras calcificaciones no vasculares pueden afectar a los ojos (queratopatía en banda), articulaciones y estructuras periarticulares, y órganos como el miocardio, pulmón, estómago y riñón.

Guía 3.34

- La detección de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es un aspecto muy importante en el diagnóstico de los TMO-ERC. Estas alteraciones bioquímicas suelen presentarse a partir del estadio 3 de la ERC. Por esta razón, se recomienda iniciar la determinación de los niveles séricos de calcio, fósforo, PTHi, fosfatasa alcalina y si es posible calcidiol a partir de dicho estadio de ERC.
- Es importante notar que no basta con la medición del calcio y el fósforo séricos, sino que también es necesario medir PTHi, ya que los primeros pueden ser normales pero a expensas de un hiperparatiroidismo secundario severo. Algunos recomiendan hacer mediciones seriadas de calciuria para monitorizar la sobrecarga potencial de calcio, así como de fracción excretada de fósforo, como un marcador precoz de sobrecarga de fósforo. (258)
- La severidad y velocidad de progresión de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es muy variable, por lo que la frecuencia de medición debe estar

guiada por la presencia, duración y magnitud de las alteraciones encontradas, así como por el grado y progresión de la ERC y el uso de medicamentos para corregir las anomalías.

- Aunque las recomendaciones sobre la frecuencia de medición del calcio, fósforo, PTHi, fosfatasa alcalina y calcidiol están basadas en opinión, proveen un marco general que es de utilidad en la práctica clínica.
- Es conveniente que los laboratorios reporten el método utilizado para las mediciones, así como cualquier cambio en el mismo, en el tipo de muestra analizada (plasma o suero), o en los requerimientos de manejo de la muestra, pues la correcta interpretación de los resultados requiere el conocimiento de dichas variables, así como de las fluctuaciones normales de los parámetros que se evalúan. (259) Por ejemplo, las determinaciones de PTH por distintos ensayos detectan en forma diferente el fragmento 7-84 de la PTH, por lo que la medición de esta hormona con dos ensayos diferentes puede dar resultados distintos aun en una misma muestra.
- En cuanto a la vitamina D (calcidiol), la medida de almacenamiento corporal es el 25(OH) vitamina D. La mayoría de estudios consideran como deficiencia un nivel sérico de 25(OH) vitamina D menor de 15 mg/mL (severa si es < 5 mg/mL) y como insuficiencia niveles entre 15 y 30 ng/mL. Sin embargo, no existe consenso respecto de la definición de niveles “adecuados” y “tóxicos” de vitamina D. La deficiencia de 25(OH) vitamina D ha sido asociada con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ERC (79, 260) y es uno de los factores que intervienen en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, no se ha comprobado que el tratamiento con vitamina D, hasta alcanzar determinado

Tabla 34. Niveles de vitamina D y dosis sugeridas de tratamiento

Niveles de 25(OH) vitamina D	< 5 ng/mL	5-15 ng/mL	16-30 ng/mL
Dosis de ergocalciferol	50 000 UI por semana durante 12 semanas, luego 50 000 UI por mes	50 000 UI por semana durante 4 semanas, luego 50 000 UI por mes	50 000 UI por mes

Adaptado de (263).

nivel sérico, disminuya la mortalidad ni se han establecido las cifras óptimas de la misma. A pesar de que el beneficio de la corrección de las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D no se ha demostrado en pacientes en pre-díalisis (un estudio relativamente pequeño en pacientes portugueses en hemodiálisis reportó ciertos beneficios) (261), consideramos que la medición de vitamina D en pacientes con estadios 3-5 de ERC puede ser útil. (262, 263) En la Tabla 34 se muestran las dosis sugeridas de tratamiento dependiendo del nivel de vitamina D.

Guía 3.35

- Comparado con la población general, los pacientes con estadios 3-5 de ERC tienen una mayor frecuencia y riesgo de fracturas, las cuales se asocian con un aumento en la morbi-mortalidad. (265)
- Otras consecuencias del componente óseo de los TMO-ERC que afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes incluyen el dolor óseo, las deformidades y el retraso del crecimiento en niños.
- Los principales métodos que se han utilizado para el estudio de la enfermedad ósea asociada a la ERC son la biopsia de hueso y la densitometría ósea. Los indicadores bioquímicos de formación y resorción ósea constituyen otros potenciales indicadores de dichas alteraciones.
- La fragilidad ósea puede ser secundaria a alteraciones de la masa y/o de la calidad del hueso. Los distintos tipos de osteodistrofia renal pueden asociarse con cualquiera de estas alteraciones.
- El análisis histomorfométrico de una biopsia de hueso constituye el estándar de oro para el diagnóstico de la osteodistrofia renal, por lo que debe considerarse su

realización en aquellos pacientes con síntomas óseos o anomalías bioquímicas sin una etiología clara. También se recomienda en quienes se sospeche enfermedad ósea por aluminio y previo al inicio de tratamiento con bifosfonatos, ya que estos fármacos pueden agravar la enfermedad de recambio bajo, así como en algunos casos antes de realizar una paratiroidectomía.

- La biopsia de hueso permite evaluar la calidad ósea y el tipo de alteración predominante, de acuerdo con la fisiopatología (osteítis fibrosa, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica y cambios mixtos). Los parámetros que permiten dicha clasificación son: recambio óseo, mineralización y volumen. Sin embargo, los diferentes tipos de osteodistrofia renal guardan poca relación con las repercusiones clínicas, como el riesgo de fracturas y calcificación arterial. (266, 267) El volumen óseo es otro de los parámetros evaluados, y aunque no forma parte de la clasificación tradicional de la osteodistrofia renal, constituye una variable que influye de manera independiente en la fragilidad ósea. Por tanto, el volumen óseo ha sido incluido dentro de los nuevos parámetros de la clasificación TMV (recambio, mineralización y volumen, por sus siglas en inglés) sugeridos por KDIGO.
- La forma más precisa de determinar la tasa de formación ósea, y por tanto el recambio, es el doble marcaje con tetraciclina, el cual permite también calcular el tiempo de mineralización del osteoide (el segundo parámetro utilizado para clasificar los distintos tipos de osteodistrofia renal). (Tabla 35).

Tabla 35. Características de la biopsia ósea en los diferentes tipos de osteodistrofia renal

	<i>Recambio óseo</i>	<i>Mineralización</i>	<i>Volumen</i>
Osteítis fibrosa	↑	Normal o ↑	Variable
Osteomalacia	↓	↓	Normal o ↑
Enf. ósea adinámica	↓	Normal	Normal o ↓
Cambios mixtos	↑	↓	Variable

Adaptado de (6).

- En America Latina existen pocos laboratorios con capacidad para realizar estudios histomorfométricos de biopsias óseas. Hasta el presente, están limitados a Brasil (Universidad del Estado de Sao Paulo y Escola Paulista de Medicina) y Venezuela (Hosp. Universitario de Caracas).
- La capacidad de la densitometría para predecir el riesgo de fracturas o el tipo de osteodistrofia renal en pacientes con estadios 4-5 de ERC es débil e inconsistente. (268-271) Por tanto, se sugiere no realizar este estudio de forma rutinaria en pacientes que tengan evidencia de TMO-ERC.
- La PTH juega un papel esencial en la fisiopatología de los TMO-ERC, por su efecto en la regulación del fósforo y el remodelado óseo. La fosfatasa alcalina es un indicador que refleja actividad osteoblástica. Los niveles séricos anormales de estos dos indicadores guardan relación, aunque débil, con el grado de recambio óseo, riesgo de fracturas y otros eventos clínicos, incluyendo la mortalidad. (272-274) Aunque la biopsia de hueso sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de osteodistrofia renal, no es fácilmente accesible para la mayoría de los pacientes; la determinación de PTHi y fosfatasa alcalina puede ser utilizada para estimar el recambio óseo y decidir la estrategia terapéutica. (275-277)

- Otros marcadores de recambio óseo basados en la síntesis de colágeno (propéptido terminal de procolágeno tipo IC) o en su catabolismo (como el telopéptido de colágeno tipo I, piridinolina o deoxipiridinolina) no han sido evaluados de manera extensa en pacientes con estadios 3-5 de ERC. Los estudios existentes indican que éstos y otros marcadores bioquímicos no aportan mayor información que permita predecir los hallazgos en la biopsia de hueso o los eventos clínicos, que la PTH y la fosfatasa alcalina. Por tanto, actualmente no se recomienda su uso en la evaluación de los TMO-ERC.

Guía 3.35

- Las calcificaciones cardiovasculares pueden ocurrir en la capa íntima o media de las arterias, así como en las válvulas cardiacas, con diversas consecuencias, que incluyen: cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, disfunción valvular, hipertrofia y disfunción ventricular izquierda. En la población general, la magnitud de calcificación coronaria, determinada por tomografía computada multicorte o tomografía computada de haz de electrones, tiene un alto valor predictivo del riesgo de eventos cardiovasculares. (278, 279)
- En los pacientes con ERC, la calcificación cardiovascular generalizada es mucho más prevalente, más severa y sigue un curso más acelerado, en comparación con la población general. (280, 281)
- El estándar de oro para la detección de calcificaciones cardiovasculares, tanto en la población general como en los pacientes con ERC, es el puntaje de calcificación coronaria basado en tomografía axial computada. Sin embargo, otros estudios más fácilmente accesibles,

como la radiografía lateral de abdomen, la medición de las velocidades de onda de pulso mediante *doppler* y la ecocardiografía, pueden proporcionar información comparable. (282-284) Algunos sistemas de puntaje, como el de Adragao y el de calcificación de la aorta abdominal, permiten hacer una evaluación más objetiva y estandarizada de las calcificaciones. (255, 285)

- La presencia y severidad de las calcificaciones predice fuertemente la morbilidad y mortalidad de etiología cardiovascular en los sujetos con ERC.
- La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados respecto al impacto en mortalidad de las intervenciones para reducir la progresión de la calcificación cardiovascular es aún limitada. Por tanto, aunque actualmente no se puede recomendar el tamizaje para la detección de calcificaciones cardiovasculares en todos los sujetos con ERC de manera indiscriminada, éste puede estar justificado en aquellos pacientes con hiperfosfatemia significativa, que reciben quelantes de fósforo que contienen calcio en dosis altas, aquellos en lista de espera para trasplante renal, y en otros casos, a juicio del médico.

Guía 3.36

Recomendaciones generales

- La medición de los parámetros bioquímicos y hormonales que guían el manejo de los TMO-ERC está sujeta a variaciones dependientes del tipo de ensayo, y del manejo y momento de toma de la muestra (fluctuación circadiana, postprandial, estacional o postdialítica). Por tanto, se recomienda basar las decisiones terapéuticas en tendencias más que en valores únicos de dichas de-

terminaciones, las cuales deben realizarse utilizando el mismo ensayo de laboratorio y a la misma hora del día para un paciente determinado. (286)

- En cuanto al producto calcio x fósforo, actualmente se considera que su utilidad es limitada en la práctica clínica, pues su valor es determinado principalmente por el fósforo sérico y generalmente no brinda información adicional a aquella proporcionada por los valores individuales de sus dos componentes. Además existen múltiples situaciones en las que un producto calcio x fósforo normal se asocia con eventos clínicos adversos y viceversa. (287, 288)
- El uso del calcio sérico total tiene ciertas limitaciones desde el punto de vista clínico, particularmente en pacientes que tienen una disminución en la concentración de albúmina sérica. A pH fisiológico, la albúmina se une aproximadamente al 45% del calcio total. Por lo tanto, las variaciones de la concentración de albúmina alteran la concentración del calcio sérico total, aun cuando el calcio ionizado permanezca inalterado. Por esta razón se han desarrollado algunas fórmulas para corregir los valores de calcio sérico de acuerdo con los de la albúmina, a fin de hacer un estimado de la concentración de dicho elemento en los pacientes con hipoalbuminemia. Cambios en las técnicas de laboratorio para medir la albúmina con bromocresol púrpura (actualmente en uso en muchos laboratorios) han cuestionado la utilidad de hacer correcciones del calcio sérico total por la concentración de albúmina. (289) Más aún, evidencia reciente indica que dependiendo de los agentes utilizados, pueden verse variaciones tan grandes como 30 a 40% en el valor corregido de calcio. (290) Por otra parte, las concentraciones de calcio sérico están sujetas a varia-

ciones importantes relacionadas con la técnica utilizada en la toma de muestra. Por ejemplo, el uso de una vena periférica, el torniquete y la práctica de facilitar el llenado venoso mediante el cierre intermitente del puño pueden alterar hasta en un 10% los valores de calcio. A esto se añade el efecto del tipo de anticoagulante utilizado para la preservación de la muestra. (290) En consecuencia, muchos autores sugieren abandonar la práctica de ajustar los valores de calcio por la albúmina sérica ya que, salvo en condiciones especiales, puede llevar a una toma de decisiones errónea y potencialmente peligrosa sobre la medicación del paciente. Por tales motivos, consideramos razonable no utilizar las fórmulas disponibles de corrección del calcio sérico por albúmina, sino insistir en mejorar las condiciones de determinación del calcio total y, siempre que sea posible, utilizar las determinaciones del calcio ionizado. Algunos opinan, sin embargo, que la corrección del calcio sérico por albúmina puede ser razonable en algunos pacientes con hipoalbuminemia severa (p. ej., secundaria a síndrome nefrótico o malnutrición).

- Es importante notar que la hipercalcemia no forma parte del espectro del hiperparatiroidismo secundario en ausencia de tratamiento activo con calcio o derivados de la vitamina D. La aparición de hipercalcemia en este contexto, aparte del diagnóstico diferencial con las enfermedades que cursan con falla renal e hipercalcemia, incluyen el hiperparatiroidismo primario o terciario si la PTH no está adecuadamente suprimida.

Tratamiento dirigido a controlar los niveles de fósforo y calcio

- A pesar de que la sobrecarga de fósforo es importante en estadios avanzados de la ERC, pocos pacientes con

estadios 4-5 de ERC presentan concentraciones elevadas de fósforo en sangre. La sobrecarga de fósforo ha sido asociada con el desarrollo y progresión del hiperparatiroidismo secundario, niveles séricos reducidos de calcitriol, anomalías en el remodelado óseo y calcificación de tejidos blandos y arterias. También en pacientes con estadios 3 y 4 de ERC, los niveles de fósforo sérico en el límite alto de lo normal se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad. (291) Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el impacto de la disminución de la sobrecarga de fósforo en estos estadios, se sugiere mantener sus concentraciones séricas dentro de límites normales. Las medidas sugeridas para dicho control incluyen restricción de fósforo en la dieta (asegurando una ingesta proteica adecuada) y el uso de quelantes de fósforo.

