

Artículo especial

Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica[☆]

Rafael García-Maset^a, Jordi Bover^a, Julián Segura de la Morena^b, Marian Goicoechea Diezhandino^a, Jesús Cebollada del Hoyo^c, Javier Escalada San Martín^d, Lorenzo Fácila Rubio^e, Javier Gamarra Ortiz^f, Jose A. García-Donaire^b, Lisardo García-Matarín^g, Sílvia Gràcia Garcia^h, María Isabel Gutiérrez Pérezⁱ, Julio Hernández Moreno^f, Pilar Mazón Ramos^e, Rosario Montañés Bermudez^h, Manuel Muñoz Torres^d, Pedro de Pablos-Velasco^j, Manuel Pérez-Maraver^j, Carmen Suárez Fernández^c, Salvador Tranche Iparraguirreⁱ y José Luis Górriz^{a,*}

^a Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

^b Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)

^c Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

^d Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

^e Sociedad Española de Cardiología (SEC)

^f Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGE)

^g Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

^h Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})

ⁱ Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC)

^j Sociedad Española de Diabetes (SED)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2021

Aceptado el 20 de julio de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica (ERC)

Consenso

Estadía

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial afectando a más del 10% de la población española. Se asocia a elevada comorbilidad, mal pronóstico, así como a un gran consumo de recursos en el sistema sanitario. Desde la publicación del último documento de consenso sobre ERC publicado hace siete años, han sido escasas las evidencias y los ensayos clínicos que hayan mostrado nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento de la ERC, con excepción de los nuevos ensayos en la enfermedad renal diabética. Esta situación ha condicionado que no se hayan actualizado las guías internacionales específicas de ERC. Esta rigidez y actitud conservadora de las guías no debe impedir la publicación de actualizaciones en el conocimiento en algunos aspectos,

[☆] Las filiaciones completas de los autores se detallan al final del artículo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgorriz@gmail.com (J.L. Górriz).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Detección de ERC
 Albuminuria
 Filtrado glomerular
 Proteinuria
 Cociente albúmina/creatinina en orina
 Diabetes mellitus

que pueden ser clave en la detección y manejo del paciente con ERC. En este documento, elaborado en conjunto por diez sociedades científicas, se muestra una actualización sobre conceptos, aclaraciones, criterios diagnósticos, estrategias de remisión y nuevas opciones terapéuticas. Se han revisado las evidencias y los principales estudios publicados en estos aspectos de la ERC, considerándose más bien un documento de información sobre esta patología. El documento incluye una actualización sobre la detección de la ERC, factores de riesgo, cribado, definición de progresión renal, actualización en los criterios de remisión con nuevas sugerencias en la población anciana, monitorización y estrategias de prevención de la ERC, manejo de comorbilidades asociadas, especialmente en diabetes mellitus, funciones del médico de Atención Primaria en el manejo de la ERC y qué no hacer en Nefrología. El objetivo del documento es que sirva de ayuda en el manejo multidisciplinar del paciente con ERC basado en las recomendaciones y conocimientos actuales.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
 Consensus
 Staging
 CKD detection
 Albuminuria
 Glomerular filtration rate
 Proteinuria
 Urine albumin/creatinine ratio
 Diabetes mellitus

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem worldwide that affects more than 10% of the Spanish population. CKD is associated with high comorbidity rates, poor prognosis and major consumption of health system resources. Since the publication of the last consensus document on CKD seven years ago, little evidence has emerged and few clinical trials on new diagnostic and treatment strategies in CKD have been conducted, apart from new trials in diabetic kidney disease. Therefore, CKD international guidelines have not been recently updated. The rigidity and conservative attitude of the guidelines should not prevent the publication of updates in knowledge about certain matters that may be key in detecting CKD and managing patients with this disease. This document, also prepared by 10 scientific societies, provides an update on concepts, clarifications, diagnostic criteria, remission strategies and new treatment options.

The evidence and the main studies published on these aspects of CKD have been reviewed. This should be considered more as an information document on CKD. It includes an update on CKD detection, risk factors and screening; a definition of renal progression; an update of remission criteria with new suggestions in the older population; CKD monitoring and prevention strategies; management of associated comorbidities, particularly in diabetes mellitus; roles of the Primary Care physician in CKD management; and what not to do in Nephrology.

The aim of the document is to serve as an aid in the multidisciplinary management of the patient with CKD based on current recommendations and knowledge.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial por lo que su detección precoz se considera como una prioridad sanitaria de primer orden para establecer estrategias de prevención de la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad y de sus complicaciones¹⁻³.

En España, los resultados del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA)⁴ muestran una prevalencia de ERC en cualquiera de sus estadios del 15,1% para población general,

similar al 14,4% de población atendida en asistencia primaria del estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNaI)⁵. Ambos estudios evidencian aumentos de prevalencia con la edad y con la enfermedad cardiovascular. Estos datos actuales difieren del 9,24% obtenido en el ya antiguo estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España)⁶. Ello se debe en parte a diferencias metodológicas sustanciales existentes entre los estudios, pero podría también indicar cambios evolutivos en el tiempo. Todos estos datos epidemiológicos apoyan el hecho del importante problema de salud que supone la ERC.

La importancia epidemiológica de la ERC se relaciona no sólo con su elevada prevalencia sino también por la significativa disminución en la calidad de vida, elevada morbi-mortalidad y coste sanitario y social que ello supone. En este escenario, la Atención Primaria (AP) es un pilar fundamental no solo en la detección precoz de la ERC, sino también en el manejo de los factores de progresión e incluso en el manejo de los estadios iniciales de sus complicaciones y, en este sentido, este documento va dirigido a la colaboración multidisciplinar para la detección y manejo de la ERC.

Han pasado siete años desde la publicación del anterior documento de consenso en el que participaron diez sociedades científicas, y ha sido una verdadera referencia para el manejo del paciente renal. Desde entonces hasta ahora, nuestra guía de referencia KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)⁷, publicada en 2012, no ha sufrido ninguna actualización en este campo. Pese a ello, hemos considerado oportuno actualizar sus contenidos en áreas específicas con base en la misma estructura del documento publicado en 2014. La metodología empleada se fundamenta en la revisión crítica de los principales estudios, guías clínicas sobre ERC, las nuevas guías KDIGO sobre temas específicos y escasos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con ERC, para poder proporcionar algunas recomendaciones o sugerencias basadas en la mejor evidencia disponible, así como para informar de nuevos aspectos que han cobrado protagonismo en la ERC.

Enfermedad renal crónica: definición y diagnóstico

La organización internacional KDIGO define a la ERC por la presencia de alteraciones de estructura o función renal durante un periodo superior a tres meses, con consecuencias para la salud independientemente de la causa⁷ puestas de manifiesto mediante distintos criterios (tabla 1):

- a) El descenso del filtrado glomerular (FG) ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ya sea *medido* con marcadores exógenos (FGm) o

estimado mediante ecuaciones a partir de marcadores endógenos (FGe).

- b) La presencia de *lesión o daño renal*, referido a la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas directamente en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, en pruebas de imagen, hidroelectrolíticas o de otro tipo de origen tubular o historia de trasplante renal.

Se debe destacar que un solo criterio de los dos es suficiente para diagnosticar ERC, y subrayar que la presencia de marcadores de lesión renal es imprescindible para catalogar a un paciente con ERC si su FG es $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ⁸.

En los últimos años ha surgido un importante debate acerca de si el criterio de descenso del FG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ debe variar en función de la edad de los pacientes, habiendo autores que abogan a que este sea modificado en los mayores de 65 años ($< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) y en los de menos de 40 años ($< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ya que el intervalo de FG asociado a un aumento de mortalidad es distinto a diferentes edades^{9,10}. La utilización de umbrales de FG distintos según la edad como criterio diagnóstico de ERC produce la disminución global de la prevalencia de ERC, evita su sobrediagnóstico en población anciana sin otros criterios de ERC y baja probabilidad de progresión de la ERC y permite la detección más temprana de la misma en población joven.

Evaluación de la función renal: filtrado glomerular

El FG es el mejor índice para valorar la función renal⁷ y corresponde al volumen de plasma del que una sustancia es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. El valor del FG varía en relación con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose clásicamente alrededor de $125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en individuos adultos jóvenes⁷, aunque estudios recientes¹¹ lo sitúan en torno a los $106 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. La valoración del FG permite la identificación y clasificación en estadios de la ERC, así como monitorizar su progresión. Su disminución se asocia con mayor morbi-mortalidad cardiovascular y progresión hacia ERC terminal.

La medida del FG (FGm) requiere la administración de sustancias exógenas (inulina, ⁵⁷Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, iotalamato, iohexol, etc.) y su determinación posterior en sangre y/u orina. Se trata de técnicas laboriosas, costosas y precisan metodología no siempre disponible en los laboratorios, por lo que su uso se relega a situaciones clínicas que requieran un conocimiento más exacto del FG (especialmente el ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y eliminación renal).

La concentración sérica de creatinina (marcador *endógeno* procedente del metabolismo muscular) es la prueba habitualmente utilizada para valorar la función renal. Sin embargo, las distintas fuentes de variabilidad biológica (edad, sexo, masa muscular, tipo de dieta, etc.) que afectan su concentración sérica, la falta de sensibilidad (es necesaria la pérdida del 50% o más de la función renal para que la concentración de creatinina se eleve por encima del límite superior de referencia) y su relación no lineal con el FG determinan que su medida aislada sea considerada como poco sensible, especialmente en determinados grupos de población como mujeres y ancianos.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica (cualquiera de los siguientes si persisten por un periodo > 3 meses)

Descenso del FG FG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	
Marcadores de lesión o daño renal	Albuminuria (ACR $> 30 \text{ mg/g}$; EAU: $> 30 \text{ mg/24 h}$)
	Proteinuria (PR/CR $> 150 \text{ mg/g}$; EPU $> 150 \text{ mg/24 h}$)
	Alteraciones histológicas en la biopsia renal
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones estructurales detectadas por técnicas de imagen
	Trastornos hidroelectrolíticos o de otro tipo de origen tubular
Historia de trasplante renal	

FG: filtrado glomerular; ACR: cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar; EAU: excreción de albúmina en orina de 24 h; PR/CR: cociente proteína/creatinina en una muestra de orina al azar; EPU: excreción de proteína en orina de 24 h.

Tabla 2 – Ecuaciones de estimación del FG en individuos adultos (solo validas para métodos de medida de creatinina y cistatina C estandarizados)

CKD-EPI _{creatinina}		
Mujeres	Crea ≤ 0,7 mg/dL	144 x (Crea/0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{edad}
	Crea > 0,7 mg/dL	144 x (Crea/0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{edad}
Hombres	Crea ≤ 0,9 mg/dL	141 x (Crea/0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{edad}
	Crea > 0,9 mg/dL	141 x (Crea/0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{edad}
CKD-EPI _{cistatina}		
Mujeres	Cis ≤ 0,8 mg/L	133 x (Cis/0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{edad} x 0,932
	Cis > 0,8 mg/L	133 x (Cis/0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{edad} x 0,932
Hombres	Cis ≤ 0,8 mg/L	133 x (Cis/0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{edad}
	Cis > 0,8 mg/L	133 x (Cis/0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{edad}
CKD-EPI _{creatinina-cistatina}		
Mujeres	Crea ≤ 0,7 mg/dL y Cis ≤ 0,8 mg/L	130 x (Crea/0,7) ^{-0,248} x (Cis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{edad}
	Crea ≤ 0,7 mg/dL y Cis > 0,8 mg/L	130 x (Crea/0,7) ^{-0,248} x (Cis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,7 mg/dL y Cis ≤ 0,8 mg/L	130 x (Crea/0,7) ^{-0,601} x (Cis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,7 mg/dL y Cis > 0,8 mg/L	130 x (Crea/0,7) ^{-0,601} x (Cis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,9 mg/dL y Cis ≤ 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,207} x (Cis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{edad}
Hombres	Crea ≤ 0,9 mg/dL y Cis ≤ 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,207} x (Cis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{edad}
	Crea ≤ 0,9 mg/dL y Cis > 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,601} x (Cis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,9 mg/dL y Cis ≤ 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,601} x (Cis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,9 mg/dL y Cis > 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,207} x (Cis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{edad}
	Crea > 0,9 mg/dL y Cis > 0,8 mg/L	135 x (Crea/0,9) ^{-0,207} x (Cis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{edad}

Crea: concentración sérica de creatinina (mg/dL); Cis: concentración sérica de cistatina C (mg/L); edad (en años).

No deben utilizarse coeficientes raciales en las ecuaciones de estimación del FG

Otros factores no relacionados con la presencia de enfermedad renal pueden modificar la concentración sérica de creatinina y dificultar su interpretación. Así, se producen aumentos en la concentración sérica de creatinina en pacientes en tratamiento con algunos fármacos (p. ej., fibratos, rilpivirina, dolutegravir, cobicistat) que producen una reducción, moderada y generalmente reversible, del FG o interferencias en su medición; tras el consumo reciente de carne o pescado (con un pico entre las 2-4 horas tras ingesta) o con la toma de suplementos con creatina, entre otros¹². Por el contrario, en la enfermedad hepática grave (en la que se produce una disminución de la síntesis de creatinina), durante el embarazo (hemodilución) o la malnutrición (disminución de masa muscular) se produce una disminución de la concentración de creatinina sérica¹².

En los últimos años se ha introducido la medida de un nuevo marcador endógeno, la cistatina C, una proteína de bajo peso molecular producida por todas las células nucleadas y menos influenciada que la creatinina por la edad, el género, la masa muscular o la dieta, aunque no exenta de otras fuentes de variabilidad. Así, alteraciones de la función tiroidea, administración de corticosteroides, hábito tabáquico, inflamación, obesidad o diabetes mellitus (DM), entre otros, pueden causar cambios en la concentración sérica de cistatina no relacionados con alteraciones de la función renal¹².

Para evaluar la función renal, la medida de la concentración sérica de creatinina y/o cistatina C deben acompañarse de una ecuación de estimación del FG o filtrado glomerular estimado (FGe). Estas ecuaciones incluyen variables que determinan fisiológicamente su concentración sérica. Se han desarrollado múltiples ecuaciones de estimación del FG. Las diferencias fundamentales entre ellas radican en el «patrón oro» utilizado para su derivación, las características de la población a partir de la cual se han desarrollado, las magnitudes incluidas (creatinina, cistatina C o ambas), la utilización o no de métodos de medida estandarizados y el grado de concordancia con respecto al valor del FGm.

Las ecuaciones desarrolladas por el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) han mostrado su superioridad cuando son aplicadas en la población adulta y siguen siendo las recomendadas actualmente^{7,12-14}. Existen distintas ecuaciones desarrolladas por este grupo en función de si utilizan la medida de la concentración sérica de creatinina (CKD-EPI_{creatinina}), cistatina (CKD-EPI_{cistatina}) o ambas (CKD-EPI_{creatinina + cistatina}) (tabla 2).

La ecuación CKD-EPI_{creatinina} presenta mayor exactitud en la estimación del FGm (especialmente entre valores de 60 y 90 mL/min/1,73 m²) que la ecuación de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) así como mayor capacidad para predecir mortalidad global, mortalidad cardiovascular o el riesgo de presentar un fracaso renal y es la propuesta como de primera elección en las guías KDIGO sobre ERC.

En los últimos años se han publicado diversas ecuaciones de estimación del FG en la población general, entre las que cabe destacar la de Lund-Malmö revisada¹⁵, la ecuación CAPA (que incluye cistatina C)¹⁶, la ecuación Full Age Spectrum (FAS)¹⁷, o más recientemente la ecuación publicada por el European Kidney Function Consortium (EKFC)¹⁸. Sin embargo, ninguna de ellas ha sido globalmente superior (en términos de sesgo, precisión y exactitud) a la ecuación de CKD-EPI_{creatinina}.

En determinadas situaciones clínicas la valoración de la función renal mediante la medida de la concentración sérica de creatinina y ecuaciones que la incluyen es inadecuada (tabla 3). En estos casos, la estimación del FG, puede presentar mayor incertidumbre y las estrategias propuestas incluyen: a) la determinación de la concentración sérica de cistatina C y una ecuación de estimación basada en la misma (CKD-EPI_{cistatina}) cuando haya estudios que respalden su uso en ese grupo de población; b) la medida del aclaramiento de creatinina, teniendo en cuenta la sobreestimación sobre el valor del FG especialmente para valores de FG < 60 mL/min/1,73m² y los problemas asociados a la recogida en orina de 24 horas; o c) la medida del FG mediante un marcador exógeno.

Tabla 3 – Limitaciones en el uso de ecuaciones de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina

Peso corporal extremo: $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$
Dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o malnutrición
Alteraciones de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)
Enfermedad hepática grave, edema generalizado o ascitis
Embarazo
Insuficiencia renal aguda o deterioro agudo de la función renal en pacientes con ERC
Pacientes en diálisis
Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal

IMC: índice de masa corporal; FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica.

La ecuación (CKD-EPI_{creatinina + cistatina}) que incluye la concentración sérica de creatinina y cistatina C, es la que muestra mejor exactitud diagnóstica, siendo su principal indicación la confirmación de ERC en individuos con FGe entre 45-59 mL/min/1,73 m², sin albuminuria ni otros marcadores de lesión renal. También se ha sugerido como alternativa al FGM en > de 65 años con un FG < 45 mL/min/1,73 m² al tratarse de pacientes con frecuente disminución de masa muscular y elevado consumo de fármacos¹⁹.

Con relación al ajuste de dosis de fármacos, debe tenerse en cuenta que la ecuación de Cockcroft-Gault (C&G), utilizada clásicamente con este fin, presenta limitaciones importantes: sobreestima el FGM (al haber utilizado el aclaramiento de creatinina en su desarrollo), no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenidos por procedimientos estandarizados y no puede ser re-expresada para los métodos actuales de medición. El FGe obtenido a partir de CKD-EPI_{creatinina} correlaciona mejor que el obtenido por C&G para valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m², que son los pacientes mayoritariamente susceptibles de necesidad de ajuste de dosis y están disponibles en los informes de los laboratorios clínicos, al contrario que C&G^{20,21}. En aquellos pacientes con limitaciones para el uso de ecuaciones de estimación del FG, debe considerarse la valoración de la función renal mediante la utilización de un marcador exógeno²² y, en su defecto y necesidad de ajustar fármacos especialmente tóxicos en pacientes con desviaciones importantes de la superficie corporal, no se debería estandarizar el FGe a 1,73m² (FGe x SC/1,73m²)^{19,23}.

En cualquier caso, a pesar de todas las limitaciones mencionadas sobre el FGe, se debe tener en cuenta que toda determinación biológica está sujeta a errores y mejoras, pero es ampliamente aceptado que la definición uniforme de ERC con los métodos disponibles hasta ahora ha servido adecuadamente a pacientes y profesionales desde su implantación en el año 2002²⁴.

Evaluación de la lesión o daño renal

Albuminuria/proteinuria

La presencia de concentraciones elevadas de proteínas o albúmina en orina constituye, junto al FG, la base del diagnóstico y clasificación actual en estadios de la ERC⁷.

Los adultos sanos eliminan menos de 150 mg de proteínas y menos de 30 mg de albúmina en la orina cada día. Distintos estudios han mostrado la importancia de la proteinuria en la patogenia de la progresión de la ERC, así como la relación de la albuminuria con el pronóstico renal y con la mortalidad en diversas poblaciones de modo independiente del FG y otros

factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular. De hecho, la *albuminuria* puede ser un marcador más precoz de ERC que la reducción del FG, y también se considera que es un signo no sólo de lesión renal sino de «daño sistémico» (disfunción endotelial generalizada, remodelado arterial y riesgo cardiovascular elevado), más allá del riñón^{25,26}. Por otra parte, la disminución de la proteinuria/albuminuria está claramente asociada con una progresión más lenta de la ERC²⁷ y es por ello que su reducción es también un objetivo terapéutico.

Determinadas situaciones, como la presencia de fiebre, estrés, ingesta elevada de proteínas, insuficiencia cardíaca o la realización de ejercicio físico intenso previo a su obtención, pueden producir elevación de la proteinuria que se resuelve después de la desaparición del factor causante. Así mismo, la presencia de infecciones del tracto urinario o la menstruación pueden ocasionar resultados falsamente positivos. Por ello, es recomendable evitar la recolección de orina para valoración de albuminuria/proteinuria en estas circunstancias. El tabaquismo y la obesidad también se han asociado a la presencia de albuminuria y hasta un 25% de individuos de más de 80 años la presentan.

La ERC se clasifica en 3 categorías de albuminuria (A1-A3) en función del valor y sus equivalencias en proteinuria e incluso en tiras reactivas. No obstante, las guías recomiendan realizar la estratificación con base en el cociente albúmina/creatinina en orina. La *tabla 4* muestra los valores para cada una de las categorías en función del tipo de muestra utilizada para valorar la proteinuria (orina de 24 horas o muestra de orina) y la magnitud utilizada (albúmina o proteínas en orina).

En individuos adultos, la mayoría de las guías recomiendan que la valoración de la proteinuria se realice mediante la determinación del cociente *albúmina/creatinina* en muestra de orina (ACR), preferentemente la primera orina de la mañana^{7,13,25}. La concentración de proteína o albúmina en orina siempre debe ser referida a la concentración de creatinina urinaria para minimizar el efecto del grado de hidratación (concentración de la orina). Este resultado se aproxima a la determinación en orina de 24 horas si no existe una gran desviación de la superficie corporal¹. La albuminuria es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC debida a DM, hipertensión arterial (HTA) o enfermedad glomerular, todas ellas etiologías responsables de la mayoría de ERC en el adulto.

Para considerar la presencia de albuminuria significativa son necesarios dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante al menos tres meses. En el caso de pacientes con ERC diagnosticada y albuminuria (ACR > 300 mg/g o > 30 mg/mmol) se podría realizar la monitorización a partir del

Tabla 4 – Categorías de albuminuria/proteinuria

	A1 Normal a incremento leve	A2 Incremento moderado	A3 Incremento grave
ACR			
mg/g	< 30	30-300	> 300
mg/mmol	< 3	3-30	> 30
PR/CR			
mg/g	< 150	150-500	> 500
mg/mmol	< 15	15-50	> 50
EAU (mg/24 h)	< 30	30-300	> 300
EPU (mg/24 h)	< 150	150-500	> 500
Tira reactiva	Negativa a indicios	Indicios a 1 +	≥ 1 +

ACR: cociente albúmina/creatinina en orina (en una muestra de orina); PR/CR: cociente proteína/creatinina en orina (en una muestra de orina); EAU: excreción de albúmina en orina/24 h; EPU: excreción de proteínas en orina/24 h. En caso de ACR, para convertir mg/mmol a mg/g, multiplicar por 8.84

cociente proteínas/creatinina en orina (PR/CR). También se recomienda la utilización de PR/CR en orina en los pacientes con sospecha de patología intersticial renal (enfermedades renales hereditarias especialmente en niños, síndrome de Sjögren, nefrotoxicidad por antiretrovirales -tenofovir-, etc.), ya que en estas situaciones la proteinuria se produce fundamentalmente a expensas de proteínas tubulares de bajo peso molecular, diferentes a la albúmina²⁸. La existencia de una disociación importante entre el cociente ACR y PR/CR debe hacer pensar también en la posibilidad de la presencia de cadenas ligeras libres en la orina (proteinuria de Bence-Jones) o inmunoglobulinas (como en el síndrome nefrótico impuro).

Alteraciones en el sedimento urinario

Diferentes elementos como células, cilindros, cristales y microorganismos pueden aparecer en el sedimento urinario en una amplia variedad de patologías renales y del tracto urinario. Algunos de ellos, como los hematíes dismórficos y/o cilindros hemáticos (glomerulonefritis proliferativas, vasculitis), cilindros leucocitarios (pielonefritis o nefritis intersticiales), lipídicos (patologías proteinúricas), células tubulares renales o cilindros granulares y céreos son indicadores de la presencia de lesión renal⁷.

El porcentaje de hematíes dismórficos a tener en cuenta para considerar el diagnóstico de hematuria de causa glomerular no está bien establecido, y su valor como hallazgo aislado (sin otras alteraciones sugestivas de patología renal como proteinuria o insuficiencia renal) es limitado.

Imágenes radiológicas patológicas

La ecografía es una técnica esencial en la evaluación del paciente con patología renal, tanto aguda como crónica, y para la realización de la biopsia renal.

La ecografía renal permite identificar anomalías estructurales que indican la presencia de lesión renal, así como descartar patología obstructiva de la vía urinaria. La presencia de quistes simples o una litiasis caliciar única sin repercusión no son criterio de ERC (sí la poliquistosis autosómica dominante, riñones displásicos, hidronefrosis, litiasis coraliformes, nefrocalcinosis, cicatrices corticales, etc.).

Alteraciones histológicas

La evidencia de anomalías en el parénquima renal, independientemente del valor del FG o de la presencia

de otros marcadores de lesión renal, son consideradas criterio de ERC.

La indicación de biopsia forma parte del ámbito del especialista en nefrología y es imprescindible para la caracterización de patologías glomerulares primarias o de otras patologías sistémicas con afectación renal, enfermedades vasculares, tubulointersticiales, quísticas y congénitas.

Alteraciones en la función tubular

Alteraciones de electrolitos y otros solutos pueden ser resultado de trastornos en los mecanismos de reabsorción y secreción tubular renal. Estos síndromes son poco frecuentes pero patognomónicos de enfermedad renal. Destacamos la acidosis tubular renal, la diabetes insípida nefrogénica, pérdidas urinarias de sodio, potasio o magnesio, síndrome de Fanconi, cistinuria, etc. A menudo se trata de enfermedades genéticas, aunque también pueden ser adquiridas debido a drogas o tóxicos.

Historia de trasplante renal

Los trasplantados renales se consideran que tienen ERC, independientemente del valor de su FG o de la presencia de marcadores de lesión renal.

Enfermedad renal crónica: estadiaje y cribado

Si bien la definición de ERC ha permanecido constante desde su descripción inicial en 2002²⁹, sí se han producido algunos cambios en su estadiaje, aceptados de modo universal, pero ninguno desde la publicación del Documento de Consenso en 2014¹³.

Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FG (G1-G5) que se complementan con tres categorías de riesgo según el cociente ACR (A1-A3) (tabla 4). La disminución del FG al igual que el aumento del cociente ACR se asocian a un aumento de eventos adversos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) (tabla 5). La coexistencia de una disminución del FG y un cociente ACR aumentado multiplica el riesgo. Por otra parte, cuando un paciente inicia diálisis se estratifica en la categoría G5D y, si es trasplantado, en estadios G1T a G5T según su FG. Cabe destacar que tanto en las guías KDIGO⁷ como en otros estudios realizados en nuestro país⁴, más del

Tabla 5 – Estadaje y pronóstico de la ERC por filtrado glomerular y albuminuria

Pronóstico de la ERC según FG y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria persistente Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorías por FG, descripción y rango (mL/min/ 1,73m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado- grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	< 15			

FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica.