- No existe suficiente evidencia que pruebe la utilidad de una dieta restringida en fósforo como medida primaria para el manejo de los TMO-ERC. Sin embargo, es biológicamente plausible que la restricción dietética de fósforo sea de utilidad en las etapas tempranas de la ERC y, en conjunto con quelantes del fósforo y diálisis, en etapas más avanzadas. Por otro lado, al menos dos estudios sugieren que este tipo de dieta no compromete el estado nutricional en un contexto monitorizado. (292, 293) Por tanto, aunque la evidencia es muy limitada, se sugiere la restricción del contenido de fósforo en la dieta de forma aislada o conjuntamente con otros tratamientos para el manejo de la hiperfosfatemia en pacientes con estadios 3-5 de ERC.
- La elección del quelante de fósforo en un paciente determinado debe ser individualizada y se sugiere tomar

en cuenta el perfil de efectos adversos de cada quelante. En la Tabla 36 se resume la información esencial de los principales quelantes de fósforo actualmente en uso.

- El uso de sevelamer, en comparación con los quelantes a base de calcio, ha mostrado que puede atenuar la progresión de la calcificación arterial en tres ensayos clínicos aleatorizados, uno de ellos en pacientes con estadios 3-5 de ERC (294), y los otros en sujetos en terapia dialítica. (295, 296) Sin embargo, dicho efecto no fue observado en dos ensayos clínicos más recientes que compararon sevelamer con acetato de calcio. (297, 298) En un análisis secundario del estudio DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), el tratamiento con sevelamer *versus* quelantes que contienen calcio mostró reducción en hospitalizaciones. (299) Es importante notar que existen diferencias en el diseño de los estudios que pudieran resultar en algunas de las disparidades entre estudios. Aun así, y dado el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes, se sugiere limitar la dosis de quelantes que contienen calcio en los sujetos con evidencia de calcificación vascular y también en los que presentan PTH persistentemente disminuida o enfermedad ósea adinámica, ya que ésta parece favorecer la progresión de la calcificación vascular.
- En principio no se recomienda el uso de quelantes de fósforo que contienen aluminio, debido al riesgo de acumulación y toxicidad por este ión. En pacientes con hiperfosfatemia importante (≥ 7 mg/dL), que no tienen acceso a quelantes sin calcio (o presentan hipercalcemia), puede ser razonable el uso de este tipo de quelantes, pero sólo durante periodos cortos que no excedan más de 4 semanas.

Tabla 36. Comparación de quelantes de fósforo

Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas potenciales	Desventajas
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante de fósforo.	El aluminio es potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad ósea adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, neurotoxicidad, demencia, efectos gastrointestinales.
Hidróxido de aluminio	Suspensión Tabletas Cápsulas	100 mg a > 200 mg por tableta	Muy efectivo como quelante de fósforo.	El aluminio es potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad ósea adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, neurotoxicidad, demencia, efectos gastrointestinales.
Carbonato de calcio	Suspensión Tabletas Cápsulas las masticables	40% de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante. Bajo costo. Fácilmente disponible.	Puede causar hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraesqueléticas y supresión de PTH. Efectos adversos gastrointestinales.
Acetato de calcio	Tabletas Cápsulas	25% de calcio elemental (169 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo. Potencialmente mayor capacidad quelante de fósforo y menor absorción intestinal de calcio que el carbonato de calcio.	Puede causar hipercalcemia, riesgo de desarrollo y progresión de calcificaciones extraesqueléticas y supresión de PTH. Efectos adversos gastrointestinales. Mayor costo que el carbonato de calcio.

Citrato de calcio	Suspensión Tabletas	22% de calcio elemental	No se recomienda su uso en ERC.	Aumenta la absorción intestinal de aluminio.
Magnesio / Carbonato de calcio	Tabletas	Aproximadamente 28% magnesio elemental (85 mg carbonato de magnesio) y 25% de calcio elemental (100 mg de calcio)	Efectivo como quelante de fósforo. Potencialmente menor carga de calcio que las sales de calcio puras.	Efectos adversos gastrointestinales. Puede causar hipermagnesemia.
Sevelamer HCL	Tabletas, cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo. No contiene calcio elemental. No absorbible. Disminución de colesterol-LDL en plasma. Puede inducir acidosis.	Alto costo. Puede disminuir los niveles de bicarbonato. Puede requerir suplementos de calcio (y vitamina D) cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos gastrointestinales.
Carbonato de sevelamer	Tabletas Polvo	No contiene	Similar al sevelamer-HCl. Potencialmente mejora el equilibrio ácido base comparado con sevelamer-HCl.	Alto costo. Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos gastrointestinales.
Carbonato de lantano	Tabletas masticables	Contiene 250, 500 o 1000 mg de lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo. Masticable.	Alto costo. Riesgo potencial de acumulación de lantano debido a su absorción intestinal. Efectos adversos gastrointestinales.

Tratamiento de los niveles anormales de PTHi

Opciones terapéuticas

- El término vitamina D representa tanto a la vitamina D2 (ergocalciferol) como a la vitamina D3 (colecalfiferol). El ergocalciferol es sintetizado en las plantas a partir del ergosterol, y junto con el colecalfiferol del aceite de pescado, es una fuente dietética de vitamina D para los humanos. Sin embargo, el 90% de los requerimientos de vitamina D del ser humano provienen de la conversión de 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol, mediante una reacción catalizada por la luz solar en la piel. Tanto la vitamina D2 como la D3 son hidroxiladas a nivel hepático para convertirse en 25(OH)D, y posteriormente en el riñón para transformarse en 1,25(OH)₂D o calcitriol, la forma más activa de la vitamina D. Esta última hormona tiene una función importante en la homeostasis mineral y la función musculoesquelética. Además, se han descrito efectos moduladores de la función endotelial e inmunológica, así como en la regulación del ciclo celular, entre otros efectos pleiotrópicos. (300) En los pacientes con ERC hay una disminución en la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal, con la consiguiente reducción en los niveles séricos de calcitriol, lo que contribuye a la hipocalcemia que acompaña con frecuencia a esta enfermedad. La deficiencia de calcitriol también favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, ya que esta hormona regula la producción y liberación de PTH a través de receptores específicos. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que, junto con otros mecanismos, contribuye al desarrollo de lesión vascular.

- Las formas terapéuticas de esteroides de la vitamina D disponibles para su uso en pacientes con ERC en nuestra región incluyen más comúnmente el ergocalciferol, el colecalciferol y el calcitriol. También se cuenta con análogos de la vitamina D activa, derivados sintéticos de vitamina D₂ (paricalcitol y doxercalciferol) y de vitamina D₃ (alfacalcidol). El doxercalciferol y alfacalcidol requieren de la 25-hidroxilación a nivel hepático para convertirse en análogos activos. Varios estudios han reportado que el tratamiento con paricalcitol se asocia con menor frecuencia con el desarrollo de hipercalcemia e hiperfosfatemia debido a una activación selectiva de los receptores de la vitamina D; también con otros efectos pleiotrópicos, como reducción de las calcificaciones vasculares en estudios experimentales y de la proteinuria en pacientes diabéticos. (207)
- La vitamina D, análogos y activadores selectivos de los receptores de la vitamina D han sido empleados en pacientes con estadios 3-5 de ERC, con el fin de prevenir y/o mejorar las alteraciones de la homeostasis mineral y reducir el desarrollo o progresión del hiperparatiroidismo secundario.
- El uso de ergocalciferol y colecalciferol ha recibido hasta el momento poca atención, pues se consideraba que los niveles de 25(OH)D no tenían gran relevancia en los pacientes con ERC, dada su limitada conversión a calcitriol por la 1-alfa-hidroxilasa renal. Sin embargo, la prevalencia de deficiencia (< 15 ng/mL) o insuficiencia (15-30 ng/mL) de 25(OH)D es alta en pacientes en todos los estadios de ERC. (301, 302) Adicionalmente, estudios recientes sugieren un papel importante de la 25(OH)D en diferentes tejidos, el cual es independiente de la hidroxilación renal debido a la producción local de 1-alfa-hidroxilasa en los mismos.

- Varios estudios han reportado una mayor supervivencia con el uso de análogos y activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (300, 303-307), incluyendo un estudio realizado en Latinoamérica. (308) Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido retrospectivos e incluyeron pacientes en hemodiálisis, por lo que se requiere una mayor evidencia particularmente en pacientes en pre-diálisis. (306) Adicionalmente, el ensayo clínico controlado Primo que incluyó pacientes con estadios 3 y 4 de ERC, no demostró diferencias significativas en el índice de masa ventricular izquierda ni en otros índices de disfunción diastólica con el tratamiento con paricalcitol.
- Los calcimiméticos (cinacalcet es el único disponible actualmente en algunos países) son moduladores alostéricos del receptor del calcio en las paratiroides, que al aumentar la sensibilidad del receptor al calcio extracelular producen una disminución de la síntesis y liberación de PTH. (309)

La justificación para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet en pacientes con estadios 3-4 de ERC es controvertida. (310-313) Aunque varios estudios clínicos han demostrado la eficacia del cinacalcet en pacientes con estadio 5D de ERC (314, 315), su uso en pacientes en pre-diálisis (estadios 3-4 de ERC) no está suficientemente bien documentado. (316-319) La Food and Drug Administration (FDA) no recomienda usar cinacalcet en etapas tempranas de la ERC por el riesgo de inducir hiperfosfatemia e hipocalcemia. No obstante, puede haber casos individuales de pacientes que tienen elevaciones importantes de la PTHi, particularmente si han sido resistentes a otras medidas farmacológicas, en los que el tratamiento con cinacalcet

podría ser considerado, con una monitorización estrecha de la fosfatemia y la calcemia. (312) En un estudio reciente de 26 pacientes con estadios 4-5 de ERC (TeFG de 13.8 ± 3.2 mL/min/1.73 m² s.c.) que aún no recibían diálisis, y con hiperparatiroidismo secundario refractario al manejo convencional, el tratamiento “de manera compasiva” con dosis bajas de cinacalcet (30 mg/día) durante 6 meses fue eficaz y no se asoció con efectos secundarios importantes al combinarlo con otros tratamientos (quelantes del fósforo y vitamina D). (320)

Recomendaciones de tratamiento

- El hiperparatiroidismo que acompaña a la ERC representa una respuesta adaptativa a las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la disminución del filtrado glomerular. Dicha respuesta permite mantener temporalmente un estado de homeostasis. Sin embargo, cuando la respuesta de las paratiroides es excesiva o inapropiada tiene consecuencias clínicas adversas. Actualmente no está claro cómo diferenciar de manera precisa una elevación compensadora en los niveles de PTH de una respuesta excesiva, y no existen ensayos clínicos que evalúen las ventajas y riesgos de suprimir una elevación moderada de los niveles de esta hormona en los pacientes con ERC moderada a grave que aún no inician diálisis. Por lo tanto, no existen datos que permitan establecer un nivel óptimo de PTH en estos pacientes. Las guías KDOQI y las de la SEN, sin embargo, recomiendan mantener el nivel de PTHi entre 35 y 70 pg/mL en pacientes con estadio 3 de ERC y entre 70 y 100 pg/mL en pacientes con estadios 4-5 de ERC, aunque los niveles de evidencia son 2D y 2C respectivamente. (258, 264)

- Aunque la evidencia es escasa, con base en la fisiopatología es razonable sugerir la búsqueda y corrección de los factores modificables que puedan estar contribuyendo al hiperparatiroidismo secundario (hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de vitamina D) en aquellos pacientes con niveles de PTH por encima del límite superior de lo normal para el ensayo empleado. Algunos estudios en pacientes con estadios 3-5 de ERC sugieren que la suplementación de colecalciferol y calcio puede reducir el nivel de PTH. (302)
- En los pacientes con estadios 3-5 de ERC con hiperparatiroidismo, el calcitriol y los análogos de la vitamina D han demostrado ser útiles para disminuir los niveles de PTH y mejorar la histología ósea en comparación con placebo. (321-324) Por lo tanto, se sugiere su empleo en aquellos sujetos que persisten con niveles por encima del límite superior de lo normal para el método empleado, a pesar de la corrección de los factores modificables mencionados anteriormente.
- Tanto el calcitriol como los análogos de la vitamina D pueden incrementar el calcio y el fósforo séricos en pacientes con ERC (325), por lo que es pertinente suspender su uso en caso de hipercalcemia o de hiperfosfatemia que no responda a quelantes de fósforo.
- En estudios experimentales en los que se ha comparado el uso de calcitriol y diferentes análogos sintéticos de la vitamina D, se han encontrado diferencias en el grado de supresión de la PTH, el impacto en la histología ósea (326) y la incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia (327) y calcificación vascular. (62, 328, 329) Sin embargo, los estudios clínicos no han encontrado diferencias sólidas y consistentes que permitan favorecer el uso de uno sobre los otros. (330)

MALNUTRICIÓN

3.37 Evaluación del estado nutricional:

3.37.1 En pacientes con TFG < 45 mL/min (ERC estadio 3b), se recomienda que el estado nutricional proteico-calórico sea evaluado de forma seriada mediante un panel de parámetros que incluya al menos uno de cada uno de los siguientes grupos: (2B)

- Parámetros bioquímicos: albúmina, prealbúmina o colesterol séricos.
- Masa corporal: índice de masa corporal, peso libre de edema o porcentaje de grasa corporal total.
- Masa muscular: pérdida de masa muscular, circunferencia muscular del antebrazo o aparición de creatinina.
- Ingesta dietética: ingesta proteica y energética diaria mediante diarios/recordatorios de ingesta de alimentos o la aparición de nitrógeno proteico normalizado (ANPn).