Nota: Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo» y, si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados (adaptado de referencia 7).

80% de los sujetos con ERC (80,6%; 12,2% del total de la muestra) se correspondieron con situaciones de riesgo moderado de complicaciones cardiorrenales, lo que establece un importante margen para la prevención tanto cardiovascular como renal.

Finalmente es importante subrayar la necesidad de tener en cuenta que, a pesar de que el diagnóstico y estadaje de la ERC es independiente de la causa, es importante tenerla en cuenta desde el punto diagnóstico y pronóstico. Por ello las guías internacionales recomiendan especialmente tener en cuenta el concepto causa, grado, albuminuria (CGA)^{7,8}. En este sentido se enfatiza que patologías como la obstrucción urinaria, síndromes nefríticos y/o glomerulonefritis/vasculitis, la enfermedad vascular renal, el mieloma u otras enfermedades sistémicas con afectación renal pueden tener tratamientos específicos.

En un documento de reciente publicación de KDIGO sobre unificación de nomenclatura sobre función renal y ERC, se prefiere evitar el término enfermedad renal *terminal* al ser un término paciente-sensible y con connotaciones estigmatizantes²⁴. En este mismo documento se insiste en que no se debe usar albuminuria o proteinuria como equivalentes de función renal disminuida, ya que no son

marcadores de función renal sino sólo marcadores de lesión renal estructural²⁴.

Estos cambios, entre otros, son discutidos en un artículo editorial de la revista de la Sociedad Española de Nefrología que aglutina una nueva iniciativa internacional sobre unificación de nomenclatura nefrológica en español desarrollada por diferentes sociedades³⁰.

Factores de riesgo y cribado de la ERC

El modelo conceptual continuo ya clásico de la ERC^{7,13} incluye factores de riesgo para cada una de sus fases y clasifica factores de susceptibilidad, iniciadores, de progresión y de estadio final (tabla 6). Obviamente, algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA o la DM. Además, se han descrito múltiples causas mono o poligénicas de ERC, así como importantes asociaciones patofisiológicas con el desarrollo y progresión de la ERC gracias al rápido desarrollo de técnicas como los *Genomic Wide Association Studies* (GWAS) o estudios epigenéticos.

Actualmente, el cribado de ERC en poblaciones de riesgo debe hacerse mediante la evaluación del FG y de la

Tabla 6 – Factores de riesgo de ERC

Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal

Edad avanzada
Historia familiar de ERC
Masa renal disminuida
Bajo peso al nacer
Raza negra y otras minorías étnicas (afrocaribeños y asiáticos)
Hipertensión arterial
Diabetes
Obesidad
Nivel socioeconómico bajo

Factores iniciadores: inician directamente el daño renal

Insuficiencia renal aguda*
Enfermedades autoinmunes
Infecciones sistémicas (incluyendo VHB, VHC, VIH, SARS-CoV-2)
Infecciones urinarias
Litiasis renal
Obstrucción de las vías urinarias bajas
Fármacos nefrotóxicos, incluyendo AINEs y antirretrovirales
Hipertensión arterial
Diabetes

Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal

Proteinuria persistente
Hipertensión arterial mal controlada
Diabetes mellitus mal controlada
Enfermedad cardiovascular asociada con tabaquismo
Obesidad
Dislipemia
Raza negra o asiática
Tratamiento crónico con AINEs
Obstrucción del tracto urinario
Acidosis metabólica
FRA y nefrotoxicidad
Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca

Factores de estadio final: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal

Dosis baja de diálisis (Kt/V)**
Acceso vascular temporal para diálisis
Anemia
Hipoalbuminemia
Derivación tardía a nefrología
Calcificación vascular

VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; ERC: enfermedad renal crónica; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo.

* Las guías NICE aconsejan monitorizar pacientes que hayan sufrido un daño agudo renal (AKI) durante al menos 2-3 años por la posibilidad de desarrollar ERC posteriormente, incluso si la creatinina sérica volvió a la normalidad.

** Kt/V: K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo, V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la adecuación de la dosis de diálisis.

albuminuria al menos una vez al año. Ambas intervenciones diagnósticas se han mostrado coste-efectivas¹. El diagnóstico no debe basarse en una ÚNICA determinación de FG y/o albuminuria y SIEMPRE debe confirmarse.

Recomendamos el cribado de ERC especialmente en pacientes con:

- HTA
- DM tipo 2 (DM-2)
- Enfermedad Cardiovascular establecida
- Mayores de 60 años
- Obesos (índice de masa corporal [IMC] > 30-35 kg/m²).
- DM tipo 1 (DM-1) con más de cinco años de evolución.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias.

- Enfermedades obstructivas del tracto urinario o con alteraciones estructurales del mismo.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (incluyendo inhibidores de la calcineurina –ciclosporina, tacrolimus–, litio, antirretrovirales y antiinflamatorios no esteroideos).
- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (fumadores, dislipemia, síndrome metabólico).
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias que pueden estar asociadas a ERC.
- Pacientes con antecedentes de daño renal agudo.

Ha adquirido una especial relevancia en los últimos años el antecedente de daño renal agudo (*Acute Kidney Injury* o AKI, por sus siglas en inglés) como factor de riesgo para desarrollar una

ERC posterior y/o necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Se ha acuñado recientemente incluso el término intermedio (AKD o *Acute Kidney Disease*), poco extendido, referido a la alteración de la función renal de menos de tres meses de duración para definir el curso de la enfermedad renal después de un AKI³¹.

Definición de progresión de la ERC

La tasa media de disminución anual del FG es muy variable siendo mayor en pacientes con proteinuria importante, DM o HTA no óptimamente controladas.

Puntos clave a considerar:

- Tasa de progresión renal normal: descenso de 0,7-1 mL/min/1,73 m²/año a partir de los 40 años⁷.
- Se puede considerar que un paciente presenta progresión renal si presenta un descenso confirmado del FG > 5 mL/min/1,73 m²/año o > 10 mL/min/1,73 m² en cinco años^{7,32} (descartados criterios de deterioros funcionales y agudos de la función renal). Existe debate acerca de si esta tasa de progresión relacionada con la edad es normal o patológica. Además, debe considerarse también la variabilidad biológica intraindividual de la concentración de creatinina sérica ($\pm$ 5%). Algunas guías recomiendan como significativo un descenso > 5 mL/min/1,73 m² en seis meses confirmado en al menos tres determinaciones para considerar una derivación a nefrología³³.
- Se define la progresión en base a la presencia de cualquiera de los siguientes puntos⁷:
 - Descenso confirmado en el FG:
 - Descenso confirmado del FG > 5 mL/min/1,73 m²/año o > 10 mL/min/1,73 m² en cinco años.
 - Porcentaje de cambio respecto a la situación basal (> 25% de deterioro en el FG), descartados factores funcionales.
 - Progresión acelerada de la ERC: disminución de más del 25% del FG o un descenso sostenido del FG $\geq$ 15 mL/min/1,73 m² en un año, tal y como también consideran algunas guías³⁴.
 - Aumento en el cociente ACR:
 - Incremento de más del 50% en el cociente ACR respecto a la situación basal.
 - Progresión a una categoría superior o más grave deterioro en la función renal o de albuminuria.
- Para la valoración de la progresión renal se recomienda la estimación del FG basal y la albuminuria (cociente ACR en orina), así como identificar aquellos factores de progresión renal; ello indicará la frecuencia de determinación de sucesivos controles analíticos.
- Para analizar la tasa de progresión renal se deben considerar dos aspectos³⁴:

- Realizar al menos tres determinaciones de FG en un período de no menos de 90 días.
- Ante un nuevo hallazgo de reducción del FG se deben descartar causas de deterioro agudo (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos) o inicio de tratamiento con fármacos que afectan a la hemodinámica glomerular (antiinflamatorios no esteroideos o AINE), inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).
- f) En pacientes con un nuevo hallazgo de una disminución de FG (por primera vez), recomendamos repetir la estimación del FG en un periodo no inferior a tres meses para descartar deterioro renal agudo funcional. Si la situación clínica lo indica, podría repetirse en un periodo menor (p. ej., en estos casos algunas guías aconsejan la repetición del FG en un periodo inferior a dos semanas³⁴).
- g) Regresión:
 - Además del término progresión, deberá considerarse el término regresión. Este aspecto ya se había considerado en estudios en pacientes con DM hace más de dos décadas³⁵. Su definición se ha establecido a partir de los recientes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular (*CardioVascular Outcomes Trials*) con iSGLT2 o agonistas de receptor del GLP-1 (AR-GLP1). Se ha definido como reducción en la albuminuria desde macro a micro o normoalbuminuria o desde micro a normoalbuminuria, al menos en dos determinaciones consecutivas separadas al menos cuatro semanas³⁶. Algunos tratamientos de la DM han demostrado posibilidad de regresión de la albuminuria^{36,37}. En individuos con cociente ACR basal $\geq$ 300 mg/g, una disminución del 30% en el cociente ACR durante dos años confiere una reducción absoluta de más del 1% en el riesgo a 10 años de necesidad de tratamiento sustitutivo renal (TSR)³⁸. Los cambios en la albuminuria a corto plazo (1-3 años) proporcionan, pues, información sobre el riesgo a largo plazo de necesidad de TSR.
 - Aunque no se ha definido remisión en relación con cambios en el FG en los recientes estudios, algunos autores han considerado remisión a la normalización de la tasa de deterioro renal $\leq$ 1 mL/min/año durante el periodo de observación, similar a la tasa fisiológica de progresión en el envejecimiento³⁹. Algunos tratamientos de la DM han demostrado posibilidad de regresión de la albuminuria^{36,37}.

Predictores de progresión

Los factores predictores de progresión renal se muestran en la tabla 7^{34,40-53}.

En un reciente análisis de 264.296 pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m² los factores más relevantes en la progresión de la enfermedad renal con necesidad de fueron el FG bajo, DM, raza negra, sexo varón, PA sistólica $\geq$ 140 mmHg y la albuminuria⁵⁴. A partir de este análisis se ha construido una calculadora para estimar el riesgo de inicio de TSR, eventos cardiovasculares y muerte: <http://ckdpcrisk.org/lowgfrevents/>.

Tabla 7 – Factores predictores de progresión de la ERC^{34,40-53}

Proteinuria^{41,42}
 Hipertensión arterial^{43,44}
 Diabetes mellitus⁴⁵
 Enfermedad cardiovascular⁴⁶
 Tabaquismo⁴⁷
 Obesidad⁴⁸
 Raza negra o asiática⁴⁹
 Tratamiento crónico con AINES⁵⁰
 Obstrucción del tracto urinario³⁴
 Acidosis metabólica⁵¹
 FRA y nefrotoxicidad⁵²
 Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca⁵³

ERC: enfermedad renal crónica; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo.

Tabla 8 – Cuestionario FRAIL

1. Fatiga: ¿Se siente cansado la mayor parte del tiempo? (Sí, No)
 2. Resistencia: ¿Puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas sin ayuda? (Sí, No)
 3. Deambulación: ¿es capaz de caminar 100 m (una manzana) sin hacer pausas sin ayuda? (Sí, No)
 4. Enfermedades: (más de cinco) artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensión, ACV, asma, bronquitis crónica, depresión/ansiedad, demencia, úlceras en piernas. (Sí, No)
 5. Pérdida de peso: ¿pérdida de peso > 5% en los últimos 6 meses? (Sí, No)
- Valoración del resultado: 1 a 2 = prefrágil 3 o más = frágil

Tabla 9 – Fenotipos de Fried

1. Pérdida no intencional de peso mayor de 4,5 k g⁵⁹ o 5% del peso corporal en el año previo
 2. Baja energía o agotamiento, en función de la respuesta a determinadas preguntas («siento que todo lo que hago es un esfuerzo», «siento que no puedo seguir haciendo las cosas») al menos 3-4 días a la semana
 3. Debilidad muscular. Disminución de la fuerza muscular de presión (medida con dinamómetro) < 20% ajustado de acuerdo a sexo e índice de masa corporal
 4. Actividad física reducida, medida en función de calculadoras de consumo de calorías semanales o escalas de actividad física; por ejemplo, Calcumed o PASE (Abizanda P, 2013; Schuit AJ, 1997; García FJ, 2011)
 5. Lentitud. Medida en función del test de velocidad de la marcha (metros/segundo) < 20%, ajustado de acuerdo a sexo y altura
- Fragilidad = 3 o más criterios
 Valoración del resultado:
 ningún criterio: robusto;
 1-2 criterios: prefrágil;
 3-5 criterios: frágil.

En resumen, se recomienda la evaluación de la fragilidad en pacientes con ERC, como medida de las reservas fisiológicas, para evaluar el pronóstico y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas, incluidas las terapias sustitutivas. La herramienta óptima para su evaluación en pacientes con ERC no está establecida, aunque los fenotipos de Fried es la más utilizada en pacientes con ERC⁵⁵ (tabla9) y el cuestionario FRAIL puede ayudar a detectar la fragilidad en pacientes en diálisis.

Fragilidad

La fragilidad se define como un síndrome biológico consistente en disminución de la reserva y de la resistencia a estresores, resultante de la acumulación de déficits de múltiples sistemas fisiológicos, que acaba causando vulnerabilidad⁵⁵.

La prevalencia de fragilidad en ERC es mayor que en otras patologías cardiovasculares, aumentando progresivamente al reducirse el FG, particularmente a partir de FG < 45 mL/min/1,73m²; es un factor de riesgo independiente para hospitalización y mortalidad por cualquier causa, especialmente en pacientes en diálisis, en los que alcanza prevalencias de hasta el 73% (utilizando preferentemente fenotipos de Fried) frente a un 7% en estadio G1-G4^{56,57}.

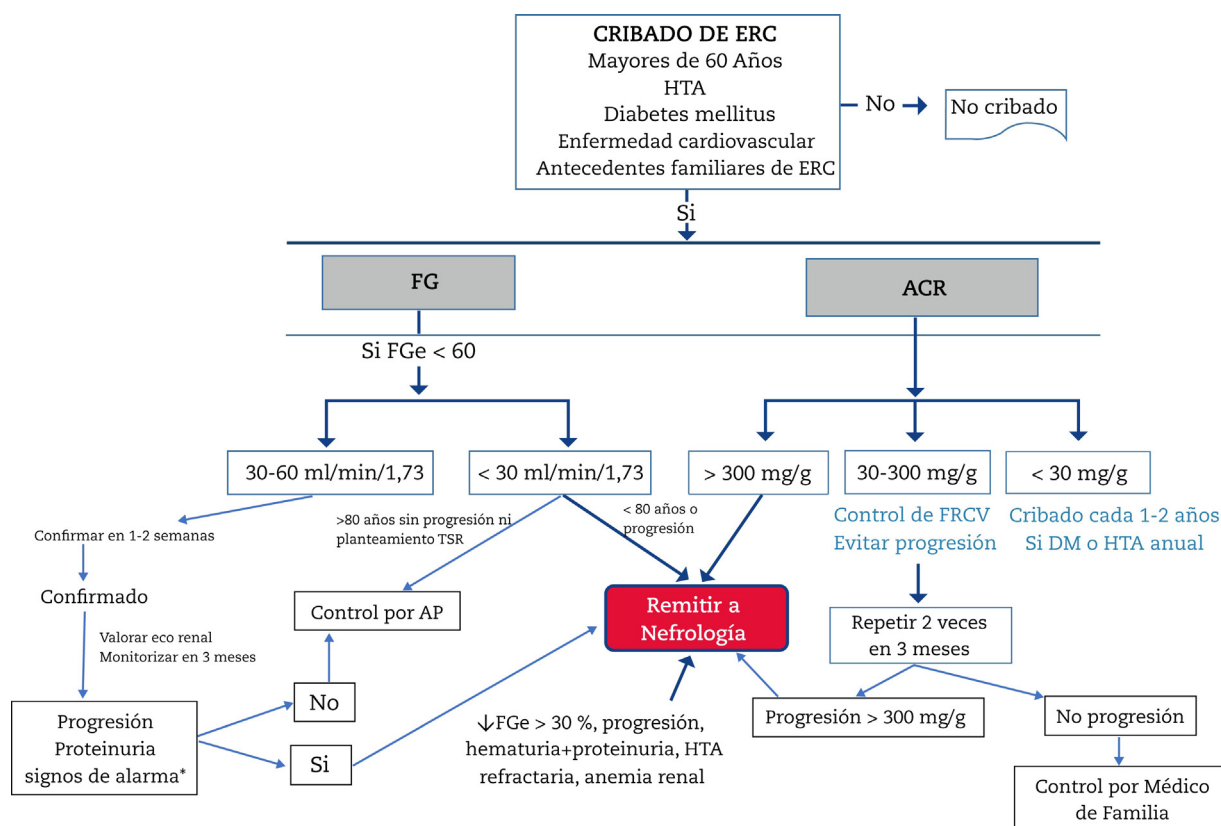
Existen distintas escalas para valorar la fragilidad, que aportan resultados diferentes. Una de las más utilizadas y recomendadas es el cuestionario FRAIL de cinco ítems (tabla 8). Esta escala evalúa la fragilidad de acuerdo con la expresión fenotípica mediante la combinación de cinco condiciones, cada una valorada en un punto. Los pacientes se clasifican según su estado de salud como: frágiles (3-5 puntos), prefrágiles (1-2 puntos) y robustos (0 puntos).⁵⁸ Este cuestionario de fácil y rápida aplicación ha sido validado en múltiples escenarios geriátricos, aunque pierde capacidad discriminativa en poblaciones con altas prevalencias de fragilidad, como es el caso de los pacientes en hemodiálisis.

En pacientes con ERC, la herramienta más utilizadas son los Fenotipos de Fried⁵⁵ (tabla 9).

Criterios de derivación a Nefrología

La derivación a Nefrología (fig. 1) se hará teniendo en cuenta el estadio de ERC, la velocidad de progresión de la ERC, el grado de albuminuria, la presencia de signos de alarma, la comorbilidad asociada y la situación funcional del paciente^{34,60,61}. La ERC es una patología generalmente paucisintomática (muchas veces asintomática hasta estadios muy avanzados) y muy dependiente del seguimiento de los resultados de laboratorio. Es más elevado el riesgo de acontecimientos cardiovasculares que de progresión a diálisis⁵⁴. En muchos casos, la progresión renal es lenta sin requerir especiales medidas, salvo el control de los factores de riesgo cardiovascular y evitar la nefrotoxicidad. Por ello, se deben crear unos circuitos adecuados que se inicien por una consulta virtual (telemática) entre el médico que va a remitir al paciente y el Servicio de Nefrología para una primera valoración, ya que en muchos casos este canal puede solucionar la consulta, o aclarar dudas sobre el seguimiento de pacientes con edad avanzada, disminución del FG y escasa progresión. De esta forma se puede evitar desplazamiento del paciente y la familia, así como pruebas innecesarias o repetidas.

En líneas generales, se deberían remitir al especialista en Nefrología a los pacientes con albuminuria > 300 mg/g, albuminuria en cualquier grado acompañada de microhematuria glomerular (no urológica) o aquellos con ERC G4 o G5 (FG < 30 mL/min/1,73 m²) (excepto > 80 años sin progresión renal, albuminuria < 300 mg/g, sin signos de alarma y sin planteamiento de TSR) (ver debajo).



Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m ²)	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (proteinuria) (> 300 mg/g)
1	> 90	No ERC a no ser de presentar hematuria, alteraciones en la imagen o en la anatomía patológica		
2	60-89			
3a	45-59		*	
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

■ Remisión a Nefrología.

■ Control por Atención Primaria.

■ *Control por Atención Primaria monitorizando con mayor frecuencia (cada 3-6 meses). Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FGe entre 30-45 ml/min/1,73 m² en < 70 años.

Figura 1 – Algoritmo de diagnóstico y atención compartida entre Atención Primaria y Nefrología.

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; FG: filtrado glomerular estimado; ACR: cociente albúmina/creatinina en orina; TSR: tratamiento sustitutivo renal; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; DM: diabetes mellitus.

Según filtrado glomerular

- Todos los pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m², excepto los pacientes > 80 años sin progresión renal o con progresión muy lenta.
- Pacientes > 80 años y con FG < 20 mL/min/1,73 m²: se deberá valorar previamente la evolución de la función renal y de la albuminuria en los últimos años. Si la función renal se

mantiene estable o con mínima progresión y sin anemia renal, se pueden manejar conjuntamente mediante consulta telemática o directamente por el médico de familia con consulta telemática ocasional a Nefrología. Si se precisa, se realizará una única valoración con presencia física y posteriormente se pactarán las sucesivas visitas con el médico de familia.

- Los pacientes < 70 años con FG entre 30-45 mL/min/1,73 m² deberán monitorizarse con mayor frecuencia (cada 3-6 meses), remitiéndose a Nefrología **en caso de progresión** de la función renal y/o albuminuria en dos controles consecutivos, especialmente con cociente ACR > 300 mg/g una vez hayan recibido bloqueo del SRAA así como control óptimo de la presión arterial (PA) y de la glucemia en caso de pacientes con DM, y siempre descartando deterioro renal funcional (depleción, diurético, hipotensión, AINE, etc.).
- Ante cualquier deterioro en el FG que cumpla criterios de remisión, antes de remitir a Nefrología, siempre se deberá chequear la presencia de factores funcionales que pueden influir en el FG: AINES, exceso de control de la presión arterial, situaciones de depleción por diuréticos, diarrea, etc.
- Se recomienda que el paciente candidato a recibir TSR se remita a Nefrología al menos un año antes del inicio de dicho tratamiento. Los pacientes candidatos a TSR son aquellos que reúnan alguna de las siguientes características:
 - Mayores de 80 años con un FG < 20 mL/min/1,73 m².
 - Entre 70-80 años con un FG < 30 mL/min/1,73 m²
 - En < 70 años con un FG < 45 mL/min/1,73 m², especialmente si se acompañan de albuminuria.
 - Estos criterios pueden variar si se presenta progresión renal o deterioro renal acelerado (progresión del FG de > 5 mL/min/año durante dos años consecutivos).
 - El objetivo es evitar que un paciente candidato a TSR requiera diálisis no programada (precisaría de la implantación de un catéter central). Si se realiza una diálisis programada, se puede escoger la técnica de diálisis que mejor se adapte a sus necesidades (diálisis peritoneal, hemodiálisis en centro o hemodiálisis domiciliaria) y pueda plantearse incluso el trasplante renal anticipado.

Según albuminuria

- ACR > 300 mg/g: Se remitirán aquellos pacientes con un cociente ACR > 300 mg/g, aproximadamente equivalente a albuminuria > 300 mg/24 horas, especialmente sin causa aparente (DM, HTA...) y con control óptimo de PA (incluyendo bloqueo del SRAA). En ancianos >80 años, y especialmente nonagenarios, se valorará la progresión de la albuminuria y se remitirán solo si la albuminuria > 300 mg/g se acompaña de disminución del FG. Si la función renal está preservada, se actuará sobre los factores de progresión renal (PA, HbA1c, obesidad) y solo se remitirá en caso de progresión renal.
- ACR 30-300 mg/g: Los pacientes con cociente ACR en orina entre 30-300 mg/g y ERC G3b (FG: 30-45 mL/min/1,73 m²) presentan mayor probabilidad de progresión⁶². En estos pacientes se realizará una monitorización más frecuente por parte de su médico de familia. Se remitirán a Nefrología en caso de progresión de la albuminuria durante su evolución (> 300 mg/g). Es importante tener en cuenta la variabilidad de la albuminuria y los factores que pueden influir en ello, tal y como se ha referido antes. Por ello ante unos valores de albuminuria con criterios de remisión se deberá repetir la determinación para confirmación y

descartar causas que pueden influir en la aparición de albuminuria de forma transitoria.

Otros motivos

- Deterioro agudo en la función renal o daño renal agudo:
 - Aumento de la concentración sérica de creatinina >30% o descenso del FG > 30% en menos de un mes.
 - AKI: aumento de la concentración sérica de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) en 48 horas o por la presencia de oliguria.
 - En ambos casos, una vez descartados factores exógenos (exceso de control de la PA, diarrea, vómitos, depleción por diuréticos, AINE, inicio de tratamiento con iSRAA o iSGLT2).
- Pacientes que presenten progresión renal (> 5 mL/min/año) especialmente si es acelerada (descenso del FG > 30% o > 15 mL/min/año) o si se necesita clarificación diagnóstica (DM de poca duración, hematuria no urológica inexplicada, enfermedades autoinmunes).
- ERC e HTA (> 130/80 mmHg) refractaria al tratamiento con tres fármacos a plenas dosis, uno de ellos diurético.
- Sospecha de estenosis de arteria renal.
- Alteraciones en concentración sérica de potasio (> 5,5 mEq/L o < 3,5 mEq/L sin recibir diuréticos).
- Anemia: Hb < 10,0 g/dL con ERC a pesar de corregir ferropenia (índice de saturación de transferrina [ISAT]) > 20% y ferritina > 100 ng/mL⁶³.
- Presencia de signos de alarma:
 - Presencia de hematuria no urológica, especialmente si está asociada con albuminuria. En el caso de que el paciente presente hematuria glomerular (no de causa urológica –descartar litiasis renal, infección urinaria, neoplasia de vías urinarias u otras lesiones de vía urinaria). La importancia relativa de la albuminuria será mayor cuanto mayor sea el deterioro de la función renal asociado y, especialmente, si se acompaña de hematuria glomerular. En el caso de detectar microhematuria sin albuminuria se deberá descartar neoplasia de vías en poblaciones de riesgo mediante citología urinaria y ecografía renal y de vías urinarias³⁴.

Pacientes con diabetes

La derivación a Nefrología se hará teniendo en cuenta los criterios y comentarios anteriores, y además se remitirá a todo paciente con aumento de la albuminuria a pesar de un tratamiento adecuado. En todos los anteriores casos, el seguimiento posterior será pactado entre el médico de familia y Nefrología. La caída del FG tras iniciar un iSGLT2 (al igual que los iSRAA) no debe ser un motivo de derivación a Nefrología ni de retirar el tratamiento si la función renal permanece estable o si la caída del FG es $\leq 30\%$. En primer lugar, se deberá descartar causas funcionales (depleción, exceso de dosis de diuréticos o PA baja antes del inicio). Si tras descartar estas causas o bien realizar ajuste de la dosis de diuréticos persiste una caída del FG > 30% sobre la cifra basal, se remitirá a Nefrología⁶⁴⁻⁶⁶.