3.37.2 La frecuencia sugerida de evaluación de los parámetros nutricionales se presenta en la Tabla 37. (Sin grado)

Tabla 37. Frecuencia sugerida de evaluación de parámetros nutricionales

Parámetro	Frecuencia
Parámetros bioquímicos	ERC 3b: cada 6 meses ERC 4-5: cada 3 meses
Parámetros de masa corporal	En cada consulta (ver Tabla 16)
Parámetros de masa muscular y de ingesta dietética	Cada 4-6 meses

3.37.3 Se sugiere el seguimiento rutinario del estado nutricional por personal cualificado. (*Sin grado*)

3.37.4 Para efectos de diagnóstico, se recomienda usar los criterios clínicos de la malnutrición proteico-calórica asociada a la ERC de la ISRNM (ver comentario). (*Sin grado*)

3.38 Recomendaciones de ingesta proteico-calórica:

3.38.1 Se recomienda una ingesta proteica diaria de 0.8-1.0 g/kg de peso/día. El límite inferior es adecuado cuando la TFG es < 30 mL/min (estadio 4 de ERC). (2B)

3.38.2 En pacientes con TFG < 30 mL/min, siempre que hayan demostrado una alta adherencia a los tratamientos y en los que es posible una vigilancia estrecha de los parámetros nutricionales por personal cualificado debido al riesgo de desarrollar malnutrición proteico-calórica, se puede considerar una dieta hipoproteica de hasta 0.6 g/kg/día con al menos 50% de proteínas de alto valor biológico. Si el paciente no acepta la dieta o no logra mantener un balance energético

positivo, se puede considerar una dieta hipoproteica de 0.75 g/kg/día con al menos 50% de proteínas de alto valor biológico. (2B)

- 3.38.3 En pacientes con TFG < 30 mL/min que aún no reciben tratamiento sustitutivo con diálisis, se recomienda que la ingesta calórica sea de 35 kcal/kg/día en sujetos menores de 60 años sin obesidad significativa y de 30-35 kcal/kg/día en aquellos mayores de 60 años. (2B)
- 3.38.4 En pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5) que desarrollan malnutrición proteico-calórica, y en los que persiste a pesar de intentos repetidos de optimizar la ingesta de proteínas y calorías, si no se encuentra otra causa aparente de desnutrición que la ingesta baja de nutrientes, se recomienda considerar iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante. (2B)

Comentario:

Guía 3.37

- La desnutrición proteico-calórica es frecuente en pacientes con ERC debido a varios factores: a) disminución espontánea de la ingesta debido a anorexia; b) náusea y vómito secundarios a la uremia; c) alteraciones hormonales (resistencia a la insulina y a la hormona del crecimiento, las cuales tienen efecto anabólico); d) acidosis metabólica (promueve el catabolismo proteico y la disminución de la síntesis de albúmina); e) producción de citoquinas debido al estado inflamatorio que acompaña a la ERC; f) enfermedades concomitantes (p. ej., la gastroparesia diabética), y g) efectos secundarios de

los fármacos. Esto explica el deterioro progresivo de los índices del estado nutricional que ocurre en muchos pacientes con ERC que aún no reciben tratamiento sustitutivo con diálisis. (331)

- La presencia de desnutrición proteico-calórica al inicio de la diálisis se asocia con un riesgo significativamente mayor de mortalidad.
- Las intervenciones que mantienen o mejoran el estado nutricional se suelen asociar con mejora de la sobrevida a largo plazo después del inicio de la diálisis.
- Se recomienda usar los criterios clínicos de la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) para hacer el diagnóstico de malnutrición proteico-calórica asociada a la ERC (Tabla 38). (332)
- Existen otros métodos establecidos o en desarrollo para evaluar el estado nutricional, como los que miden el gasto energético (p. ej., la calorimetría directa e indirecta), la masa corporal y su composición (p. ej., el análisis de bioimpedancia), otros parámetros de laboratorio (p. ej., transferrina, leptina, proteína C reactiva, interleucinas, cuenta o porcentaje de linfocitos) y sistemas de puntaje (p. ej., la valoración global subjetiva). Aunque son útiles, no siempre están disponibles y algunos son de alto costo, por lo que se recomienda que el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica se haga con base en los criterios sugeridos en la Tabla 38. (332)
- Las guías KDOQI recomiendan iniciar la evaluación nutricional cuando la TFG es < 30 mL/min. (331) Dada la mayor prevalencia de desnutrición de los pacientes con ERC en Latinoamérica se cambió este valor a < 45 mL/min.
- Dado que la malnutrición proteico-calórica puede ocurrir antes de que se requiera terapia renal sustitutiva, se

Tabla 38. Criterios clínicos de la ISRNM para el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica asociada a la ERC¹

<p><i>Parámetros bioquímicos²</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina sérica < 3.8 g/dL (medida con bromocresol verde)³ • Prealbúmina sérica (< 30 mg/dL en pacientes en diálisis crónica; los niveles pueden variar en pacientes con estadios 2-5 de ERC) • Colesterol sérico (< 100 mg/dL)
<p><i>Masa corporal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMC < 23⁴ • Pérdida no intencional de peso libre de edema: 5% en 3 meses y 10% en 6 meses • Porcentaje de grasa corporal total < 10%
<p><i>Masa muscular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de masa muscular: 5% en 3 meses y 10% en 6 meses • Reducción de la circunferencia muscular del antebrazo⁵ (reducción > 10% en relación con el percentil 50 de la población de referencia) • Aparición de creatinina⁶
<p><i>Ingesta dietética</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción no intencional de la ingesta proteica diaria⁷ < 0.6 g/kg/día durante al menos 2 meses en pacientes con estadios 2-5 de ERC (< 0.8 g/kg/día en pacientes en diálisis) • Reducción no intencional de la ingesta calórica diaria⁷ < 25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses

¹ Para el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica asociada a la ERC se requiere que al menos un indicador de al menos 3 de los 4 grupos de criterios sea anormal. Idealmente, los indicadores deberían evaluarse en 3 ocasiones, con una diferencia entre las mediciones de 2-4 semanas.

² Los parámetros bioquímicos no son válidos en pacientes que tienen pérdidas excesivas de proteína por vía urinaria o gastrointestinal, con enfermedad hepática severa o que están tomando medicamentos para reducir el colesterol.

³ El valor inferior del rango normal de la albúmina sérica puede variar según la técnica de medición que se use. Es importante tener en cuenta que el nivel de albúmina sérica puede elevarse en ciertas situaciones porque es una reactante de fase aguda.

⁴ Un IMC más bajo puede ser deseable en ciertas poblaciones, como la asiática (y la latinoamericana).

⁵ Medido por antropometristas calificados.

⁶ Se puede obtener mediante una colección de orina de 24 horas. La aparición de creatinina está influenciada por la masa muscular y la ingesta de carne.

⁷ Puede ser evaluado por entrevistas y diarios dietéticos, o por el cálculo del equivalente proteico normalizado a partir de la aparición del nitrógeno proteico total (aparición de nitrógeno proteico normalizado o tasa de catabolismo proteico normalizado).

Adaptado de (331).

recomienda evaluar el estado nutricional a intervalos regulares (ver Tabla 37) y que constituya un componente rutinario del cuidado del paciente con ERC.

- Se recomienda evaluar el estado nutricional con más frecuencia si hay ingesta inadecuada de nutrientes, malnutrición proteico-calórica franca, o la presencia de otra enfermedad que empeore el estado nutricional.
- Se sugiere que el seguimiento rutinario del estado nutricional lo haga personal cualificado que sea capaz de realizar no sólo la evaluación sino también de dar consejo nutricional adecuado a los pacientes.

Guía 3.38

- Como regla general, se recomienda una dieta ligeramente hipoproteica que contenga 0.8-1.0 g/kg/día de proteínas. El límite inferior es apropiado en pacientes que tengan una TFG < 30 mL/min (estadio 4 de ERC).
- El efecto de las dietas bajas en proteínas para retrasar la progresión de la ERC sigue siendo un tema controvertido. (333-336)
- Las dietas bajas en proteínas (0.6 g/kg/día con al menos 50% de proteínas de alto valor biológico) y con alto contenido energético, cuando se implementan adecuadamente, pueden mantener el estado nutricional del paciente y reducir la generación de metabolitos nitrogenados tóxicos y la aparición de otras complicaciones metabólicas. Adicionalmente, la restricción proteica se asocia con una disminución de la hiperfiltración glomerular y el acúmulo de productos de desecho del metabolismo proteico, lo que teóricamente resultaría en una mayor lentitud de la progresión de la ERC y en retraso en la aparición de los síntomas de uremia (y por

tanto del inicio de la diálisis). Sin embargo, el beneficio de las dietas bajas en proteínas (0.6 g/kg/día) para retrasar la progresión en pacientes con ERC moderada (TFG 22-55 mL/min) fue modesto en el estudio Modification of Diet of Renal Disease (MDRD) después de 2.2 años de seguimiento (337). Por otro lado, este tipo de dietas puede contribuir al desarrollo de malnutrición y la presencia de esta complicación al inicio de la diálisis es un factor predictivo de mortalidad importante. Por tanto, el uso de dietas bajas en proteínas se debe individualizar y restringirlo a pacientes que han demostrado buena adherencia a los tratamientos y en los que se puede tener una vigilancia estrecha del estado nutricional por personal calificado debido al riesgo de desarrollar malnutrición proteico-calórica. (338)

- El efecto de las dietas muy bajas en proteínas (0.3 g/kg/día suplementadas con mezclas de cetanoálogos y aminoácidos esenciales) es controvertido (333). Algunos estudios han demostrado beneficio (339, 340) y otros no (337, 341). Específicamente, en pacientes con predominantemente estadio 4 de ERC que participaron en el estudio MDRD y que fueron asignados a una dieta baja (0.6 g/kg/día) o muy baja (0.3 g/kg/día) en proteínas, no hubo diferencias significativas en la velocidad de progresión de la ERC a 2.2 años de seguimiento (337). En otro reporte a 12 años de seguimiento de la misma cohorte de pacientes se confirmó que no hubo diferencias significativas en la velocidad de progresión de la ERC y se observó un mayor riesgo de mortalidad en el grupo asignado a la dieta muy baja en proteínas (RR 1.92, IC 95% 1.15-3.20) (341). Adicionalmente, este tipo de dieta se asoció con una reducción de la ingesta calórica y con una disminución pequeña, pero significativa, de varios parámetros nutricionales a 2.2 años de seguimiento. (338)

- La recomendación sobre ingesta calórica se basa en que el gasto energético en los pacientes con ERC que no están en diálisis es similar al de sujetos sanos. Estudios de balance metabólico en pacientes con ERC indican que una dieta que provee 35 kcal/kg/día permite un balance nitrogenado neutro y mantiene estables los niveles de albúmina sérica y los índices antropométricos. Debido a que los pacientes > 60 años tienden a ser más sedentarios, las recomendaciones calóricas de 30-35 kcal/kg/día son razonables. (331)
- En pacientes con ERC avanzada que desarrollan malnutrición proteico-calórica, y en los que persiste a pesar de intentos repetidos para optimizar la ingesta de proteínas y calorías, si no se encuentra otra causa aparente de desnutrición que la ingesta baja de nutrientes, se recomienda iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante. (331) Ver guía 3.52.

Prevención y/o tratamiento de factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular

3.39 Se recomienda tratar las enfermedades cardiovasculares (ECV) ya existentes, así como reducir los factores de riesgo CV (ver guía 2.2.6). (1A)

3.40 Se recomiendan las siguientes intervenciones para reducir el riesgo CV:

- Control de la HTA (PA < 130/80 si hay proteinuria (albuminuria ≥ 30 mg/día) y < 140/90 si no hay proteinuria (albuminuria < 30 mg/día). *Guía 3.17.*
- Control de la hiperlipemia (LDL < 100 o < 70 mg/dL). *Guía 3.43.3.*

- Control de la DM en diabéticos (HbA1c < 7%). *Guía 3.45.*
- Control del metabolismo óseo y mineral. *Guías 3.36.3 y 3.36.9.*
- Control de la anemia (Hb 10-12 g/dL). *Guía 3.27.3.*
- Reducción de peso en pacientes obesos o con sobrepeso (IMC objetivo de 18.5-24.9 kg/m²).
- Suspensión del tabaquismo.
- Aspirina a dosis bajas (75-100 mg/día).

Comentario:

- La incidencia y prevalencia de enfermedad CV es alta en pacientes con ERC, por lo que deben ser considerados en la categoría de muy alto riesgo.
- Varias intervenciones (ver guía 3.41) reducen el riesgo CV. Se recomienda se implementen desde el estadio I de la ERC.
- El uso de dosis bajas de aspirina en la prevención secundaria de la ECV está bien establecido; también, aunque hay menos evidencia, en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos, particularmente si tienen uno o más factores de riesgo CV adicionales. La evidencia del efecto de la aspirina en la prevención primaria de la ECV es más limitada, por lo que se debe individualizar su uso dependiendo del riesgo CV del paciente. (342)

DISLIPIDEMIAS

Se considera dislipidemia a cualquier anormalidad en la concentración de lipoproteínas plasmáticas o su composición que se encuentra asociada a un incremento del riesgo de ECV aterosclerótica.

3.41 Los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de dislipidemia, que aumenta con la progresión de la enfermedad y contribuye considerablemente al riesgo CV. (1A)

3.42 Evaluación de la dislipidemia:

3.42.1 Se recomienda que la evaluación inicial de la ERC (ver Guía 2) incluya un perfil completo de lípidos [colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol no-HDL y triglicéridos] obtenido después de al menos 12 horas de ayuno. (2B)

3.42.2 Si se detecta dislipidemia, se sugiere excluir causas secundarias, como: (2B)

- Hipotiroidismo.
- Diabetes mellitus.
- Síndrome nefrótico.
- Consumo excesivo de alcohol.
- Enfermedad hepática crónica.
- Medicamentos que pueden inducir dislipidemia (ver Tabla 39).

Tabla 39. Medicamentos que contribuyen a la dislipidemia

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ácido 13-<i>cis</i>-retinoico • Anticonvulsivantes • Terapia antirretroviral (especialmente inhibidores de proteasa) • Betabloqueadores • Diuréticos (especialmente tiazidas) • Glucocorticoides • Andrógenos y esteroides anabólicos • Anticonceptivos orales • Inhibidores de la calcineurina • Inhibidores de la m-TOR |
|--|

3.42.3 Se sugiere repetir el perfil completo de lípidos 3 meses después de un cambio en el tratamiento hipolipemiante o si existen otras condiciones que pueden exacerbar la dislipidemia (p. ej., hipotiroidismo, DM), y posteriormente al menos cada año. (2B)

3.43 Tratamiento de la dislipidemia:

3.43.1 Se recomienda tratar la dislipidemia en pacientes con ERC para reducir el riesgo CV. (1B)

3.43.2 El tratamiento incluye dieta (Tabla 40), cambios en el estilo de vida (CEV) (Tabla 41) y medicamentos hipolipemiantes (Tabla 42). (Sin grado)

Tabla 40. Recomendaciones dietéticas para tratar la dislipidemia

Reducir la ingesta de grasas saturadas
<ul style="list-style-type: none"> • Grasas saturadas: < 7% del total de calorías • Grasas poliinsaturadas: 10% del total de calorías • Grasas monoinsaturadas: 20% del total de calorías • Grasa total: 25-35% del total de calorías • Colesterol: < 200 mg/día • Carbohidratos: 50-60% del total de calorías
Promover factores que reducen la dislipidemia
<ul style="list-style-type: none"> • Fibra: 20-30 mg/día • Considerar estanoles/esteroles vegetales: 2 g/día • Control glicémico estricto
Enfatizar el total de calorías y mantener el peso ideal
<ul style="list-style-type: none"> • Equilibrar la ingesta de calorías con los requerimientos • Mantener el IMC en el rango normal • Mantener circunferencia de la cintura (depende del país): <ul style="list-style-type: none"> – Hombres: < 102 cm – Mujeres: < 88 cm – Índice cintura-cadera: (hombres < 1.0, mujeres < 0.8)

Tabla 41. Cambios en el estilo de vida (CEV) para tratar la dislipidemia

Actividad física
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios moderados en el estilo de vida: <ul style="list-style-type: none"> – Podómetro a 10 000 pasos/día (p. ej., caminata cotidiana de al menos 700 a 1000 m/día). – Enfatizar movimiento y distancia a recorrer diario • Actividad física moderada: <ul style="list-style-type: none"> – 3-4 veces por semana, 20-30 min. de actividad <ul style="list-style-type: none"> ◆ Incluir 5 minutos de calentamiento y enfriamiento ◆ Elegir caminata, natación o ejercicio supervisado • Reducción del exceso de grasa corporal • Enfatizar el desarrollo de masa muscular
Hábitos
<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta moderada de alcohol • Abstenerse de fumar

Adaptado de (342).

- 3.43.3** Los objetivos del tratamiento de la dislipidemia dependen del tipo de anormalidad(es) encontrada(s) en el perfil de lípidos y de los antecedentes de evento cardiovascular previo o su ausencia (prevención secundaria *versus* primaria). (Tablas 43 y 44; Fig. 9). (*Sin grado*)
- 3.43.4** El tratamiento farmacológico de elección para reducir el colesterol-LDL son las estatinas. (*Sin grado*)
- 3.43.5** Las estatinas pueden producir toxicidad muscular, especialmente si se combinan con fibratos o ciclosporina. (*Sin grado*)

Tabla 42. Medicamentos hipolipemiantes y ajustes recomendados en pacientes con ERC

Clase	Medicamento	Dosis recomendada en estadios 3-4 de ERC
Secuestradores de sales biliares	Colestiramina	No requiere ajuste de dosis
	Colestipol	No requiere ajuste de dosis
	Colesevelam	No requiere ajuste de dosis
	Atorvastatina	No requiere ajuste de dosis
	Pravastatina	No requiere ajuste de dosis <i>Menor riesgo de toxicidad muscular</i>
Estatinas	Fluvastatina	↓ dosis a 50% si la TFG < 30 mL/min (ERC ≥ 4). Menor riesgo de toxicidad muscular
	Rosuvastatina	Si la TFG es < 30 mL/min (ERC 4), iniciar con 5 mg y no sobrepasar 10 mg/día
	Lovastatina	↓ dosis a 50% si la TFG < 30 mL/min (ERC ≥ 4)
	Simvastatina	↓ dosis a 50% si la TFG < 30 mL/min (ERC ≥ 4). Si el aclaramiento de Cr es < 10 mL/min, empezar con 5 mg y monitorizar estrechamente
	Gemfibrozilo	No requiere ajuste de dosis Puede asociarse con ↑ de la CrS
Derivados del ácido fibríco	Bezafibrato	ERC 1-2 ↓ dosis a 50%, ERC 3-4 ↓ dosis a 25%, ERC 5 evitar
	Fenofibrato	Puede asociarse con ↑ de la CrS
	Clofibrato	
Otros	Ácido nicotínico	Reducir dosis en un 50% si la TFG es < 15 mL/min (34% se excreta por vía renal)
	Ezetimiba	No requiere ajuste de dosis

Adaptado de (342).

Tabla 43. Tratamiento de las dislipidemias en adultos con ERC

Dislipidemia	Meta	Tratamiento inicial	Tratamiento de refuerzo	Alternativa de tratamiento
LDL 100-129 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	CEV	CEV + estatina a dosis bajas	Secuestrador de sales biliares o niacina
LDL ≥ 130 mg/dL	LDL < 100 mg/dL LDL < 70 mg/dL*	CEV + estatina a dosis bajas	CEV + estatina a dosis máxima	Secuestrador de sales biliares o niacina
TG ≥ 200 mg/dL y colesterol no-HDL ≥ 130mg/dL	Colesterol no-HDL < 130 mg/dL	CEV + estatina a dosis bajas	CEV + estatina a dosis máxima	Fibrato o niacina
TG ≥ 500 mg/dL	TG < 500 mg/dL	CEV	CEV + fibrato o niacina	Fibrato o niacina

* Reducir el colesterol-LDL a < 70 mg/dL es una opción terapéutica en pacientes con ERC y enfermedad arterial coronaria (prevención secundaria), o un equivalente coronario (DM, enfermedad vascular periférica, enfermedad carotídea sintomática, aneurisma aórtico abdominal, o múltiples factores que confieren un riesgo CV > 20% a 10 años). Algunos opinan que la ERC es un equivalente coronario porque se asocia con un alto riesgo CV (> 20% a 10 años).

CEV: cambios en el estilo de vida.

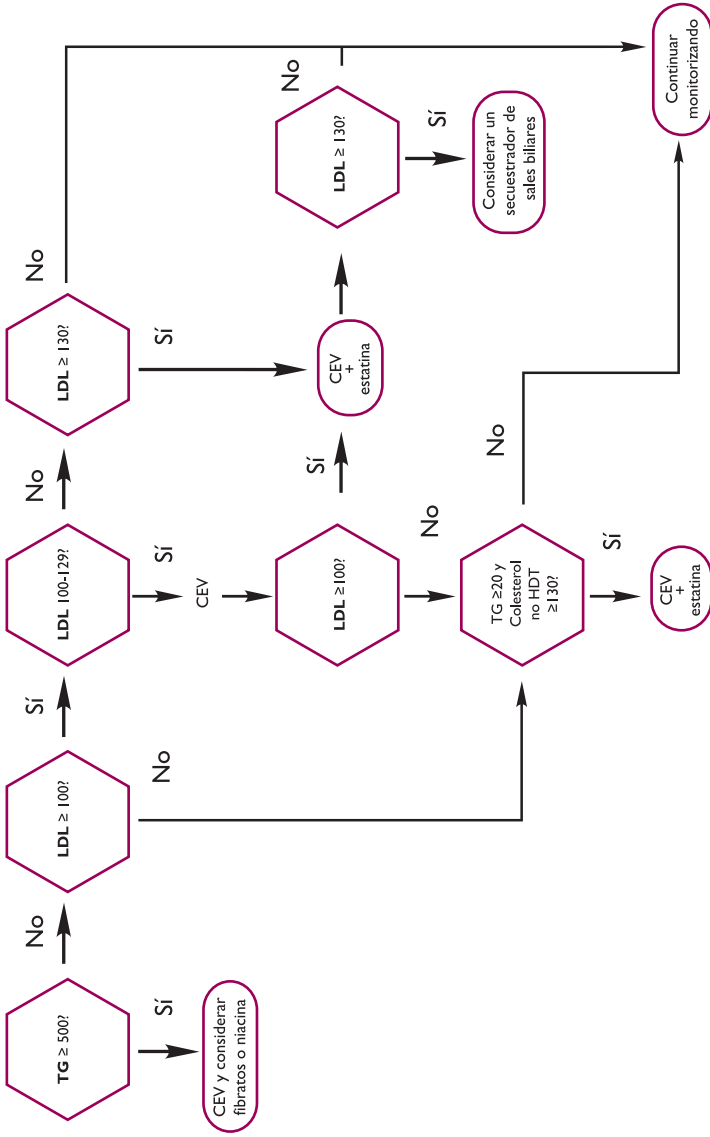
Adaptado de (342).

Tabla 44. Tratamiento de la hipertrigliceridemia en adultos con ERC

Triglicéridos (mg/dL)	Tratamiento	Comentario
≥ 500	CEV, ³ peso, actividad física y medicamento reductor de triglicéridos (fibratos).	La prioridad del tratamiento es evitar que se produzca pancreatitis.
≥ 1000	CEV, ³ peso, actividad física y medicamento reductor de triglicéridos (fibratos); si el paciente no está malnutrido, dieta muy baja en grasas (< 15% del total de calorías), triglicéridos de cadena media y aceites de pescado para reponer triglicéridos de cadena larga.	
< 500	CEV. Si no bajan los niveles con CEV, iniciar tratamiento farmacológico con ácido nicotínico o fibratos.	El tratamiento debe ir dirigido a ↓ el colesterol LDL o el colesterol no-HDL si están elevados.*

* Si los triglicéridos están entre 150-199, el tratamiento debe ir dirigido a reducir el colesterol LDL si es ≥ 100 mg/dL. Si los triglicéridos están entre 200-499 mg/dL y el colesterol LDL es < 100 mg/dL, el tratamiento debe ir dirigido a reducir el colesterol no-HDL a 130 mg/dL. CEV: cambios en el estilo de vida. Adaptado de (342).

Fig. 9. Algoritmo para el tratamiento de las dislipidemias en adultos con ERC



Adaptado de (342).

- 3.43.6 El tratamiento farmacológico de elección para la hipertrigliceridemia son los fibratos, de los cuales el de elección es el genfibrozilo. *(Sin grado)*
- 3.43.7 En pacientes con colesterol-LDL < 100 mg/dL, triglicéridos ≥ 200 mg/dL y colesterol no-HDL ≥ 130 mg/dL, el tratamiento debe enfocarse a reducir el colesterol no-HDL a < 130 mg/dL. *(Sin grado)*
- 3.43.8 En el síndrome nefrótico puede elevarse el colesterol total y el LDL, y si la proteinuria es severa, también los triglicéridos. En estos casos, además de tratar agresivamente la hiperlipidemia, se recomienda dar tratamiento para reducir la proteinuria con IECAs y/o ARAs. *(Sin grado)*

Comentario:

Guía 3.41

- Se considera dislipidemia a cualquier anormalidad en la concentración de lipoproteínas plasmáticas o su composición que se asocia a un incremento del riesgo de ECV aterosclerótica. (343)
- Los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de dislipidemia, lo que contribuye a la arterioesclerosis acelerada y una mayor morbi-mortalidad CV. (343) Pacientes adultos jóvenes (25-34 años) con ERC tienen 100 veces mayor riesgo de mortalidad CV cuando se comparan con la población general. (344) Dado que el riesgo CV en pacientes con ERC es mayor del 20% a 10 años deben ser considerados en la categoría de más alto riesgo CV. (343) Respecto del efecto de la corrección de la dislipidemia en la progresión de la ERC, ver comentario a la guía 3.8.

- En pacientes con ERC, típicamente se observa hiperlipemia con elevación de los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (VLDL), lo cual es debido a disminución de la actividad de la lipoproteína-lipasa del músculo esquelético y del tejido adiposo, de la lipasa hepática, de los receptores de VLDL y de la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP). En estos casos los niveles de colesterol total y LDL suelen ser normales o bajos y la lipoproteína (a) puede estar elevada. Otra alteración frecuente es la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la cual se debe a un defecto de maduración de esta partícula, subregulación de la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT), ApoA-I y lipasa hepática, y por sobreregulación de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CEPT). En pacientes con síndrome nefrótico típicamente se produce hipercolesterolemia y con menor frecuencia hipertrigliceridemia. En más del 80% de los pacientes con síndrome nefrótico el colesterol-LDL es > 130 mg/dL. (345-347)
- Prácticamente no hay estudios sobre dislipidemias en pacientes con ERC, por lo que las recomendaciones han sido extrapoladas de las de la población general y en algunos resultados basados en estudios post-hoc. (343)

Guía 3.42

- La evaluación inicial de pacientes con ERC debe incluir un perfil completo de lípidos obtenido después de 12 horas de ayuno para evitar el posible efecto de la hiperlipemia postprandial. El perfil completo incluye: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos y colesterol no-HDL. Este último se obtiene restando el colesterol total del colesterol-HDL. Además del perfil

completo de lípidos, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia (Guía 3.42.2), incluyendo medicamentos (Tabla 39). (343)

- Se sugiere repetir el perfil completo de lípidos 3 meses después de un cambio en el tratamiento hipolipemiante o si existen otras condiciones que pueden exacerbar la dislipidemia (p. ej., hipotiroidismo, DM); posteriormente se sugiere repetirlo al menos anualmente. (343)

Guía 3.43

- Se recomienda que la meta del tratamiento de la dislipidemia sea reducir el colesterol-LDL a < 100 mg/dL. (343) Reducción del colesterol-LDL a < 70 mg/dL es una opción terapéutica en pacientes con ERC y enfermedad coronaria (prevención secundaria), o un equivalente coronario (DM, enfermedad vascular periférica, enfermedad carotídea sintomática, aneurisma aórtico abdominal o múltiples factores que confieren un riesgo CV $> 20\%$ a 10 años). (348-350) Algunos consideran la ERC como un equivalente coronario. (66)
- El tratamiento farmacológico de elección en pacientes con colesterol-LDL elevado son las estatinas. (343) De hecho, frecuentemente es necesario porque la dieta y los CEV suelen ser insuficientes para reducir el colesterol-LDL a < 100 (o 70) mg/dL (ver Tabla 40 sobre las metas del tratamiento).
- Varios estudios han reportado que en pacientes con estadios 1 a 3 de ERC y colesterol-LDL elevado, las estatinas reducen el riesgo de mortalidad CV (351) y también de eventos CV entre un 23% y un 45%. (352-354) En el estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), el tratamiento con 20 mg de simvastatina y 10 mg de eze-

timiba *versus* placebo en 9 270 pacientes con ERC (3 023 en diálisis y 6 247 en prediálisis) sin historia de infarto de miocardio o revascularización coronaria se asoció con una reducción del 17% de eventos ateroscleróticos mayores durante un seguimiento de 4.9 años. (355) En pacientes con estadio 5 de ERC en hemodiálisis, el uso de estatinas no ha mostrado resultados favorables. (356,357)

- Las estatinas están contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. Se recomienda obtener pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento; también 3 meses después de iniciado o de hacer algún cambio en la dosis. (343)
- Un posible efecto secundario de las estatinas es el desarrollo de mialgia, miositis e incluso rabdomiolisis, particularmente en pacientes que tienen insuficiencia renal aguda o crónica, la cual potencia el riesgo, y en los que tienen otras condiciones como hipotiroidismo o ictericia obstructiva. (343) Sin embargo, en el estudio SHARP, el tratamiento con 20 mg de simvastatina y 10 mg de ezetimiba *versus* placebo se asoció con muy pocos casos de miopatía, definida como una elevación de la CPK mayor de 10 veces el límite superior de lo normal y síntomas musculares [9 casos (0.2%) en el grupo asignado a simvastatina más ezetimiba *versus* 5 casos (0.1%) en el grupo placebo] y de rabdomiolisis, definida como una elevación de la CPK mayor de 40 veces el límite superior de lo normal y miopatía [4 casos (0.1%) en el grupo asignado a simvastatina y ezetimiba *versus* 1 caso (0.0%) en el grupo placebo]. El exceso de riesgo de miopatía fue solamente de 2 por 10 000 pacientes por año de tratamiento. (355) Adicionalmente, un meta-análisis de ensayos clínicos controlados reportó que el perfil de efectos secundarios de las estatinas fue similar al del

grupo placebo. (358) Dado que el perfil de seguridad de las estatinas es razonable, se recomienda su uso en pacientes con ERC para controlar la dislipidemia y reducir el riesgo CV.