Tabla 10 – Frecuencia de monitorización de visitas (núm. de visitas anuales)

Estadio ERC	FG (mL/min/1,73m ²)	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (> 300 mg/g)
1	≥ 90	1 si ERC	1	2
2	60-89	1 si ERC	1	2
3a	45-59	≤ 1	1-2	3
3b	30-44	1-2	2-3	3
4	15-29	2-3	2-3	4
5	< 15	4	4	≥ 4

Nota: Los números de cada casilla son las visitas anuales.

■ Control por Nefrología.

■ Control por Atención Primaria u otras especialidades.

Pacientes octogenarios o nonagenarios

- Se realizará consulta telemática para un manejo conjunto. En dicha consulta se valorará la fragilidad y, si no es un anciano frágil, se considerará si precisa visita en presencia física.
- En ancianos frágiles o con escasa expectativa de vida (< 1 año) con ERC G4-G5 y que no sean subsidiarios de TSR, se pactarán las actuaciones tanto diagnósticas como terapéuticas. Si es preciso, se establecerá la atención por parte de cuidados paliativos renales (de forma conjunta)⁶⁷.
- Se informará a los médicos de familia acerca de la posibilidad de episodios de agudización, en la mayoría de los casos de causa prerrenal (exceso de diuréticos, exceso de control de la PA, comorbilidades agudas asociadas) que pueden justificar un deterioro renal que se puede solucionar sin asistencia de Nefrología.

Existe un score para calcular el riesgo de necesidad de inicio de TSR a cinco años en pacientes > 65 años y FG < 60 mL/min/1,73m² (Kidney Failure risk equation o «KFRE»: <http://ckdpcrisk.org/kidneyfailurerisk/>). El resultado de la ecuación al aplicar dichas variables indica que se debe remitir el paciente a Nefrología con un índice entre el 3-5%. Esta ecuación está recomendada por el Grupo Europeo de Trabajo de buenas practicas clínicas renales en pacientes con FG < 45 mL/min/1,73m² ¹⁹. Esta ecuación sobreestima el porcentaje de pacientes que deben remitirse a Nefrología, especialmente en mayores de 80 años, comparado con los criterios de la S.E.N. Igualmente existen otras opciones, como la de la aplicación para dispositivos móviles Nefroconsultor, desarrollada en nuestro país, que en este caso tiene mayor coincidencia con los criterios de la S.E.N. y proporciona además recomendaciones según el estadio de ERC. Acceso a la aplicación:

<https://www.senefro.org/modules.php?name=apps&op=detalle&id=6>

Indicaciones de solicitud de ecografía renal en Atención Primaria

Bien sea para su seguimiento por el médico de familia o para su derivación a Nefrología, se considera pertinente la solicitud de

ecografía en el estudio diagnóstico de la ERC. Sus indicaciones son³⁴:

- ERC acelerada o progresiva.
- Hematuria macroscópica (o microscópica persistente).
- Sintomatología de obstrucción del tracto urinario.
- ERC con proteinuria.
- Edad >20 años e historia familiar de riñones poliquísticos.
- ERC G4 o G5.
- Infecciones urinarias de repetición con participación renal.

Si en la valoración por Nefrología se considera la realización de una biopsia renal, este servicio solicitará la ecografía.

Monitorización y seguimiento de pacientes con ERC

La frecuencia de monitorización y visitas de los pacientes con ERC se muestra en la [tabla 10](#). Dependerá de la causa de la ERC, de las trayectorias del FG/creatinina y albuminuria (fácilmente visibles en aplicaciones informáticas de los sistemas de salud), de la presencia de comorbilidades, de enfermedades intercurrentes agudas u hospitalizaciones, especialmente insuficiencia cardiaca, y de los cambios realizados en el tratamiento. En este sentido cabe recordar que en algunas situaciones se deberá monitorizar tras la introducción de algunos fármacos como iSRAA, iSGLT2, aumento de dosis de diuréticos, tras sospecha de deterioro renal por AINE, ajuste de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) o tras la aparición de hipoglucemias inesperadas en caso de diabéticos.

En los pacientes que hayan presentado fracaso renal agudo con hospitalización se requerirá monitorización de la función renal al menos hasta dos años después, incluso aunque la función renal haya retornado a su situación basal³⁴.

En cualquier caso, es necesario individualizar estos criterios generales.

En cada revisión por su médico de familia se recomienda:

- **Controlar la PA y ajustar el tratamiento.** Objetivo de PA < 140/90 mmHg (utilizando automedida de la PA en domicilio). Intentar conseguir cifras de PA sistólica de 130/80 mmHg si

se tolera, en pacientes con cociente ACR > 30 mg/g y especialmente en aquellos con cifras > 300 mg/g. Evitar reducir la PA por debajo de 120 mmHg de PA sistólica, especialmente en pacientes de edad avanzada, si hay síntomas de hipotensión ortostática o si hay neuropatía autonómica⁶⁸. El tratamiento deberá individualizarse de acuerdo con la tolerabilidad e impacto sobre la función renal y electrolitos⁶⁹.

- **Vigilar presencia de anemia renal:** Si ERC G3-G5 y Hb < 10,0 g/dL (una vez descartada ferropenia: IST > 20% y ferritina > 100 ng/mL), estimar remisión o adelantar revisión en Nefrología para valorar tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis en relación a protocolos establecidos⁶³.
- **Revisar la medicación,** ajustando la dosis según el FG (anti-diabéticos orales de eliminación renal, anticoagulantes de acción directa). En ERC G3-G5, evitar la utilización de AINE y contrastes yodados no imprescindibles.
- **Revisar hábitos dietéticos,** recomendando ejercicio físico adecuado para cada edad y situación clínica, conseguir el peso ideal, así como el abandono del tabaquismo y orientando al paciente sobre el tipo de dieta a seguir según el FG:
 - ERC 1-3: Sólo se recomienda restricción moderada de sodio en caso de HTA o sobrecarga hidrosalina⁷.
 - ERC 4-5: Recomendaciones dietéticas para restricción moderada de sodio, potasio, fósforo y proteínas (0,8 g/kg/día).
- **Pruebas de laboratorio** en cada revisión a partir de ERC G3* (en cursiva lo mínimo aconsejable):
 - Hemograma.
 - Concentración sérica de glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fosfato, albúmina, colesterol, triglicéridos y urato. FGe mediante CKD-EPI-creatinina.
 - Cociente ACR, en primera orina de la mañana.
 - Sedimento de orina.
- **Revisar criterios** de derivación a nefrología en el chequeo de los pacientes.

*Se procurará compaginar la solicitud de pruebas de laboratorio con otras especialidades o con Atención Primaria para no repetirlas.

En la [tabla 11](#) se muestran los objetivos en la monitorización y seguimiento de pacientes con ERC según estadios.

Prevención de la nefrotoxicidad

Una vez que el paciente es diagnosticado de ERC, lo más importante es evitar que esta evolucione, y para ello tendremos que actuar sobre los factores de progresión renal y conocer que existen fármacos usados en la práctica diaria que pueden favorecer la nefrotoxicidad y progresión renal ([tabla 7](#)).

Evitar nefrotóxicos

Evitar el uso innecesario de AINE, por el riesgo de deterioro de la función renal, así como otros fármacos

potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, algunos antivirales –aciclovir, cidofovir). Se puede consultar el listado de fármacos para ajustar dosis en el siguiente link: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-ajuste-farmacos-enfermedad-renal-chronica-325>

Minimizar el uso de contrastes intravenosos y conocer los factores de riesgo para su aparición

- La nefropatía inducida por contraste (deterioro en la función renal >30% de la creatinina o aumento absoluto 0,5 mg/dL respecto a la basal que ocurre durante los primeros tres días tras la administración de contraste y que no se debe a ningún otro mecanismo) se presenta con más frecuencia en pacientes con edad avanzada, insuficiencia cardiaca, DM, ERC especialmente con FG < 30 mL/min/1,73m², insuficiencia renal aguda previa, deshidratación, infarto agudo de miocardio, shock, elevado volumen de contraste, anemia, hipotensión, uso de nefrotóxicos y altas dosis de diuréticos. La detección de estos factores de riesgo es clave para la prevención. Se debe verificar la necesidad de la administración de contraste y valorar en dicha situación clínica si las posibles alternativas de diagnóstico de imagen sin utilización de contraste intravenoso son suficientes para la ayuda diagnóstica. Si la administración de contraste es imprescindible se administrará la mínima dosis necesaria, evitando a ser posible, las administraciones repetidas.
- El mejor tratamiento es la prevención, evitando situaciones de riesgo. Se recomienda la suspensión de diuréticos al menos 4-6 días antes de la administración de contraste, así como una correcta hidratación mediante fluidoterapia intravenosa e hidratación oral.
- Algunos fármacos pueden ser potencialmente tóxicos tras la administración de contraste, como por ejemplo la metformina. La metformina no debe administrarse en pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m² de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica. Aunque ha existido controversia, según el consenso del Colegio Americano de Nefrología y la *National Kidney Foundation*, sobre el mantenimiento del tratamiento con metformina en el momento del estudio con contraste o antes del mismo en pacientes con FGe entre 30-59 mL/min/1,73 m², la toma de decisiones para suspender la metformina en estos casos se deberá individualizar según situaciones clínicas valorando los factores de riesgo para presentar acidosis láctica y nivel del FGe dentro de dicho rango⁷⁰. Igualmente existen dudas acerca del posible efecto coadyuvante en la nefrotoxicidad por contraste en pacientes que reciben iSGLT2^{71,72}. Aunque no hay recomendaciones establecidas, es recomendable tener en cuenta esta posibilidad, especialmente en pacientes en los que coincidan múltiples factores de riesgo para la nefrotoxicidad, sobre todo cuando se ha recibido AINE.

Precaución con fármacos que alteren la hemodinámica glomerular

Algunos fármacos pueden alterar la hemodinámica glomerular favoreciendo la hipoperfusión renal y potenciando la posible nefrotoxicidad de otros medicamentos. Estos fármacos son en su gran mayoría cardio y nefroprotectores, por

Tabla 11 – Objetivos por especialidad en el seguimiento del paciente con ERC

Estadio ERC	Atención Primaria	Nefrología
1-2-3a (FG > 45 mL/min/1,73 m ²)	• Identificar y tratar los factores de riesgo de ERC • Descartar causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINES, depleción) • Detectar progresión de ERC - Deterioro FG - Aumento de proteinuria • Controlar factores de progresión renal asociados	• Valorar enf. renales subsidiarias de tratamiento específico: - glomerulonefritis primarias o secundarias - Nefropatía isquémica - Detectar y tratar progresión de ERC
3b (FG: 30-45mL/min/1,73 m ²)	• Detectar progresión de ERC • Descartar causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINES, depleción) • Controlar y tratar los factores de progresión renal asociados • Ajuste de fármacos según el FG. Revisión de fármacos nefrotóxicos (p. ej. AINES) • Consejos higiénico-dietéticos • Vacunar frente a neumococo, influenza y VHB • Detectar complicaciones de la ERC: - Anemia - Trastornos electrolíticos	• Valorar enf. renales subsidiarias de tratamiento específico • Controlar y tratar los factores de progresión renal asociados • Evaluar y tratar complicaciones de la ERC: - Alteraciones del metabolismo óseo-mineral - Anemia - Trastornos electrolíticos
4 (FG < 30 mL/min/1,73 m ²)	• Ajuste de fármacos según el FG. Revisión de fármacos nefrotóxicos (p. ej. AINES) y descartar causas funcionales de deterioro renal (exceso de control de la presión arterial, AINES, depleción) • Consejos higiénico-dietéticos • Detectar complicaciones de la ERC: - Anemia - Trastornos electrolíticos	• Preparar para el tto. renal sustitutivo si procede. • Organizar tto. paliativo si no procede tto. sustitutivo. • Evaluar y tratar complicaciones de la ERC: - Alteraciones del metabolismo óseo-mineral - Anemia - Trastornos electrolíticos - Acidosis metabólica

ERC: enfermedad renal crónica; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FG: filtrado glomerular; tto.: tratamiento.

lo que no se deben suspender (iSGLT2, iSRAA, incluyendo antagonistas del receptor de mineralcorticoides [ARM] como la espironolactona o la eplerenona), pero se deberá prestar especial atención para evitar que el exceso de dosis o la potenciación por diversas circunstancias, generalmente de carácter funcional (depleción brusca de volumen, exceso de dosis de diuréticos, exceso de control de la PA o administración de AINE), ya que pueden favorecer la aparición de hipotensión, lesión renal aguda o hiperpotasemia, así como posible nefrotoxicidad de otros fármacos, al presentarse una disminución en el FG de carácter funcional.

Medidas higiénico-dietéticas. Actitudes y estilo de vida

La ERC se va a ver influenciada tanto en su aparición, como en su evolución y pronóstico, por la presencia de diversos factores de riesgo muy frecuentes en la población general⁷³. Las recomendaciones en este sentido son las siguientes:

- Ejercicio físico: se recomienda 30-60 minutos de ejercicio moderado, 4 a 7 días por semana (mínimo de 150 min/semana), con ejercicios aeróbicos y/o de fuerza, de una

intensidad moderada, para evitar sedentarismo y con programas individualizados a las características del paciente e instauración paulatina en tiempo e intensidad⁷⁴.