- La pravastatina y la fluvastatina producen menos toxicidad muscular que otras estatinas porque no inhiben la CYP3A4, pero son menos potentes para reducir el colesterol. La rosuvastatina tampoco inhibe la CYP3A4. El riesgo de daño muscular con estatinas es mayor con la administración concomitante de genfibrozil, ciclosporina, antibióticos macrólidos (eritromicina), antifúngicos tipo azol (p. ej., itraconazol), inhibidores de proteasas, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, amiodarona, digoxina y warfarina. (343)
- En casos de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves, se puede usar terapia combinada (estatinas y fibratos) con mucha cautela, siempre y cuando el beneficio sea mayor que el riesgo de rhabdomiolisis. Se pueden usar estatinas con menor riesgo de daño muscular (p. ej., pravastatina y quizá fluvastatina), inicialmente a dosis bajas. En cuanto a los fibratos, el fenofibrato es de elección en cuanto al riesgo de daño muscular, pero la dosis debe ajustarse en pacientes con ERC (el genfibrozilo no requiere ajuste de dosis). (343)
- La hipertrigliceridemia severa raramente se asocia con el desarrollo de pancreatitis en la población general. En pacientes con ERC se desconoce la incidencia de pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia. En pacientes con ERC y niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dL se recomienda empezar con tratamiento no farmacológico (Tabla 41) y considerar tratamiento farmacológico con fibratos (el genfibrozilo es de elección) o ácido nicotínico. Sin embargo, hay un riesgo mayor de rhabdomiolisis

en la presencia de insuficiencia renal. En estos casos el objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de que se produzca pancreatitis aguda. (343)

- En la población general, un perfil de colesterol-HDL bajo, y triglicéridos y colesterol no-HDL elevados, se asocia con el síndrome metabólico (resistencia a la insulina, obesidad, HTA y dislipidemia) y un mayor riesgo CV. En pacientes con ERC con niveles de triglicéridos entre 200 y 499 mg/dL, colesterol-noHDL > 130 mg/dL y colesterol-LDL < 100 mg/dL, el objetivo del tratamiento es reducir el colesterol no-HDL a < 130 mg/dL con estatinas, y si no son toleradas, con fibratos. (342)
- En pacientes con síndrome nefrótico, la reducción de la proteinuria con la administración de IECAs o ARAs puede resultar en una disminución de un 10-20% del colesterol total, colesterol-LDL y lipoproteína(a). (163, 359)

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OTRAS COMORBILIDADES

En esta sección se cubre el tratamiento de la DM en pacientes con ERC.

- 3.44** El control adecuado de la hiperglicemia no sólo puede prevenir la nefropatía diabética sino también reducir la velocidad de progresión de la ERC ya establecida (ver Guía 3.7). (1A)
- 3.45** Como no existen estudios que hayan evaluado el control glicémico óptimo en pacientes con DM y ERC, se aconseja seguir las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la población diabética general. (1A)

- HbA1c < 7% para la mayoría de los adultos con diabetes, aunque esta meta se debe individualizar.
- Nivel de glucosa preprandial de 90-130 mg/dL y de glucosa postprandial (1-2 horas después de la comida) de < 180 mg/dL.

3.46 Respecto del tratamiento de la DM, además de la dieta y el ejercicio se puede usar insulina y/o hipoglucemiantes orales (Tabla 45). *(Sin grado)*

3.47 Para el seguimiento del control de la DM se recomienda. *(Sin grado)*

- Medir los niveles de HbA1c al menos dos veces al año en pacientes estables que están alcanzando las metas de tratamiento, y más frecuentemente (cada 3 meses) en pacientes que han cambiado de tratamiento o no están alcanzando las metas.
- En pacientes que reciben múltiples inyecciones de insulina, la auto-monitorización de la glucosa (AMG) se recomienda ≥ 3 veces al día (antes de las comidas y antes de acostarse).
- En pacientes con menos dosis de insulina o con hipoglucemiantes orales, o sólo dieta, la AMG es útil para alcanzar las metas de tratamiento.
- La AMG postprandial puede ser útil para alcanzar las metas de control en pacientes con gastroparesia.
- La frecuencia óptima de AMG no se ha establecido en pacientes con DM tipo 2 que están recibiendo hipoglucemiantes orales, pero la ADA recomienda que se realicen lo suficientemente frecuente como para mantener las metas.

Tabla 45. Uso de medicamentos hipoglucemiantes en DM y ERC. (5, 60)

Clase	Medicamento	Dosis recomendada en ERC
Sulfonilureas de la generación	Tolbutamida	Usar con cautela
	Clorpropamida	Reducir la dosis un 50% si la TFG es 50-70 mL/min/1.73 m ² y evitar si es < 50 mL/min/1.73 m ²
Sulfonilureas de 2a. generación	Tolazamida	Evitar
	Acetohexamida	Evitar
	Glipizida	Sulfonilurea de elección, no requiere ajuste de dosis
	Gliclazida	Sulfonilurea de elección, no requiere ajuste de dosis
	Glimepirida	Empezar a dosis bajas (1 mg/día)
	Gliburida (glibenclamida) ¹	Evitar si la TFG es < 50 mL/min
	Gliquidona ²	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores de alfa-glucosidasa	Glisentida ²	Evitar en ERC avanzada
	Acarbosa	Evitar si la CrS > 2 mg/dL
	Miglitol	Evitar si la TFG < 25 mL/min/1.73 m ²
Biguanidas	Fenformina	Contraindicada
	Metformina	Contraindicada si la CrS > 1.5 mg/dL en hombres y > 1.4 mg/dL en mujeres <i>Contraindicada si la TFG es < 30 mL/min</i> <i>Usar con cautela si la TFG es 30-60 mL/min</i>
Meglitinidas	Repaglinida	Empezar con 0.5 mg con las comidas si la TFG es < 40 mL/min/1.73 m ² y aumentar la dosis con cautela
	Nateglinida	Usar con cautela en ERC avanzada

Tiazolidinedionas ³	<p>Pioglitazona</p> <p>Rosiglitazona</p> <p>Exenatide</p> <p>Pramlintida</p> <p>Sitagliptina</p> <p>Linagliptina</p>	<p>No requiere ajuste de dosis</p> <p>No requiere ajuste de dosis</p> <p>Evitar si TFG < 30 mL/min/1.73 m²</p> <p>No requiere ajuste de dosis si la TFG es > 20 mL/min/1.73 m²</p> <p>↓ la dosis un 50% si la TFG 30-50 mL/min/1.73 m² y 75% si < 30 mL/min/1.73 m²</p> <p>No requiere ajuste de dosis</p>
--------------------------------	--	---

¹ Glibenclámda es el mismo compuesto que gliburida.

² No disponibles en EEUU y varios países de Latinoamérica.

³ Pueden causar retención de líquido.

Adaptado de (60).

3.48 Se recomienda que la atención de los pacientes con DM y ERC sea multifactorial, puesto que tienen múltiples factores de riesgo (p. ej., HTA, dislipidemia, aterosclerosis) que deben ser tratados concomitantemente para lograr buenos resultados clínicos (ver Guía 3.41). (*Sin grado*)

3.49 Se recomienda que las estrategias de auto-control formen parte del plan de tratamiento multifactorial, e incluyan las siguientes. (*Sin grado*)

- Monitorización y tratamiento de la glicemia.
- Control de la presión arterial.
- Cuidado de la nutrición.
- Evitar el tabaquismo.
- Recomendaciones de ejercicio.
- Adherencia a los medicamentos.

Comentario:

Guías 3.44

- En estudios previos, la nefropatía diabética ocurría en el 25-45% de los diabéticos tipo 1 y con menor frecuencia en los diabéticos tipo 2. Sin embargo, estudios más recientes han reportado una menor incidencia de nefropatía en diabéticos tipo 1 y 2, probablemente debido a un mejor manejo de la diabetes y sus complicaciones. En países latinoamericanos, donde el control de la diabetes y el uso de medidas de nefroprotección es frecuentemente inadecuado, es probable que la incidencia de la nefropatía diabética sea alta, y como en otros países, es la causa más frecuente de ingreso a programas de diálisis crónica.

- Se ha demostrado que el control de la DM (HbA1C $< 7\%$) se asocia con una reducción de las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y neuropáticas de la DM, y si se implementa tempranamente después del diagnóstico, con una reducción a largo plazo de las complicaciones macrovasculares. (123-129)
- Además de un adecuado control glicémico, se recomienda controlar la HTA y el uso de IECAs y/o ARAs para retrasar o remitir la progresión de la nefropatía diabética (ver Guía 3.7).

Guía 3.45

- Como no existen estudios que hayan evaluado el control glicémico óptimo en pacientes con DM y ERC, se aconseja seguir las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la población diabética en general:
 - » HbA1C $< 7\%$ para la mayoría de los adultos con diabetes, aunque se recomienda individualizar esta meta del tratamiento.
 - » Glucosa preprandial de 70-130 mg/dL y glucosa postprandial (1-2 horas después de la comida) de < 180 mg/dL.
- Las guías KDOQI sobre DM y ERC (61) fueron publicadas en 2007 y se basaron en las guías de la ADA 2006. (360) Comparando las metas del tratamiento entre las guías de la ADA 2006 y las de 2011 (361) se encuentran dos diferencias. La primera es que se redujo el nivel de la glucosa preprandial de 90-130 mg/dL a 70-130 mg/dL. A este respecto es importante notar que en pacientes

con ERC avanzada, el límite inferior de glicemia preprandrial de 70 mg/dL podría asociarse con una mayor frecuencia de hipoglicemias, por lo que se dejó la recomendación anterior de 90-130 mg/dL. La segunda diferencia es que, si bien se sigue recomendando un nivel de HbA1C < 7% para la mayoría de los diabéticos, se enfatiza que se individualice esta meta.

- Varios ensayos clínicos controlados han demostrado que el control glicémico estricto se asocia con la prevención y/o reducción de las complicaciones microvasculares de la DM. (130-134, 362) Sin embargo, el efecto del control glicémico estricto en la reducción de la morbi-mortalidad CV es controvertido. Recientemente el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que incluyó 10 251 adultos con DM tipo 2 de larga evolución (promedio de 10 años) y con enfermedad CV o ≥ 2 factores de riesgo CV, fue terminado prematuramente porque los participantes en el grupo de control intensivo (HbA1C < 6%) experimentaron una tasa de mortalidad mayor que los del grupo que recibió tratamiento convencional (HbA1C 7.0-7.9%). (362) Otros dos ensayos clínicos recientes, el Veterans Administration Diabetes Trial (VADT) (131) y el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (130), tampoco mostraron beneficio CV con el control glicémico estricto. Estos resultados contrastan con el seguimiento a largo plazo de diabéticos tipo 1 que participaron en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (364) y de diabéticos tipo 2 que participaron en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (129), los cuales reportaron beneficio CV con el control glicémico estricto. Es importante

notar que en el estudio UKPDS solamente se incluyeron diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, mientras que en los estudios ACCORD, VADT y ADVANCE los pacientes tenían DM tipo 2 de larga evolución acompañada de ECV y/o múltiples factores de riesgo CV, sugiriendo que ya tenían arterioesclerosis establecida, lo que puede explicar las diferencias en los resultados de estos estudios. (361, 365) De hecho, estudios en subgrupos de pacientes de los tres ensayos clínicos mostraron que el control glicémico estricto se asoció con beneficio CV en los que tenían DM de menor duración, niveles más bajos de HbA1C al inicio del estudio y/o ausencia de ECV conocida. Por tanto, es probable que el control glicémico estricto sea efectivo si se implementa antes de que las complicaciones macrovasculares estén bien desarrolladas, como también es el caso de las complicaciones microvasculares. En apoyo de esta hipótesis están los resultados del estudio VADT, que mostraron beneficio CV del control glicémico en pacientes con menos arterioesclerosis al inicio del estudio, la cual fue evaluada por el grado de calcificación coronaria. (366) También un meta-análisis reciente de los tres ensayos clínicos reportó una reducción del 9% de infarto de miocardio no fatal con el control glicémico estricto, aunque no tuvo efecto en la mortalidad. (367)

- Con base en la evidencia disponible, las guías de la ADA 2011 (361) recomiendan un nivel de HbA1C < 7% para la mayoría de los diabéticos, aunque la meta se debe individualizar. En algunos pacientes el control podría ser más estricto, como en los que tienen DM de corta duración, expectativa de vida larga y ausencia de ECV significativa, siempre y cuando el control estricto no se asocie con hipoglicemias frecuentes u otros efectos adversos del tra-

tamiento. En otros pacientes el control podría ser menos estricto, como en los que tienen historia de hipoglicemias severas, expectativa de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, múltiples comorbilidades, o DM de larga duración y de difícil control.