- Dieta: de tipo mediterránea, con alimentos ricos en fibra, evitar grasas saturadas y trans e individualizar según factores de riesgo existentes, dieta hiposódica en caso de HTA y/o insuficiencia cardíaca 6 g de sal (equivalente a 2,4 g de sodio)⁷⁵. Existe controversia en relación a la restricción de potasio en la ERC, especialmente en pacientes que no presenten hiperpotasemia, ya que algunos estudios han mostrado que dietas con moderado o alto contenido en potasio pueden disminuir el daño renal⁷⁶, pero lo importante es establecer estrategias para evitar la hiperpotasemia grave. En fases avanzadas de la ERC (G4-G5) se darán recomendaciones dietéticas sobre el contenido de sodio, fósforo, potasio y proteínas. En pacientes con ERC G4-G5 no en diálisis se recomienda restricción proteica de 0,8 g/kg/día (al menos la mitad deben ser proteínas animales de alto valor biológico)⁷⁷. En pacientes con ERC en hemodiálisis la ingesta proteica puede aumentar hasta 1,2 g/kg de peso para favorecer un adecuado balance proteico y evitar el desgaste calórico-energético y lograr un adecuado estado nutricional^{78,79}.

- Se recomienda evitar ingesta de alcohol por encima de 12-14 gramos/día (aproximadamente 300 cc de cerveza o 150 cc de vino), y evitar el tabaquismo por sus efectos deletéreos cardiovasculares y renales⁸⁰⁻⁸³. Se deberá preguntar por el consumo de tabaco en todas las consultas que realicemos, y en los pacientes fumadores se realizará un consejo empático, firme y motivado para dejar de fumar utilizando Intervención Mínima Sistematizada, técnicas cognitivo-conductuales o tratamiento farmacológico (bupropion a dosis más bajas de la habitual -150 mg/24 h- en fases avanzadas de la enfermedad, o vareniclina a dosis habituales o a mitad de dosis (1 mg/24 h) en pacientes con función renal disminuida (ERC G4 y G5).

Objetivos específicos de tratamiento

Detección y manejo de HTA en la ERC

Confirmar el diagnóstico de HTA y detectar si reúne criterios de HTA de difícil control o resistente⁸⁴ utilizando tanto la PA en consulta, automedida de la PA en domicilio (AMPA) o monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Esta última evita sobretratamiento y ayuda a optimizar el control de la PA como factor de progresión renal y cardiovascular^{85,86}.

Los objetivos de PA son diferentes según guías⁸⁷, existiendo heterogeneidad de recomendaciones en la ERC:

- ACC (American College of Cardiology 2017): < 130/80 mmHg, independientemente del grado de proteinuria⁸⁸.
- Guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence): < 140/90 mmHg, en presencia de proteinuria < 1 g/día. Si proteinuria > 1 g/día: 130/80 mmHg³⁴.
- KDIGO 2021: PA sistólica < 120 mmHg, usando iSRAA si FG < 60 mL/min/1,73 m² o cociente ACR > 30 mg/g⁸⁹.
- ESC/ESH 2018 (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension): PA sistólica < 140 mmHg independientemente del nivel de proteinuria⁶⁹.

Las evidencias disponibles no muestran un claro consenso sobre el objetivo de PA más adecuado en los pacientes con ERC. Por este motivo las recomendaciones de las guías tampoco son coincidentes y la estrategia de control de PA en el paciente con ERC tendrá que establecerse de forma individualizada, considerando el riesgo cardiovascular global, la proyección de descenso del FG y la presencia de otras comorbilidades. Además, los objetivos de control pueden ir cambiando a medida que el paciente envejece, se hace frágil o desarrolla una ERC más severa⁸⁷.

El consenso es mucho mayor sobre el uso de antihipertensivos y se recomiendan como fármacos de primera elección aquellos que bloqueen las acciones del SRAA, bien inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina. Asimismo, se aconseja la utilización de combinaciones de fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de control. Dicha combinación debe incluir un diurético, tiazídico o de asa, según la severidad de la ERC^{69,88}.

Detección y manejo de la hiperglucemia en la ERC

Objetivos de manejo

- ¿Cómo valorar el control metabólico?

Utilización de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) para valorar el control metabólico en el paciente con ERC con FG hasta 30 mL/min/1,73 m²⁹⁰⁻⁹⁵. A partir de esa cifra la fiabilidad de la HbA1c es menor y hay que tenerlo en cuenta⁹⁶. En estas situaciones la monitorización continua de glucosa (MCG) puede ser útil en aquellos pacientes en quienes la hemoglobina A1c no es concordante con los niveles de glucosa en sangre medidos directamente o con los síntomas clínicos⁹⁷.

- Objetivos de control glucémico

Para la HbA1c los objetivos individualizados apropiados pueden variar desde tan bajo como < 6,5% a tan alto como < 8%, dependiendo de factores del paciente (severidad de la ERC, complicaciones macrovasculares, comorbilidades, expectativa de vida, reconocimiento de hipoglucemia, tratamientos de riesgo de hipoglucemia)⁹⁶. No hay evidencias que indiquen cuál es el nivel óptimo de HbA1c para los pacientes en diálisis. Los niveles de HbA1c >6,5% se han asociado a incremento en las complicaciones microvasculares⁹⁸. Es un objetivo estricto a considerar si no existe riesgo de hipoglucemia, especialmente en jóvenes y DM-2 con larga expectativa de vida.

Fármacos antidiabéticos⁹⁹

La reciente guía KDIGO 2020⁹⁶ recomienda que el manejo glucémico para pacientes con DM-2 y ERC debe incluir terapia de estilo de vida, tratamiento de primera línea con metformina y un iSGLT-2, y terapia farmacológica adicional, según sea necesario para el control glucémico. En general, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1) son los fármacos adicionales preferidos debido a su beneficio demostrado en reducción de eventos cardiovasculares, particularmente entre las personas con ECV aterosclerótica prevalente y también por su potencial para prevenir la aparición de macroalbuminuria y posiblemente, asociarse a una caída más lenta del FG, además de poder contribuir a la reducción de peso.

- Metformina

En pacientes con DM-2, ERC y FG ≥ 30 mL/min/1,73 m², se recomienda utilizar metformina como tratamiento de primera línea para la hiperglucemia (junto a los iSGLT2), con ajuste según función renal con igual pauta en pacientes trasplantados de riñón:

- No ajuste con FG > 45 mL/min/1,73 m².
- Reducir a la mitad con FG entre 30 y 45 mL/min/1,73 m².
- Suspender metformina si FG < 30 mL/min/1,73 m².

Es recomendable monitorizar la aparición de deficiencia de vitamina B12 cuando los pacientes son tratados con metformina durante más de cuatro años. Igualmente es recomendable advertir a los pacientes con cifras de FGe entre 30-40

Tabla 12 – Indicaciones de i-SGLT2 aprobadas en diabetes mellitus tipo 2 según FGe (noviembre de 2021)

FGe (ml/min/1,73m ²) /Fármacos	>60	45-59	30-44	15-29	< 15
Dapagliflozina	10 mg/día	10mg/día	10mg/día	No iniciar si FGe <25 Se puede mantener hasta diálisis o trasplante	No iniciar. Se puede mantener hasta diálisis o trasplante
Empagliflozina	Dosis inicio: 10mg/día. Si precisa por control glucémico →25mg/día	Reducir a 10 mg/día	Mantener 10 mg/día En IC 10 mg si FGe>20	No iniciar En IC mantener hasta 20 ml/min/1,73m ²	No iniciar
Ertugliflozina	Dosis inicio: 5mg/día— > Dosis máxima 15mg/día	No iniciar. Mantener	Experiencia limitada	Experiencia limitada	No iniciar
Canagliflozina	Dosis inicio: 100mg/día→ Dosis máxima 300mg/día	Inicio y/o mantener en dosis 100 mg/día	100 mg/día solo si albuminuria>300mg/g	No iniciar. 100 mg/día solo si albuminuria>300mg/g hasta diálisis o trasplante	Se puede mantener hasta diálisis o trasplante

Considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa si FGe <45 ml/min/1.73m².

Fichas técnicas de los productos: último acceso 29 de octubre de 2021.

iSGLT2: inhibidores del co-transportador sodio glucosa tipo 2; FGe: Filtrado glomerular estimado;

ml/min/1,73m² la importancia de contactar con su médico de familia cuando presenten complicaciones agudas (diarrea, hipotensión, vómitos, etc.) ya que puede producirse deterioro funcional en la función renal y pueden presentarse complicaciones derivadas del acumulo de metformina en insuficiencia renal.

• Inhibidores de SGLT2

El tratamiento con iSGLT2 se acompaña de importantes beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con DM-2 y diferentes rangos de función renal y albuminuria, demostrados en los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE y CREDENCE^{36,37,100,101}. Los beneficios fueron desproporcionados en relación con la reducción en la HbA1c y no parecen depender de la reducción de glucosa.

Con base en ello, el KDIGO Work Group⁹⁶ consideró que para la mayoría de los pacientes con DM-2, ERC y FG ≥ 30 mL/min/1,73 m² elegiría el tratamiento con un iSGLT2, independientemente de la etapa de ERC o el nivel de control glucémico. La elección de un iSGLT2 debería priorizar a los fármacos con beneficios renales o cardiovasculares documentados, teniendo en cuenta el FG, ya que el grado de función renal influye en la eficacia antihiper glucémica, pero no en el beneficio cardiovascular y renal.

Si el paciente no requiere reducción adicional de glucemia puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (por ejemplo, aquellos tratados con insulina o sulfonilureas y que actualmente se encuentran en objetivos glucémicos), por lo que puede ser necesario suspender o reducir la dosis de un antihiper glucémico distinto de metformina para facilitar la adición de un iSGLT2.

Deberá considerarse la posibilidad de efectos secundarios y ajustar tratamientos concomitantes (antecedente de infecciones genitales candidiásicas recidivantes o si hay episodios de depleción o exceso de dosis de diuréticos o especialmente en pacientes con situaciones o factores de riesgo para presentar cetoacidosis diabética)¹⁰².

Como se ha mencionado, la caída reversible del FG con el comienzo del iSGLT2 no es *per se* una indicación para suspender el tratamiento ya que está asociada al efecto hemodinámico reduciendo la hipertensión intraglomerular⁶⁶.

Una vez que se inicia un iSGLT2, es razonable continuar con él incluso si el FG cae por debajo de 30 mL/min/1,73 m², a menos que los cambios reversibles en el FG sean síntomas urémicos precipitantes u otras complicaciones de la ERC.

Las fichas técnicas de los iSGLT2 están actualizándose a las evidencias de los estudios que han mostrado beneficio hasta el inicio de diálisis en pacientes con enfermedad renal diabética. Por ello es preciso revisar los muy probables cambios en las fichas técnicas en breve ya sea por inicio y mantenimiento de los iSGLT2 en pacientes con FGe reducidos, como su uso en ERC no diabética o en insuficiencia cardiaca con FGe reducido¹⁰⁰. Las actuales recomendaciones de inicio de tratamiento según FGe y mantenimiento de los iSGLT2 se muestran en la [tabla 12](#).

Los iSGLT2 no se han estudiado suficientemente en receptores de trasplante renal, que pueden beneficiarse iSGLT2, pero el estado de inmunosupresión podría favorecer un mayor riesgo de infecciones, especialmente durante el primer año postrasplante. Por lo tanto, la recomendación de usar iSGLT2i no es extensible a receptores de trasplante renal en el momento actual hasta que se disponga de mas experiencia.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los AR GLP-1 han demostrado beneficio cardiovascular y reducción en la proteinuria. Se recomienda su utilización en pacientes con DM-2 y ERC que no han alcanzado los objetivos glucémicos individualizados a pesar del uso de metformina e iSGLT2, o en aquellos en los que no se pueden usar esos medicamentos. Se recomiendan aquellos que hayan conseguido beneficio cardiovascular y renal (liraglutida, semaglutida y dulaglutida). Albiglutida no está disponible en España. Estos tres fármacos pueden utilizarse hasta un FG de 15 mL/min/1,73 m², si bien la experiencia en pacientes con ERC G4 (FG entre 15 y 30 mL/min/1,73 m²) es limitada.

Tabla 13 – Dosificación de los iDPP4 según grado de función renal. Se muestran las dosis diarias

i-DPP4 (dosis diaria)	Dosis de i-DPP4 según tramos de filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m ²)				
	> 60	45-59	30-44	15-29	< 15
Sitagliptina (ajustar dosis)	100 mg/d	50 mg/d	50 mg/d	25 mg/d	25 mg/d
Alogliptina (ajustar dosis)	25 mg/d	12,5 mg/d	12,5 mg/d	6,25 mg/d	6,25 mg/d
Vildagliptina (ajustar dosis)	100 mg/d	50 mg/d	50 mg/d	50 mg/d	50 mg/d
Saxagliptina (ajustar dosis)	5 mg/d	5 mg/d	2,5 mg/d	2,5 mg/d	No
Linagliptina	5 mg/d	5 mg/d	5 mg/d	5 mg/d	5 mg/d

Además de los beneficios cardiovasculares y renales, consiguen importantes reducciones en la HbA1c con bajo riesgo de hipoglucemia y con beneficios adicionales como la reducción de peso y de PA¹⁰³. El riesgo de hipoglucemia es generalmente bajo con AR GLP-1 cuando se usan solos, pero el riesgo aumenta cuando se usan concomitantemente con otros anti-diabéticos, por ello, cuando se administra un AR GLP-1 se debe reducir la dosis de sulfonilureas o de insulina ya que se aumenta el riesgo de hipoglucemia. Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales de estos fármacos, debe comenzarse con una dosis baja de AR GLP-1, y titular lentamente, probablemente de forma mas lenta que la indicada en ficha técnica.

Los AR GLP-1 no deben usarse en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4). En nuestro país, los AR GLP-1 están financiados para el tratamiento de la DM-2 exclusivamente para pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² ¹⁰⁴.

• Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Son fármacos seguros en términos de escaso riesgo de hipoglucemia y muy bien tolerados. Sin embargo, a diferencia de los AR GLP-1, no han demostrado ofrecer protección cardiovascular ni renal en los estudios realizados. Pueden usarse en monoterapia y en asociación con cualquier otro fármaco, excepto AR GLP-1, ya que habrá que suspenderlo iDPP4 cuando se administre un AR GLP-1.

Los ajustes según función renal de los distintos iDPP4 se muestran en la [tabla 13](#).

• Secretagogos

Las sulfonilureas (SU) no son el fármaco de primera elección en la insuficiencia renal. Glibenclamida y glicemiprida son metabolizadas en el hígado a metabolitos más débiles, pero de eliminación urinaria, por lo que su uso incluso en dosis bajas no es ya aconsejable en pacientes con ERC. La glipizida es metabolizada a metabolitos inactivos, en consecuencia, sería la única SU que se puede administrar en la ERC, pero su uso no está permitido con FG más bajos (< 30 mL/min/1,73 m²). La repaglinida tiene un metabolismo hepático con menos de un 10% de eliminación renal. A pesar de ello, cuando se instaure su tratamiento se debe iniciar con una dosis baja 0,5 mg.

• Inhibidores de α-glucosidasas

Tanto la acarbosa como el miglitol, como sus metabolitos, se acumulan en la insuficiencia renal, a lo que se añade la escasa experiencia en estudios en pacientes con ERC, su escasa potencia hipoglucemiante y sus efectos secundarios gastrointestinales por lo que su uso no está recomendado¹⁰⁵.

• Glitazonas

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, excretándose menos del 2% por la orina. En consecuencia, no hay acumulación de metabolitos activos en la insuficiencia renal. Sin embargo, dado que su uso aumenta el riesgo de edema, insuficiencia cardíaca y osteoporosis, su uso está limitado en estos pacientes y contraindicado en aquellos en diálisis.

• Insulina

Las necesidades de insulina son muy variables, por lo que la individualización del tratamiento es esencial. Como normas iniciales que deben adaptarse a cada paciente mediante la monitorización de glucosa, podemos señalar:

- FG > 50 mL/min/1,73 m²: no se precisa ajuste de dosis.
- FG 50-10 mL/min/1,73 m²: precisará una reducción del 25% de la dosis previa de insulina.
- FG < 10 mL/min/1,73 m²: precisará una reducción del 50% de la dosis previa de insulina.

El régimen de insulina se adaptará al objetivo de control y puede ser una terapia convencional o un tratamiento intensivo, si bien conviene recordar que la pauta bolo-basal es la que presenta una tasa de hipoglucemias más baja.

Un fenómeno interesante es el llamado «burn-out diabetes» (agotamiento de la diabetes), bien descrita entre algunos pacientes (~ 15-30%) con ERC avanzada (FG < 20 mL/min/1,73 m²) y DM-2. Estos pacientes habían sido tratados previamente con insulina u otros agentes anti-hiperglucémicos, y a medida que la ERC avanza a ERC terminal necesitan menos o ningún medicamento para el control glucémico¹⁰⁶. Se han implicado varios factores, incluyendo: una vida media prolongada de insulina endógena y exógena, disminución de la resistencia a la insulina resultante de la eliminación de toxinas urémicas

por diálisis, disminución de la gluconeogénesis y mal estado nutricional¹⁰⁷.

Detección y manejo de la dislipemia en la ERC

La dislipemia incrementa el riesgo cardiovascular y es un objetivo a controlar en el paciente con ERC pues es considerado de alto (FG 30-59 mL/min/1,73 m²) o muy alto riesgo cardiovascular (FG < 30 mL/min/1,73 m²). Los objetivos de LDL-c sugeridos son reducción del LDL-c basal $\geq$ 50% respecto a la cifra basal y 70 mg/dL en ERC G3 y 55 mg/dL en ERC G4 y G5 no en diálisis¹⁰⁸.

Existen evidencias de beneficio del tratamiento de la dislipemia en ERC en estadios anteriores a la diálisis (G5D)¹⁰⁹, pero los beneficios en los pacientes en diálisis no están tan claros¹⁰⁹.

El tratamiento se basará en las medidas dietéticas y la administración de estatinas solas o asociadas a ezetimiba¹¹⁰. La ezetimiba no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal. Las estatinas de elección serían aquellas que presentan eliminación hepática (fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). En el caso de pacientes trasplantados renales debe tenerse en cuenta determinadas interacciones¹¹¹, particularmente de ciclosporina con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, ya que puede aumentar sus niveles y aumentar el riesgo de miopatía. Fluvastatina, pravastatina, pitavastatina, y rosuvastatina tienen menos probabilidad de interaccionar. Aunque tacrolimus se metaboliza también por el CYP3A4 parece que tiene menos riesgo de interaccionar con estatinas. En estos pacientes las estatinas deberán iniciarse a bajas dosis, titularse con cautela y vigilar las interacciones¹¹².

Siendo el control de las cifras de colesterol el objetivo primario, las guías KDIGO¹¹³ recomiendan la utilización de fibratos con cifras de triglicéridos > 1.000 mg/dL para evitar pancreatitis. Con cifras > 500 mg/dL se aconseja cambios en el estilo de vida. En caso de asociación con estatinas se prefiere fenofibrato a gemfibrozilo por el menor riesgo de miopatía y rabdomiolisis realizando ajuste a función renal (de 67-100 mg/24 h si el FG entre 30-60 mL/min/1,73 m²). Sin embargo, es esperable una disminución del FG de significado aún incierto, relacionada probablemente con la inhibición de la secreción tubular de la creatinina, incremento en la producción de creatinina por los fibratos o con un incremento en las prostaglandinas vasodilatadoras, dando como consecuencia una falsa disminución del FG, aunque sus consecuencias no están claramente establecidas¹¹⁴.

No hay evidencias en la población general sobre la utilización de ácidos grasos Omega 3 para el tratamiento de la dislipemia¹¹⁵ y tampoco estudios en ERC que apoyen su uso.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) pueden ser una alternativa en pacientes con ERC que no hayan respondido a otros tratamientos y hayan presentado acontecimientos cardiovasculares previos. Evolocumab y alirocumab han demostrado su capacidad para reducir las cifras de colesterol LDL, así como la reducción de eventos cardiovasculares mayores en prevención secundaria en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular en los estudios FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES^{116,117}. Concretamente, se ha publicado un estudio de eficacia y seguridad en pacientes con ERC incluidos en el estudio FOURIER. Sus resultados muestran que dichos pacientes presentan una

reducción de eventos cardiovasculares mayores similar a los que tienen función renal normal, y no muestran una mayor tasa de eventos adversos ni cambios en la función renal, salvo los pacientes que desarrollan rabdomiolisis¹¹⁸. Ninguno de estos estudios se ha diseñado de forma específica para pacientes con ERC. Además, se excluyeron pacientes con FG por debajo de 20 mL/min/1,73 m² y pacientes trasplantados. No obstante, la Sociedad Española de Aterosclerosis recomienda en los pacientes con ERC grado 3b o superior el tratamiento con iPCSK9 en prevención primaria si no alcanzan un colesterol LDL < 130 mg/dL con estatinas¹¹⁹. La indicación de estos fármacos en nuestro país está sujeta al informe de posicionamiento terapéutico^{120,121}.

Otras estrategias en nefroprotección

Hasta ahora el bloqueo del SRAA había sido la única evidencia en el tratamiento y prevención de la ERC, tanto en diabéticos como en pacientes no diabéticos^{7,68,89,122,123}. En la DM-2 el tratamiento con iSGLT2 tiene hasta el momento las mayores evidencias en nefroprotección^{36,37,100,101,124} y existen también evidencia de reducción en la albuminuria con AR GLP-1¹²⁵⁻¹²⁷.

Recientemente finerenona, un antagonista del receptor mineral corticoide mas específico y selectivo sin efectos hormonales y con menos tendencia a la hiperpotasemia que espironolactona y eplerenona, ha demostrado beneficio nefroprotector cuando se comparó con placebo en pacientes DM-2 tratados con iSRAA. Finerenona no está comercializada por el momento¹²⁸.

Dapagliflozina cuenta con indicación para el manejo de la enfermedad renal crónica no solo en pacientes con DM-2, sino también en pacientes con ERC no diabética (otras etiologías como la nefroangioesclerosis y la nefropatía por IgA entre otras)^{124,129}. En el estudio DAPA-CKD, dapagliflozina ha demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad renal, así como mejorar la supervivencia en pacientes con y sin DM2. Su inicio está recomendado hasta un FGe de 25 mL/min/1,73m², pudiéndose mantener hasta el comienzo de la terapia renal sustitutiva. En el caso de insuficiencia cardíaca, con o sin DM-2, se puede administrar hasta FGe de 20 mL/min/1,73m².

De la misma forma, recientemente se ha aprobado el uso de empagliflozina en pacientes con DM-2 hasta un FGe de 30 mL/min/1,73m². En el caso de insuficiencia cardíaca, con o sin DM2, se puede administrar hasta FGe de 20 mL/min/1,73m².

En base al estudio CREDENCE¹⁰⁰, canagliflozina puede iniciarse en pacientes con DM-2 hasta un FGe de 45 mL/min/1,73m² o en caso de FGe entre 30-45 mL/min/1,73m² si la albuminuria es > 300 mg/g. En ambos casos puede mantenerse el tratamiento hasta el inicio de diálisis o trasplante renal (tabla 12). De esta manera se pueden utilizar los iSGLT2 hasta filtrados reducidos, cada uno con sus características específicas de sus fichas técnicas. Probablemente la aparición de nuevos estudios dé lugar a ampliación del espectro de indicaciones de estos fármacos e incluso en mayores rangos de FGe.

Manejo de la obesidad en la ERC

La obesidad es un factor de progresión renal y debe considerarse como un objetivo a tratar para reducir el riesgo

Tabla 14 – Fármacos hipouricemiantes comercializados en España. Dosis recomendadas en pacientes con ERC

Fármacos hipouricemiantes	Clase	Dosis	Recomendaciones en pacientes con ERC (G3-5)	Recomendaciones G5-Diálisis
Alopurinol	Inhibidor XO	Inicio 50-100 mg/d Máxima: 800 mg/d	FG $\geq$ 30 mL/min empezar 50-100 mg/d FG < 30 mL/min/1,73 m ² Empezar 50 mg/d ^a	HD: inicio 100 mg posdiálisis DP: inicio 50 mg/d
Febuxostat ^b	Inhibidor XO	Inicio: 40 mg/d Máxima: 120 mg/d	Datos insuficientes en pacientes con FG < 30 mL/min ^c	Datos insuficientes
Benzbromarona	Uricosúrico	Inicio 25-50 mg/d Máxima: 200 mg/d	Contraindicado si FG < 20 mL/min	Contraindicado
Lesinurad	Uricosúrico	Inicio 200 mg/d junto iXO Máxima: 200 mg/d	Contraindicado si FG < 45 mL/min	Contraindicado

HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal.

^a Alopurinol se puede aumentar dosis cada 2-5 semanas hasta alcanzar el objetivo de concentración de urato sérico.^b Febuxostat no se debe utilizar en pacientes con alto riesgo cardiovascular.^c No indicado en ficha técnica en FG < 30 mL/min.

cardiovascular y el riesgo de progresión renal¹³⁰. De forma paradójica, se ha comprobado una relación inversa entre obesidad y mortalidad de pacientes en diálisis y parece que un IMC elevado protege a corto plazo, pero este beneficio no se mantiene en el tiempo¹³¹.

No hay evidencias sólidas sobre tratamientos para la obesidad en la ERC. En la actualidad se dispone de liraglutide, un AR GLP1 y según ficha técnica está indicado en el tratamiento de la obesidad en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física. Su mecanismo de acción incluye el retardo de vaciado gástrico y una acción central de disminución del apetito, aumentando la sensación de saciedad. Los AR GLP-1 comercializados en nuestro país que han demostrado beneficios renales (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) se pueden administrar hasta un FG de 15 mL/min/1,73 m²¹³². Aunque su farmacocinética indica que no incrementa el área bajo la curva, ni siquiera en pacientes en diálisis, no existen estudios para avalar su uso en ERC G5. Se necesitan estudios que puedan demostrar su seguridad y eficacia en ERC G5, ya que la no indicación en ficha técnica está relacionada con falta de estudios.

Detección y manejo de la hiperuricemia en la ERC

La hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico a nivel de las articulaciones, gota tofácea debida a la precipitación de los cristales en piel y tejido celular subcutáneo, la nefrolitiasis úrica, la nefropatía aguda por ácido úrico y la nefropatía crónica por ácido úrico.

En la actualidad no existen suficientes evidencias para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Las decisiones de iniciar tratamiento se basarán en el riesgo de cada paciente de desarrollar depósitos de cristales, gota o nefropatía úrica, así como en los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

La decisión con respecto a la institución de terapias basadas en el estilo de vida o farmacológicas para la hiperuricemia asintomática deben individualizarse según las estimaciones del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hiperuricemia y los posibles beneficios y riesgos de la intervención.