- Aunque los resultados del estudio ACCORD no son necesariamente aplicables a pacientes con DM tipo 1, DM tipo 2 de reciente inicio o aquellos con un riesgo CV más bajo que el de los pacientes que participaron en ACCORD, ha generado serias dudas acerca de la conveniencia de un control glicémico estricto para reducir la enfermedad CV en diabéticos. Esto es particularmente cierto en pacientes que tienen ERC secundaria a nefropatía diabética, porque frecuentemente la DM es de difícil control y porque la neuropatía autonómica avanzada se asocia con el desarrollo de gastroparesia y falta de reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia. Además, varios medicamentos que se usan en el tratamiento de la DM requieren reducción de la dosis y/o evitar su uso en pacientes con ERC concomitante. Por tanto, el riesgo de alcanzar niveles más bajos de HbA1C podría ser mayor que el beneficio en pacientes con ERC. Sin embargo, en pacientes individuales bien seleccionados, particularmente en aquellos con pocas comorbilidades y expectativa de vida larga, podría ser razonable una meta de HbA1C más cercana a lo normal, siempre y cuando no se asocie con hipoglicemias frecuentes u otros efectos adversos del tratamiento.

Guía 3.46

- Respecto del tratamiento de la DM, además de la dieta y el ejercicio se puede usar insulina y/o hipoglucemiantes orales. Las guías de la ADA 2011 incluyen recomendaciones sobre dieta y ejercicio para los diabéticos en general. (361) En la Tabla 45 se resumen las recomendaciones sobre el uso clínico de hipoglucemiantes orales en pacientes con ERC. (368)
- Respecto del uso de metformina en pacientes con ERC, la recomendación inicial fue evitar su uso si la CrS es > 1.5 mg/dL en hombres y > 1.4 mg/dL en mujeres por el riesgo de inducir acidosis láctica, la cual, aunque rara, tiene un alto grado de letalidad. Dado que la incidencia de acidosis láctica no ha aumentado a pesar del uso cada vez más amplio de este medicamento, recientemente se ha reevaluado la contraindicación inicial. (369-371) El primer problema es que los niveles de corte de la CrS pueden reflejar grados variables de TFG, particularmente en ancianos y en pacientes con una masa muscular reducida. Por tanto, no se sabe con precisión cuál es la TeFG correspondiente a una CrS > 1.5 mg/dL en hombres y > 1.4 mg/dL en mujeres. En un estudio de más de 30 000 pacientes con DM tipo 2 realizado en Inglaterra se reportó que esos niveles de CrS corresponden a una TeFG de 30-49 mL/min. (372, 373) Otros consideran que en pacientes ancianos o con una masa muscular reducida esos niveles de CrS corresponden a una TeFG < 60 mL/min/ 1.73 m². A pesar de la incertidumbre, algunos expertos consideran que es razonable usar metformina si la TeFG es > 30 mL/min/ 1.73 m². También sería razonable reducir la dosis de metformina a la mitad si la TeFG está entre 30-50 mL/min y aconsejar al paciente

que suspenda el medicamento si desarrolla alguna infección (p. ej., influenza, infección respiratoria alta, infección de las vías urinarias) u otro factor de riesgo para desarrollar acidosis láctica. Otros factores predisponentes-contraindicaciones para el uso de metformina incluyen: enfermedad hepática concurrente o abuso de alcohol, insuficiencia cardíaca descompensada, historia de acidosis láctica previa e hipoperfusión o inestabilidad hemodinámica debida a infección u otras causas. Aunque la evidencia es limitada, (374) también se sugiere suspender la administración de metformina en pacientes a los que se les va a realizar un estudio con contraste yodado independientemente del nivel de función renal y reiniciarlo una vez que se compruebe que la función renal está estable. Con base en la evidencia disponible, se recomienda no prescribir metformina a pacientes con estadio 4 de ERC ($< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) y usarla con cautela en pacientes con estadio 3 de ERC. (116)

- Respecto del uso de insulina, la ERC se asocia con una reducción progresiva del catabolismo de la insulina. Las recomendaciones de ajuste de la dosis son las siguientes: a) si la TFG es $> 50 \text{ mL/min}$, no se requiere ajustar la dosis; b) si la TFG es $10\text{-}50 \text{ mL/min}$, reducir a 75% la dosis basal; c) si la TFG es $< 10 \text{ mL/min}$, reducir hasta en un 50% la dosis basal. Es importante monitorizar estrechamente la glicemia y ajustar la dosis de insulina según se requiera. (375, 376)

Guías 3.47-3.49

- La HbA1C puede no reflejar de forma precisa el nivel de control glicémico en pacientes con ERC avanzada. Niveles falsamente elevados pueden deberse a carbamilación de la Hb y acidosis. Niveles falsamente bajos pueden deberse a una reducción de la vida media de

los eritrocitos, hemólisis y deficiencia de hierro. A pesar de estas limitaciones, resultados de HbA1C en el rango de 6.0% a 7.0% suelen estimar el control glicémico de modo similar al de pacientes sin ERC avanzada, mientras que valores > 7.5% pueden sobreestimar el grado de hiperglicemia en estos pacientes.

Se recomienda que la atención de los pacientes con DM y ERC sea multifactorial. Como en todo paciente con ERC, la monitorización y las metas de tratamiento deben incluir (ver Guía 3.40):

- » Control de la PA a < 130/80 mmHg. Uso preferente de IECAs/ARAs.
 - » Disminución de la albuminuria preferentemente a < 500-1000 mg/día.
 - » En estadios 1-4, reducción del colesterol-LDL a < 100 mg/dL; considerar reducirlo a < 70 mg/dL.
 - » Reducción de los triglicéridos a < 150 mg/dL y aumento del colesterol-HDL a > 40 mg/dL.
 - » En estadios 1-4 de la ERC, mantener una ingesta de proteínas de 0.8 g/kg peso por día.
 - » Procurar mantener el IMC en el rango normal (18.5-24.9 kg/m²).
 - » En pacientes con sobrepeso u obesidad, bajar el peso corporal 10% por año.
 - » Suspensión del hábito tabáquico.
 - » Tomar una dosis diaria de aspirina de 75-100 mg.
 - » Prescribir ejercicio aeróbico.
- Desde el punto de vista de la función renal:
 - » Se recomienda monitorizar la albuminuria para evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad (E). Ver Guía 3.9.

- » Si se usan IECAs, ARAs o diuréticos, es importante monitorizar el potasio sérico (B). Ver Guías 3.22 y 3.23.
 - » En etapas tempranas de la enfermedad (ausencia de albuminuria o albuminuria leve, A1), se recomienda medir la CrS al menos anualmente para estimar la TFG sin importar el grado de excreción de albúmina (ver Tabla 16). El papel de la determinación anual de microalbuminuria es menos claro después del diagnóstico de la misma, y el uso de IECAs o ARAs y el control de la PA. La mayoría de los expertos sugieren que el reducir la microalbuminuria a valores normales, si es posible, podría mejorar el pronóstico renal y cardiovascular, aunque esto no se ha demostrado en estudios prospectivos.
- También se recomienda la evaluación sistemática de otras complicaciones de la DM, como:
 - » Enfermedad CV.
 - » Retinopatía: evaluación oftalmológica con dilatación pupilar cada año.
 - » Cuidado de los pies: autocuidado por el paciente y evaluación médica cada año (inspección visual, diapasón de 128 Hz para sensación vibratoria e interconsulta anual a Podiatría).

PREPARACIÓN PARA LA TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA (TRS)

3.50 Se recomienda iniciar la preparación para la TRS en pacientes con estadio 4 de ERC (TFG < 30 mL/min). (2B)

3.51 Se sugiere que la preparación para la TRS la realice preferentemente un equipo multidisciplinario y que incluya:

- Información al paciente y sus familiares acerca de las diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo hemodiálisis, diálisis peritoneal trasplante renal y tratamiento conservador. (2B)
- En pacientes con estadios 4 y 5 se sugiere no usar las venas del brazo y del antebrazo (incluyendo la vena subclavia) para hacer punciones venosas o insertar catéteres IV, con el fin de preservarlas para la posible colocación de un acceso vascular permanente para hemodiálisis. (2B)
- Colocación de un acceso para diálisis dependiendo de la modalidad de inicio:
 - ♦ Colocación de un acceso vascular para hemodiálisis, preferentemente una fístula arteriovenosa (AV), al menos 6 meses antes del tiempo anticipado de inicio de la hemodiálisis; si se usa un injerto AV, se sugiere colocarlo con 3-6 semanas de anticipación. (2B)
 - ♦ Colocación de un catéter para diálisis peritoneal al menos 2 semanas antes del inicio de esta modalidad de diálisis. (2B)
- Estudio de trasplante renal anticipado, preferentemente si el paciente dispone de un donador vivo. (2B)
- Participación de Trabajo Social para preparar la logística de transporte a la unidad de diálisis, continuación de trabajo y/o reinserción laboral, rehabilitación, participación en grupos de apoyo, entre otros. (Sin grado)

3.52 Se recomienda iniciar la TRS cuando el paciente:

- Desarrolla síntomas atribuibles a la uremia. (1A)
- Presenta signos atribuibles a la uremia (pericarditis, sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento conservador, tendencia a sangrado, neuropatía periférica, compromiso cognitivo, o complicaciones metabólicas refractarias al tratamiento conservador como hiperkalemia y acidosis). (1A)
- Cuando la tasa de FG es menor de 10-15 mL/min se sugiere considerar iniciar la TRS, especialmente si hay síntomas de uremia o evidencia de malnutrición proteico-calórica que no responde a las intervenciones dietéticas. (2B)

3.53 Respecto del tratamiento conservador:

- Se sugiere que la decisión de tratamiento conservador se tome con la familia y antes del inicio de los síntomas urémicos, para que no haya compromiso cognitivo que afecte la decisión del paciente. (Sin grado)
- Se sugiere que el tratamiento conservador lo realice de preferencia un equipo multidisciplinario y que incluya el manejo de los síntomas y de los aspectos psicológico, social y de cuidados paliativos. (Sin grado)
- Se sugiere que el coordinador de los cuidados del final de la vida esté disponible para el paciente y su familia. (Sin grado)

Comentario:

Guías 3.50-3.51

- Se recomienda que los pacientes con estadio 4 de ERC (TFG < 30 mL/min) reciban una adecuada preparación para la TRS o para tratamiento conservador. (1, 377)
- Se sugiere que la preparación para la TRS preferentemente la lleve a cabo un equipo multidisciplinario que incluya nefrólogo, enfermera, nutrióloga, trabajadora social y, si es el caso, cuidados paliativos.
- Una adecuada preparación para la TRS reduce el riesgo de hospitalización y el costo asociado con el inicio de diálisis; también aumenta la probabilidad de empezar la hemodiálisis crónica con un acceso vascular permanente (fístula o injerto arteriovenoso) y de recibir un trasplante renal anticipado. La preparación inadecuada para la TRS generalmente se asocia con la referencia tardía de los pacientes con ERC al nefrólogo. (95, 96, 101, 104, 109, 118, 378)
- Se recomienda que la preparación para la TRS incluya:
 - a) información del paciente y sus familiares de las diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal y tratamiento conservador;
 - b) en pacientes con estadios 4 y 5 se recomienda no usar las venas del brazo y del antebrazo (incluyendo la vena subclavia) para hacer punciones venosas o insertar catéteres IV, con el fin de preservarlas para la posible colocación de un acceso vascular para hemodiálisis;
 - c) colocación de un acceso vascular permanente, preferentemente una fístula arteriovenosa para hemodiálisis, o un catéter para diálisis peritoneal;
 - d) estudio de trasplante renal anticipado, preferentemente

si el paciente dispone de un donador vivo, o si es posible el ingreso a la lista de espera para trasplante de donador cadavérico; e) participación de Trabajo Social para preparar la logística de transporte a la unidad de diálisis, continuación del trabajo y/o reinserción laboral, rehabilitación, participación en grupos de apoyo, entre otros. (377, 379)

- El tiempo óptimo de creación del acceso vascular depende, entre otras cosas, del plan de terapia de sustitución y la consideración de un trasplante y de diálisis peritoneal. La creación temprana de una fístula arteriovenosa nativa es más importante en pacientes que no son candidatos a trasplante y en aquellos que no tienen un donador vivo y no son candidatos a diálisis peritoneal. (379)
- Para pacientes con plan de inicio de la terapia de sustitución de hemodiálisis se sugiere preparar el acceso vascular con evaluaciones que incluyen mapeo venoso y evitar punciones en el brazo y antebrazo para proteger la creación del acceso vascular. (379, 380)
- Se recomienda que el trasplante renal sea señalado como la primera opción para los pacientes elegibles que requieren terapia de reemplazo renal. Los resultados con trasplante son significativamente mejores que con la terapia dialítica. (116, 381)
- Se sugiere que el trasplante renal anticipado de donador vivo no se realice hasta que la TeFG sea < 20 mL/min y si hay evidencia de daño renal progresivo e irreversible en los 12 meses previos. (116)
- La legislación de cada país respecto de la donación de órganos debe respetar los Principios de la Declaración de Estambul; es decir, no debe permitir el comercio y el tráfico de órganos, ni el turismo de trasplante. (382)

Guía 3.52

- El inicio de la diálisis crónica debe ser guiado más por los parámetros clínicos que por la TeFG. (116, 377)
- La CrS aislada no es un buen parámetro para la decisión sobre cuándo iniciar diálisis crónica. En la mayoría de los pacientes, la medición del aclaramiento de Cr no es una medida más precisa que la TeFG con una fórmula, como la del MDRD. (1, 29)
- Hay ciertas situaciones en que la TeFG debe ser interpretada cuidadosamente (Tablas 47 y 48). (377) En estos casos es más preciso medir el promedio del aclaramiento de Cr y de urea que tan sólo el aclaramiento de Cr. (1, 27, 383) Estas consideraciones clínicas particulares también pueden hacer que sea necesario iniciar la TRS antes de tener una TeFG < 15 mL/min.

Tabla 46. Causas de aumento o de disminución de la generación de creatinina endógena. (377)

<i>Condición</i>	<i>Generación de creatinina</i>
Dieta vegetariana	Baja
Pérdida de peso	Baja
Amputación	Baja
Lesión de la médula espinal	Baja
Enfermedad hepática avanzada	Baja
Masa muscular desarrollada	Alta
Raza asiática	Baja

Tabla 47. Causas de aumento o de disminución de la secreción tubular de creatinina. (377)

<i>Medicamentos o condición</i>	<i>Secreción tubular de creatinina</i>
Trimetropín	Baja
Cimetidina	Baja
Fibratos (excepto genfibrozil)	Baja
Falla hepática avanzada	Alta

- El nivel de la TFG al cual iniciar la TRS en ausencia de síntomas o complicaciones de la uremia es un tema controvertido. (116, 377, 384, 385) En un ensayo clínico controlado reciente que comparó el inicio temprano (aclaramiento de Cr estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault de 10-14 mL/min) con el inicio tardío (5-7 mL/min) de la diálisis crónica reportó que no hubo diferencias significativas en la sobrevida y en otros resultados clínicos, como eventos adversos CV, infecciosos y complicaciones asociadas a la diálisis. Sin embargo, el 73% de los pacientes del grupo de inicio tardío tenían manifestaciones de uremia comparado con sólo el 7% del grupo de inicio temprano. Adicionalmente, la diferencia de aclaramiento de Cr/TeFG al inicio de la diálisis entre los dos grupos fue de sólo 2.2 mL/min con la fórmula de CG y de 1.8 mL/min con la del MDRD. (386, 387)
- Aunque el tiempo óptimo para iniciar la TRS es todavía motivo de controversia, en general se recomienda iniciarla cuando el paciente comienza a desarrollar síntomas o signos atribuibles a la uremia; también se sugiere considerar iniciarla cuando la TFG es $< 10-15$ mL/min, particularmente si hay síntomas de uremia o evidencia de malnutrición que no responde a las intervenciones dietéticas. No obstante, esto deberá evaluarse cuidadosamente por un nefrólogo de forma individualizada, ya que hay pacientes en los que el inicio pueda o deba diferirse hasta una TFG < 8 mL/min (116, 387-390), mientras que hay otros (p. ej., ancianos y niños) en los que sea razonable empezar la diálisis a niveles más altos de TFG. (391)
- La estimación de la TFG es útil para predecir el tiempo en que el paciente requerirá la TRS. La velocidad de

la reducción de la TFG se puede medir comparando la TeFG a partir de las mediciones seriadas de la CrS. (1)

Guía 3.53

- Respecto del tratamiento conservador de la ERC, no todos los pacientes que han sido referidos al nefrólogo o al equipo multidisciplinario aceptarán la TRS y optarán por un manejo conservador. (308, 392-395)
- El cuidado de estos pacientes y de los que llegan al final de la vida después de un periodo con terapia dialítica, requieren de un manejo completo y proactivo que maximice su calidad de vida y su tiempo de vida mediante intervenciones dietéticas y farmacológicas dirigidas a controlar los síntomas de la uremia y mantener lo mejor posible la homeostasis de la volemia y de otras alteraciones electrolíticas.
- El tratamiento conservador integral requiere idealmente de un equipo multidisciplinario que incluya nefrólogo, enfermera nefrológica, médico de atención primaria, nutrióloga, trabajadora social, psicólogo, enfermera y médico de cuidados paliativos.
- La toma de decisiones compartida con la familia es un componente esencial del proceso y el plan de cuidados debe ser diseñado de acuerdo con las necesidades del paciente y su familia.

IV. Referencias

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
3. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
4. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;70(12):2058-65.
5. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
6. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement.* 2009(113):S1-130.
7. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for Proteinuria in US Adults: A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA.* 2003;290(23):3101-14.
8. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):169-80.
9. Powe NR, Boulware LE. Population-based screening for CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 3):S64-70.
10. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, et al. Screening for Albuminuria Identifies Individuals at Increased Renal Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):852-62.
11. Fried L. Are We Ready to Screen the General Population for Microalbuminuria? *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(4):686-8.
12. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):522-35.

13. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):463-73.
14. Hallan SI, Stevens P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? *J Nephrol.* 2010;23(2):147-55.
15. Obrador GT, Garcia-Garcia G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int.* 2010;77(Suppl 116):S2-S8.
16. Gregorio T, Obrador, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Allan J, Collins, On behalf of the Global Kidney Disease Prevention Network. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): A Position Statement From the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):361-70.
17. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC, Dong J, et al. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ.* 2010;341:c5869.
18. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.
19. Gracia-Trabanino R, Dominguez J, Jansa JM, Oliver A. Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors. *Nefrologia.* 2005;25(1):31-8.
20. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;12(3):202-6.
21. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2798-805.

22. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3):254-64.
23. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24 (Suplemento 6):27-34.
24. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, *et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-61. Epub 2004 Dec 20.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
26. Obrador GT, Levey AS. Interpretation of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine. In: Gennari JF, ed. *Medical Management of Kidney and Electrolyte Disorders.* New York, NY: Marcel Dekker, Co.; 2000:79-93.
27. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am.* 2005;89(3):457-73.
28. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.
29. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.

30. Canal C, Pellicer R, Rocha CI, Calero F, Gracia S, Montanes R, *et al.* [Tables estimating glomerular filtration rate from plasma creatinine]. *Nefrología*. 2008;28(3):317-24.
31. Anavekar N, Bais R, Carney S, Davidson J, Eris J, Gallagher M, *et al.* Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(3):81-6.
32. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, James MT, Quinn RR, Ravani P, *et al.* Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2010;303(12):1151-8.
33. Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV, Hemmelgarn BR, Akbari A, Patel UD, *et al.* Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(4):592-601.
34. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
35. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *et al.* Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-72.
36. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, *et al.* Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):21-35.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
38. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-7.

39. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, *et al.* Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555-62.
40. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, *et al.* Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
41. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):631-9.
42. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
43. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 3):205-17.
44. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, *et al.* Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem.* 2009;55(1):24-38.
45. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Bakker SJ, de Zeeuw D, *et al.* The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney international. Supplement.* 2005(94):S28-35.
46. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):19-28.
47. Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Use of a first-line urine protein-to-creatinine ratio strip test on random urines to rule out proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1189-93.

48. Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, *et al*. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11(1):51-5.
49. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Screening: why, when, and how. *Kidney Int*. 2009;76(7):694-9.
50. Constantiner M, Sehgal AR, Humbert L, Constantiner D, Arce L, Sedor JR, *et al*. A dipstick protein and specific gravity algorithm accurately predicts pathological proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):833-41.
51. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castelao A, Bover Sanjuan J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011;31(3):331-45.
52. National Kidney Disease Education Program. Health Professionals. Chronic Kidney Disease (CKD) Information. http://www.nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm#diagnosis.
53. Tangri N, Stevens LS, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, *et al*. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):E1-E7.
54. Taal MW. Predicting renal risk in the general population: do we have the right formula? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1523-5.
55. Marín R. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. 2004;24(Suplemento 6):1-235.
56. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1069-77.
57. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, *et al*. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303(5):423-9.
58. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, *et al*. Using Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate to Classify Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12-21.

59. Levey AS, Tangri N, Stevens LA. Classification of Chronic Kidney Disease: A Step Forward. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):65-7.
60. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
61. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):353-62.
62. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal Insufficiency and Subsequent Death Resulting from Cardiovascular Disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002;13(3):745-53.
63. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen S-C, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003;64(S87):S24-S31.
64. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):47-55.
65. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-69.
66. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
67. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1048-56.
68. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
69. Longenecker JC, Coresh J, Marcovina SM, Powe NR, Levey AS, Giaculli F, et al. Lipoprotein(a) and prevalent cardiovascular di-

- sease in a dialysis population: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (Choice) study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):108-16.
70. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):529-38.
 71. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293(14):1737-45.
 72. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2010;268(5):456-67.
 73. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286(2):180-7.
 74. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):217-24.
 75. Coll B, Betriu A, Martinez-Alonso M, Borrás M, Craver L, Amodeo ML, et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3017-25.
 76. Junyent M, Martínez M, Borrás M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of Nefrona: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2010;11:14.
 77. Barrett BJ. Applying multiple interventions in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2003;16(2):157-64.
 78. Ravani P, Marinangeli G, Tancredi M, Malberti F. Multidisciplinary chronic kidney disease management improves survival on dialysis. *J Nephrol.* 2003;16(6):870-7.

79. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):706-14.
80. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, Kennett F, Taylor PA, Djurdjev O, et al. The short- and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):147-54.
81. Mendelssohn DC. Coping with the CKD epidemic: the promise of multidisciplinary team-based care. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):10-2.
82. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Walsh M, et al. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):993-9.
83. Blantz RC. Handing out grades for care in chronic kidney disease: nephrologists versus non-nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):193-5.
84. Patwardhan MB, Samsa GP, Matchar DB, Haley WE. Advanced chronic kidney disease practice patterns among nephrologists and non-nephrologists: a database analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):277-83.
85. Collister D, Rigatto C, Hildebrand A, Mulchey K, Plamondon J, Sood MM, et al. Creating a model for improved chronic kidney disease care: designing parameters in quality, efficiency and accountability. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3623-30.
86. Hopkins RB, Garg AX, Levin A, Molzahn A, Rigatto C, Singer J, et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized trial comparing care models for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1248-57.
87. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. An evaluation of a shared primary and secondary care nephrology service for managing patients with moderate to advanced CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):103-14.

88. Martinez-Ramirez HR, Jalomo-Martinez B, Cortes-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragan G, Alfaro G, *et al.* Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):78-87.
89. Cortes-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Barragan G, Hernandez-Anaya M, *et al.* Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):777-88.
90. Cueto-Manzano AM. The role of primary physicians in the early detection and treatment of chronic renal disease: challenges and opportunities. *Rev Invest Clin.* 2008;60(6):517-26.
91. Martinez-Ramirez HR, Cortes-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragan G, Alfaro G, Hernandez M, *et al.* How frequently the clinical practice recommendations for nephropathy are achieved in patients with type 2 diabetes mellitus in a primary health-care setting? *Rev Invest Clin.* 2008;60(3):217-26.
92. Cueto-Manzano AM, Cortes-Sanabria L, Martinez-Ramirez HR. Role of the primary care physician in diagnosis and treatment of early renal damage. *Ethn Dis.* 2009;19 (1 Suppl 1):S1-68-72.
93. Cueto-Manzano AM, Martinez-Ramirez HR, Cortes-Sanabria L. Management of chronic kidney disease: primary health-care setting, self-care and multidisciplinary approach. *Clin Nephrol.* 2010;74 Suppl 1:S99-104.
94. Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(3):398-417.
95. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(8):1793-800.

96. Kausz AT, Khan SS, Abichandani R, Kazmi WH, Obrador GT, Ruthazer R, *et al.* Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2001;12(7):1501-7.
97. Jungers P, Zingraff J, Albouze G, Chauveau P, Page B, Hannedouche T, *et al.* Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(10):1089-93.
98. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):841-5.
99. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(12):2417-20.
100. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, *et al.* Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(6):1281-6.
101. Roderick P, Jones C, Drey N, Blakeley S, Webster P, Goddard J, *et al.* Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1252-9.
102. Sabath E, Vega O, Correa-Rotter R. Early referral to the nephrologist: impact on initial hospitalization and the first 6 months of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Invest Clin.* 2003;55(5):489-93.
103. Laris-Gonzalez A, Madero-Rovalo M, Perez-Grovas H, Franco-Guevara M, Obrador-Vera GT. Prevalence, risk factors and consequences of late nephrology referral. *Rev Invest Clin.* 2011;63(1):31-8.
104. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, *et al.* Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(12):2357-64.
105. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, *et al.* The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):479-86.

106. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(2):310-8.
107. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association, European Renal Association.* 2004;19(7):1808-14.
108. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Pereira BJ, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.* 2005;67(3):1038-46.
109. Tseng CL, Kern EF, Miller DR, Tiwari A, Maney M, Rajan M, et al. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):55-62.
110. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(12):1063-70.
111. Garcia-Garcia G, Briseno-Renteria G, Luquin-Arellan VH, Gao Z, Gill J, Tonelli M. Survival among patients with kidney failure in Jalisco, Mexico. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1922-7.
112. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):1122-8.
113. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPI-REL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):474-85.
114. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrología.* 2008;28(3):273-82.

115. Levin A, MD, Hemmelgarn B, MD PhD, Culeton B, MD MSc, Tobe S, MD, McFarlane P, MD PhD, Ruzicka M, MD PhD, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008;179(11):1154-62.
116. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.
117. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Pre-end-stage renal disease care in the United States: a state of disrepair. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S44-54.
118. Clinical Guidelines: Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2011. Advisory Committee on Immunization Practices. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(3):168-73.
119. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int*. 2009;76(10):1027-34.
120. Dykeman-Sharpe J. Over-the-counter remedies in chronic renal insufficiency: risks versus benefits. *CANNT J*. 2003;13(2):17-28; quiz -30.
121. Tsai SY, Tseng HF, Tan HF, Chien YS, Chang CC. End-stage renal disease in Taiwan: a case-control study. *J Epidemiol*. 2009;19(4):169-76.
122. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
123. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993;341(8856):1306-9.
124. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-17.
125. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.

126. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-9.
127. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, *et al.* Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* 2006;29(2):340-4.
128. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
129. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
130. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
131. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial-corrections. *N Engl J Med.* 2009;361(10):1024-5.
132. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-30.
133. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, *et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44.
134. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339(2):69-75.
135. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
136. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-8.

137. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31.
138. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244-52.
139. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):342-51.
140. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29.
141. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-62.
142. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):861-9.
143. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
144. Parving H-H, Lehnert H, Brachner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
145. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
146. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic ne-

- nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*. 1998;352(9136):1252-6.
147. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-40.
 148. Nobakht N, Kamgar M, Rastogi A, Schrier RW. Limitations of angiotensin inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(6):356-9.
 149. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, Rohde RD, Whittier F, Cattran D, et al. Remission of nephrotic syndrome in type I diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(2):308-14.
 150. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia*. 1996;39(5):587-93.
 151. Should all patients with type I diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134(5):370-9.
 152. Adolescent type I Diabetes Cardio-renal Intervention Trial (AdDIT). *BMC Pediatr*. 2009;9:79.
 153. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type I diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(1):40-51.
 154. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;151(1):11-20, W3-4.
 155. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1941-51.
 156. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996;156(3):286-9.
 157. 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;351(19):1952-61.
158. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, *et al*. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):16-29.
 159. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;74(3):364-9.
 160. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the Rein trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2832-7.
 161. Ruster C, Wolf G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(11):2985-91.
 162. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48.
 163. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, *et al*. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the Ontarget study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
 164. Cohen DL, Townsend RR. Is There Added Value to Adding ARB to ACE Inhibitors in the Management of CKD? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(8):1666-8.
 165. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(23):2433-46.
 166. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic

- Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):542-51.
167. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2641-50.
 168. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effect of the Aldosterone Receptor Antagonist Spironolactone in Patients Who Have Persistent Proteinuria and Are on Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy, with or without an Angiotensin II Receptor Blocker. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(2):256-62.
 169. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):940-51.
 170. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
 171. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (Accomplish): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
 172. 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):844-50.
 173. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):587-94.
 174. Hsu C-y, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease *Annals of Internal Medicine* 2006 144 (1):21-8.

175. Shen WW, Chen HM, Chen H, Xu F, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1401-9.
176. Orth SR, Hallan SI. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients Absence of Evidence or Evidence of Absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):226-36.
177. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998;54(3):926-31.
178. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int.* 2000;57(6):2519-26.
179. Taal MW. Slowing the progression of adult chronic kidney disease: therapeutic advances. *Drugs.* 2004;64(20):2273-89.
180. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000;58(1):293-301.
181. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2084-91.
182. Kshirsagar AV, Shoham DA, Bang H, Hogan SL, Simpson RJ, Jr., Colindres RE. The effect of cholesterol reduction with cholestyramine on renal function. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):812-9.
183. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59(1):260-9.
184. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66(3):1131-8.
185. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66(2):753-60.
186. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2007(107):S4-9.

187. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-84.
188. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-98.
189. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, *et al.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):239-47.
190. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, *et al.* Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388-93.
191. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, *et al.* Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796-803.
192. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407-13.
193. Badve SV, Brown F, Hawley CM, Johnson DW, Kanellis J, Rangan GK, *et al.* Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(5):295-300.
194. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest.* 1985;76(2):667-75.
195. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2075-84.
196. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010;78(3):303-9.
197. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, *et al.* Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010;77(7):617-23.

198. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int.* 2011;79(3):356-62.
199. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):825-31.
200. Schumock GT, Andress DL, Marx SE, Sterz R, Joyce AT, Kalantar-Zadeh K. Association of secondary hyperparathyroidism with CKD progression, health care costs and survival in diabetic pre-dialysis CKD patients. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(1):c54-61.
201. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(1):88-95.
202. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolo P, Mal-musi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):883-91.
203. Panichi V, Migliori M, Taccola D, Filippi C, De Nisco L, Giovannini L, et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001;60(1):87-95.
204. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)2 vitamin D3 on glomerulosclerosis in sub-totally nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1998;53(6):1696-705.
205. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2600-8.
206. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543-51.
207. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003;64(1):370-8.
208. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clini-

- cal practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
209. Ingelfinger JR. Hypertension Control in African-American Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(10):974-6.
 210. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991-2002.
 211. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, *et al.* An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011;80(3):282-7.
 212. Weir MR. Acute fall in glomerular filtration rate with renin-angiotensin system inhibition: a biomeasure of therapeutic success[quest]. *Kidney Int.* 2011;80(3):235-7.
 213. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
 214. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.
 215. Recomendaciones de Práctica Clínica de la SLANH para el Tratamiento de la Anemia en el Paciente con Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología Latinoamericana.* 2009;13:1-28.
 216. National Clinical Guideline Centre. Anemia Management in Chronic Kidney Disease. Rapid Update 2011..
 217. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-32.
 218. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339(9):584-90.

219. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005;68(3):1337-43.
220. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Gerone-mus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):372-9.
221. Johnson DW, Hawley CM, Rosser B, Beller E, Thompson C, Fassett RG, et al. Oxpentifylline versus placebo in the treatment of erythropoietin-resistant anaemia: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2008;9:8.
222. Agarwal R. Individualizing decision-making-Resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1340-6.
223. Carpenter CB. Blood transfusion effects in kidney transplanta-tion. *Yale J Biol Med.* 1990;63(5):435-43.
224. Opelz G, Graver B, Mickey MR, Terasaki PI. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1981;32(3):177-83.
225. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol.* 2001;113(1):24-31.
226. Lawler EV, Gagnon DR, Fink J, Seliger S, Fonda J, Do TP, et al. Ini-tiation of anaemia management in patients with chronic kidney disease not on dialysis in the Veterans Health Administration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2237-44.
227. Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Mar-tin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classi-fication of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.
228. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage re-nal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* 2004;65(5):1943-6.
229. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone.* 2007;40(6):1565-73.

230. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117(12):4003-8.
231. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(5):F1577-83.
232. Vervloet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2011;1(4):130-5.
233. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):913-21.
234. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1125-35.
235. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(3):211-8.
236. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMPI, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone.* 2009;45(6):1161-8.
237. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011(121):S3-8.
238. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006;69(1):33-43.
239. Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Yamamoto S, Maruyama H, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of

- calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;67(3):1120-5.
240. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2):216-24.
241. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1999;56(S73):S14-S9.
242. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S151-6.
243. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56(3):1084-93.
244. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333(3):166-74.
245. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure, an evolving disorder. *Kidney Int.* 1993;43(2):436-42.
246. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of bone biopsy in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S170-4.
247. Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *Eur J Radiol.* 2003;46(2):85-95.
248. Mazzaferro S, Pasquali M, Pirro G, Rotondi S, Tartaglione L. The bone and the kidney. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):95-102.
249. Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, Lefevre R, Boumati P, et al. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int.* 1981;20(3):375-8.
250. Lobao R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, et al. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol.* 2004;62(6):432-9.

251. Frazao JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(4):303-7.
252. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3815-23.
253. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):189-94.
254. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1480-8.
255. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):4009-15.
256. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(6):629-34.
257. Torregrosa JV, Bover J, Cannata J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología.* 2011;31(Suppl 1):1-32.
258. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* 2006;70(2):345-50.
259. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1024-32.
260. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients: Effects on Mineral Metabolism, Inflammation, and Cardiac Di-

- mension Parameters. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(5):905-11.
261. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):50-62.
 262. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, *et al*. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009;76(9):977-83.
 263. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
 264. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int*. 2008;74(6):721-31.
 265. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(9):1827-35.
 266. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1943-51.
 267. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, *et al*. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*. 2006;69(10):1852-7.
 268. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):843-9.
 269. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):674-81.

270. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol.* 1988;30(2):57-62.
271. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron.* 2002;91(1):103-11.
272. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int.* 2001;60(4):1460-8.
273. Reichel H, Esser A, Roth HJ, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):759-68.
274. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron.* 1997;75(4):412-9.
275. Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou T, Freemont AJ, Billis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(12):2430-8.
276. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol.* 2008;70(4):296-305.
277. Vliëgenthart R, Hollander M, Breteler MM, van der Kuip DA, Hofman A, Oudkerk M, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke.* 2002;33(2):462-5.
278. Vliëgenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J.* 2002;23(20):1596-603.

279. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):412-20.
280. Rodriguez-Garcia M, Gomez-Alonso C, Naves-Diaz M, Diaz-Lopez JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andia JB. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):239-46.
281. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(9):1623-8.
282. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2004;65(5):1790-4.
283. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):707-14.
284. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132(2):245-50.
285. Levitt H, Smith KG, Rosner MH. Variability in calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2009;13(4):518-25.
286. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnke-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):673-7.
287. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007;72(7):792-6.
288. James MT, Zhang J, Lyon AW, Hemmelgarn BR. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC Clin Pathol.* 2008;8:12.

289. Morton AR, Garland JS, Holden RM. Is the calcium correct? Measuring serum calcium in dialysis patients. *Semin Dial.* 2010;23(3):283-9.
290. Kestenbaum B. Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: significance and recommendations for treatment. *Semin Dial.* 2007;20(4):286-94.
291. Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N, Aparicio M. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):512-9.
292. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324(2):78-84.
293. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007;72(10):1255-61.
294. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-24.
295. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
296. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification, results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(4):c273-83.
297. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(6):952-65.
298. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospi-

- talization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):445-54.
299. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney inter., Suppl.* 2011;1(4):122-9.
300. Elder GJ. Vitamin D levels, bone turnover and bone mineral density show seasonal variation in patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(1):90-4.
301. Kooienga L, Fried L, Scragg R, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):408-16.
302. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(5):446-56.
303. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):179-84.
304. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Caramo CA, Jr., et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115-25.
305. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Meta-analysis: Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine.* 2007;147(12):840-53.
306. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1128-35.

307. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Puyol D, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74(8):1070-8.
308. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol.* 2010;80(3):297-307.
309. Druke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007;22(7):1828-39.
310. de Francisco AL, Pinera C, Palomar R. Cinacalcet should be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(7):366-7.
311. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Is it worth correcting hyperparathyroidism if hyperphosphatemia and hypocalcemia worsen? A cinacalcet story. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):183-8.
312. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL. Mineral metabolism: Should cinacalcet be used in patients who are not on dialysis? *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(6):307-8.
313. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68(4):1793-800.
314. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005;67(2):760-71.
315. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):58-67.
316. Fournier A, Shahapuni I, Harbouche L, Monge M. Calcimimetics for predialysis patients? *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):196; author reply -7.
317. Shahapuni I, Monge M, Oprisiu R, Mazouz H, Westeel P-F, Moriniere P, et al. Drug Insight: renal indications of calcimimetics. *Nat Clin Pract Neph.* 2006;2(6):316-25.

318. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):197-207.
319. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, Garcia-Ledesma P, Hernandez A, Martinez I, *et al.* Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011.
320. Abboud H, Coyne D, Smolenski O, Anger M, Lunde N, Qiu P, *et al.* A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol.* 2006;26(1):105-14.
321. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, *et al.* Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5):877-90.
322. Hamdy NA, Brown CB, Kanis JA. Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentrations in uraemic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(6):545-8.
323. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(5):929-36.
324. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, *et al.* Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):185-91.
325. Nakane M, Fey TA, Dixon DB, Ma J, Brune ME, Li YC, *et al.* Differential effects of Vitamin D analogs on bone formation and resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;98(1):72-7.
326. Joist HE, Ahya SN, Giles K, Norwood K, Slatopolsky E, Coyne DW. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and

- paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006;65(5):335-41.
327. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72(6):709-15.
328. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res.* 2007;22(6):860-6.
329. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):512-8.
330. K/DOQIM Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:S1-S140.
331. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;73(4):391-8.
332. Ikizler TA. Dietary protein restriction in CKD: the debate continues. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):189-91.
333. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):954-61.
334. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;124(7):627-32.
335. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD002181.
336. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.

337. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;52(3):778-91.
338. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):569-80.
339. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):110-6.
340. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):208-17.
341. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):956-65.
342. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.
343. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
344. Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(4):293-9.
345. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262-72.
346. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):189-96.
347. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment

- of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
348. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunnigake DB, *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
349. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al*. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
350. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, *et al*. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD007784.
351. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, *et al*. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110(12):1557-63.
352. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, *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):1448-54.
353. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1266-73.
354. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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.

355. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407.
356. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.
357. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, *et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336(7645):645-51.
358. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, *et al.* Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):475-85.
359. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2006. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
360. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Supplement 1):S11-S61.
361. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):554-9.
362. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Golland R, Feinglos MN, *et al.* Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007;99(12A):34i-43i. Epub 2007 Apr 19.
363. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, *et al.* Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307-16.
364. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes

- Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.
365. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2009;58(11):2642-8.
366. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
367. Morillas C, Solá EG, J.L., Coronel F. Manejo de la hiperglicemia en enfermedad renal crónica. *nefroPlus*. 2008;1:16-22.
368. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ*. 2005;173(5):502-4.
369. Fantus IG. Metformin's contraindications: needed for now. *CMAJ*. 2005;173(5):505-7.
370. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007;335(7618):508-12.
371. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24(10):1160-3.
372. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med*. 2007;24(5):494-7.
373. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010;254(1):261-9.
374. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004;17(5):365-70.

375. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010;23(2):163-8.
376. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(Suppl 1):S98-129.
377. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005;46(5):887-96.
378. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(Suppl 1):S176-247.
379. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, Gallichio MH, Young CJ, Barker J, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(5):2013-20.
380. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
381. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1227-31.
382. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):269-78.
383. Obrador GT, Pereira BJ. Initiation of dialysis: current trends and the case for timely initiation. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2000;20 Suppl 2:S142-9.
384. Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal-replacement therapy, just-in-time delivery. *N Engl J Med.* 2010;363(7):678-80.
385. Cooper B, Branley P, Bulfone L, Collins J, Craig J, Dempster J, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. *Perit Dial Int.* 2004;24(2):176-81.
386. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A Randomized, Controlled Trial of

- Early versus Late Initiation of Dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):609-19.
387. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(3 Suppl 2):S15-66.
 388. Keshaviah PR, Emerson PF, Nolph KD. Timely initiation of dialysis: a urea kinetic approach. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):344-8.
 389. I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):S7-S64.
 390. Goldstein SL, Sorof JM, Brewer ED. Natural logarithmic estimates of Kt/V in the pediatric hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(3):518-22.
 391. Galla JH. Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal Physicians Association and the American Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(7):1340-2.
 392. Moss AH. Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):1081-91.
 393. Moss AH. Too many patients who are too sick to benefit start chronic dialysis nephrologists need to learn to "just say no". *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):723-7.
 394. Moss AH, Holley JL, Davison SN, Dart RA, Germain MJ, Cohen L, et al. Palliative care. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):172-173.



*Guías latinoamericanas de práctica clínica
sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento
de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica,*
se terminó de imprimir en abril de 2012,
en Programas Educativos, S.A. de C.V.,
Calz. Chabacano 65-A, Col. Asturias,
C.P. 06850, México, D.F.

Empresa certificada por el Instituto Mexicano
de Normalización y Certificado A.C.

Bajo la Norma ISO-9002, 1994/NMX-CC-04 1995
con el núm. de registro RSC-048 y bajo la norma ISO-14001:
1996/SAA-1998, con el núm. de Registro RSAA-003.