Los fármacos hipouricemiantes incluyen: a) inhibidores de la xantina-oxidasa (XO) que bloquean el metabolismo de las purinas, b) uricosúricos que actúan sobre la principal causa de hiperuricemia, que es la hipoxexcreción y 3) tratamiento con uricasa, que oxida el urato a través de una reacción enzimática a alantoína. Se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos hipouricemiantes tras el primer ataque de gota en pacientes con ERC $\geq$ G2. El objetivo es mantener los niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dL (5 mg/dL en caso de gota tofácea).

En la [tabla 14](#) se enumeran los diferentes fármacos hipouricemiantes comercializados en España, su mecanismo de acción y dosis en los diferentes estadios de ERC.

Independientemente del fármaco hipouricemiante utilizado, existen unas normas comunes en la utilización de todos ellos: a) iniciar siempre el tratamiento con profilaxis, b) empezar con la dosis más baja, con monitorización de los niveles hasta alcanzar el objetivo, c) el fármaco no debe ser retirado ni modificado en su dosis durante un ataque de gota, y 4) en tratamientos nuevos, el fármaco debe ser introducido tras la resolución del ataque agudo de gota. Las guías recomiendan tratamiento profiláctico cuando se inician hipouricemiantes durante tres meses o seis meses en casos de gota tofácea. La colchicina está contraindicada en pacientes con FG menor de 30 mL/min/1,73 m² y en pacientes con ERC estadio 3 se deberá dar un comprimido de 0,5 mg al día.

En la [tabla 15](#) se muestran los fármacos que se pueden utilizar durante un ataque agudo de gota y su ajuste en pacientes con ERC¹³³.

Detección y manejo de la anemia en la ERC

La anemia asociada a la ERC generalmente es normocítica y normocrómica y no suele asociarse a déficit férrico (ferritina > 100 ng/mL e IST > 20%). En caso contrario, es conveniente hacer diagnóstico diferencial con otras causas de anemia. No obstante, la anemia de causa renal es un diagnóstico de exclusión.

Ante la presencia de anemia en un paciente con ERC se deberá realizar estudio para descartar otras causas de anemia,

Tabla 15 – Fármacos indicados en el tratamiento del ataque agudo de gota y ajuste de dosis en la ERC

	Función renal normal	ERC (G3-G5)	Diálisis
Colchicina	1-2 mg/d. Dosis máxima de 2 mg/d. No superar 6 mg en 4 d. Periodo de lavado de tres días, antes de repetir pauta	Estadio G3 disminuir dosis a la mitad y aumentar intervalos FG < 30 contraindicado	Contraindicado
AINES	Cualquiera a su dosis habitual	En estadio G3 con precaución y disminuyendo dosis Estadio G4 contraindicado	Cualquiera a su dosis habitual
Corticoides (en pacientes con contraindicación de colchicina y/o AINES)	0,5 mg/kg/d, reduciendo 5 mg cada 2 días	Igual que función renal normal	Igual que función renal normal
Análogo de ACTH (tetracosáctida depot)	25-40 mg i.m. o s.c. en pacientes que no responden a otros ttos.	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores de IL-1 (gota refractaria)	Anakinra dosis 100 mg s.c./d* Canakinumab 150 mg s.c., monodosis	Estadio G4: Anakinra 100 mg/48 h Canakinumab: no necesita ajuste	Anakinra 100 mg/48 h Canakinumab: no ajuste de dosis

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; ACTH: corticotropina; IL-1: interleuquina 1; i.m.: intramuscular; s.c.: subcutáneo.

* No indicación en ficha técnica del fármaco, aunque hay estudios que lo avalan.

que incluirá: hemograma, porcentaje y recuento de reticulocitos, ISAT, ferritina, B12 y ácido fólico⁶³.

Las indicaciones para la derivación de un paciente con ERC y anemia serán⁶³:

- Indicación de feroterapia intravenosa (fallo/intolerancia de la feroterapia oral).
- Indicación de tratamiento con AEE-EPO.
- En el paciente tratado con AEE-EPO y Hb $\geq$ 13 g/dL o Hb $\leq$ 9 g/dL confirmados (para ajuste de dosis).

En el documento de consenso para la detección y manejo de la anemia renal de la S.E.N. y las tres sociedades de AP se especifican de manera más detallada estos aspectos⁶³.

Detección y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC

Las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo en la ERC se asocian con diversas complicaciones que van más allá de la simple afectación ósea (anteriormente llamada osteodistrofia renal) e implica a otros sistemas, especialmente al cardiovascular (por ejemplo, calcificaciones vasculares y valvulares, rigidez arterial, hipertrofia ventricular izquierda, etc.), asociándose claramente a un aumento de morbilidad cardiovascular y global.

La manifestación clínica más conocida es el incremento de la hormona paratiroidea (PTH) [(hiperparatiroidismo secundario (HPS)] producida, entre otros factores, por una tendencia multifactorial a la hipocalcemia, un déficit de vitamina D activa (calcitriol) o la retención de fosfato (con o sin hiperfosfatemia). De hecho, es frecuente el hallazgo de niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo a expensas de una elevación significativa de PTH por lo que siempre deberían valorarse en su conjunto^{134,135}. Es poco frecuente la aparición de hipercalcemia y/o hipofosfatemia con PTH elevada debiendo pensar en esos casos en hiperparatiroidismo

primario (hiperplasia o adenoma de paratiroides) incluso en pacientes con ERC. El manejo del hiperparatiroidismo secundario a ERC se realiza desde Nefrología.

Los objetivos de la detección y del tratamiento son:

- Evitar la hiperfosfatemia
- Evitar el déficit de vitamina D (calcidiol o 25-OH-vitamina D)
- Evitar el incremento persistente y progresivo del HPS

La hiperfosfatemia se debe tratar inicialmente con una dieta adecuada y equilibrada (con especial precaución a disminuir el aporte de fósforo inorgánico contenido, por ejemplo, en los aditivos de las comidas preparadas) y/o con el uso de captores de fosfato^{134,135}. Se deberá corregir la concentración sérica de vitamina D hasta al menos de 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) mediante suplementos que contribuirán a las acciones hormonales pleiotrópicas de la vitamina D y controlar casos leves de HPS.

Especialmente en los estadios G4 y G5 se aconseja incluso mantener la PTH en valores ligeramente superiores a la normalidad, de modo que los niveles de PTH intacta considerados clásicamente como adecuados en un paciente con ERC G5 se sitúan entre 150-300 pg/mL (dos a cinco veces el límite superior de la normalidad para el ensayo usado). Un pequeño grado de HPS estable no es preocupante y representa un fenómeno adaptativo (i.e. la PTH es una hormona fosfatúrica), pero el HPS progresivo, con valores de PTH dos o tres veces superiores al valor de referencia a pesar de niveles adecuados de calcidiol, podrían requerir una consulta al menos inicial al especialista de Nefrología y/o el inicio de formas activas o análogos de la vitamina D (calcitriol, paricalcitol, alfalcidol). Niveles persistentemente elevados de fosfato serían igualmente tributarios de consejo dietético y/o consulta nefrológica.

El tratamiento se basa en:

- Consejos dietéticos para evitar la hiperfosfatemia.
- Captadores o quelantes del fosfato: carbonato cálcico, acetato

Tabla 16 – Tratamiento de la hiperpotasemia crónica leve-moderada

Tratamiento de la hiperpotasemia crónica leve-moderada

Medidas dietéticas para evitar aumento exógeno de potasio	Evitar alimentos con alto contenido en potasio (> 250 mg por cada 100 g) Dieta baja en potasio (≤ 3 g/d) Evitar sales con potasio Evitar suplementos con potasio
Evitar salida intracelular de potasio	Corregir acidosis Controlar la glucemia Ajustar betabloqueantes Corregir niveles de digoxina
Descartar patología urológica	Obstrucción del tracto urinario Infección urinaria
Valorar ajuste de fármacos que pueden provocar hiperpotasemia	Antagonistas de receptores de mineralocorticoides Amiloride/triamterene Antiinflamatorios no esteroideos Anticalcineurínicos: tacrolimus, ciclosporina Inhibidores del SRAA Cotrimoxazol/pentamidina Heparina
Utilizar fármacos que aumentan la eliminación renal de potasio	Diuréticos de asa: furosemida, torasemida
Utilizar fármacos que disminuyen la absorción intestinal de potasio	Resinas de intercambio iónico Patiromer Ciclosilicato de zirconio y sodio

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

cálcico o su asociación con magnesio, sevelámer (clorhidrato o carbonato), carbonato de lantano o el oxihidróxido sucoférico.

- Vitamina D «nativa» (colecalfiferol o calcifediol).
- En caso de persistencia y especialmente de progresión del HPS (se valoran tendencias), calcitriol o análogos de la vitamina D¹³⁶. En pacientes en diálisis se pueden utilizar los calcimiméticos.

Recientemente ha adquirido relevancia la osteoporosis como un problema añadido en los pacientes con ERC. Puede ser senil, postmenopáusica o asociada al tratamiento con esteroides, entre otras causas. Además, ahora se sabe que la frecuencia de fracturas y su morbilidad es mayor en los pacientes con ERC¹³⁷ y que la densitometría (DEXA) tiene valor predictivo de fracturas también en estos pacientes. La densitometría estaría indicada si los resultados impactaran en la toma de decisiones terapéuticas. No existen evidencias claras en el tratamiento para la osteoporosis en la ERC y sólo existen experiencias retrospectivas de que estos fármacos son efectivos en pacientes con ERC^{138,139}. Sin embargo, las guías actuales aconsejan adoptar una actitud proactiva al respecto^{134,140}.

Detección y manejo de la hiperpotasemia en la ERC

La hiperpotasemia se define cuando la concentración de potasio sérico se eleva por encima del límite superior de la normalidad (5 mEq/L). Se considera ligera si las concentraciones de potasio son de 5 a 5,5 mEq/L, moderada entre 5,5 y 6 mEq/L y grave si es superior a 6 mEq/L. La hiperpotasemia está generalmente asociada a la disminución del FG (dificultad para excretar potasio), a la utilización de iSRAA y/o ARM o a una

alteración en la redistribución del potasio (intra-extracelular). Una excepción importante son los pacientes con *hipoaldosteronismo hiporreninémico* (acidosis tubular renal tipo IV) en los que puede aparecer hiperpotasemia con grados menores de disminución del FG. Estos se caracterizan por hipoaldosteronismo e hiperpotasemia y aparece en diversas enfermedades renales como la nefropatía diabética, nefropatías intersticiales y la uropatía obstructiva, así como con el uso de AINEs, entre otras causas.

Las resinas de intercambio catiónico eliminan potasio intercambiándolo por otro catión en el tubo digestivo. Su principal inconveniente es su efectividad limitada y el retraso en el inicio de su acción, de varias horas, además de su intolerancia por síntomas gastrointestinales. Recientemente, se han desarrollado dos nuevos quelantes del potasio (el patiromer y el ciclosilicato de zirconio y sodio), que ofrecen una mejor tolerancia y eficacia. El uso de estos nuevos fármacos puede permitir el mantenimiento del beneficio cardio-renal con iSRAA con mucha mejor tolerancia que el poliestireno sulfonato cálcico clásico.

Las medidas para el tratamiento de la hiperpotasemia moderada-leve asintomática se muestran en la [tabla 16](#). En la siguiente publicación se pueden conocer más detalles sobre el tratamiento de la hiperpotasemia crónica¹⁴¹.

Detección y manejo de la acidosis en la ERC

La acidosis metabólica en la ERC suele ser una acidosis crónica normoclorémica o con hiato aniónico aumentado que frecuentemente aparece con FG < 20 mL/min/1,73 m² debido a un incremento de la carga de ácidos por la incapacidad renal de eliminarlos. Es importante tratarla para evitar la

desmineralización ósea a largo plazo, así como la progresión de la propia ERC, entre otros efectos deletéreos¹⁴².

Para su tratamiento, podemos utilizar bicarbonato sódico oral cuando su valor en sangre es inferior a 22 mmol/L⁷. Además disponemos de otras medidas como son la dietas ricas en proteínas de origen vegetal productoras de bases como frutas y verduras¹⁴³ y otros fármacos de reciente comercialización como el everimer, polímero no absorbible que se une selectivamente al ácido clorhídrico, eliminándolo de la luz intestinal a través de las heces¹⁴⁴. Obviamente debe evitarse la sobrecarga de sodio inducida por el bicarbonato clásico, así como la sobre Corrección y alcalosis metabólica.

Manejo de la hepatitis por VHC en la ERC

La infección por VHC se asocia con un 23% de mayor riesgo de desarrollo y progresión de ERC, aunque los mecanismos ocultos de esta asociación estén actualmente en investigación¹⁴⁵.

Todos los pacientes con ERC con/sin TRS incluso candidatos a trasplante renal, con hepatitis crónica por VHC son candidatos a la terapia antiviral, según las distintas guías y sociedades científicas, incluido el Plan Estratégico de Abordaje de la hepatitis C una excepción los pacientes con contraindicaciones específicas o con esperanza de vida limitada por otras enfermedades intercurrentes. No existen recomendaciones en el manejo de la hepatitis aguda C^{146,147}.

Los tratamientos basados en interferón y ribavirina han sido mal tolerados al eliminarse por el riñón y tener importantes efectos secundarios, con baja tasa de respuesta viral sostenida.

Los antivirales de acción directa, consiguen una respuesta viral sostenida mayor del 90-95%, presentando un excelente perfil de seguridad y tolerancia¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Los efectos adversos son muy poco frecuentes, siendo muy habituales las interacciones con fármacos de uso habitual, a tener en cuenta especialmente en el trasplantado renal¹⁵¹.

Entre los regímenes actuales con mayor eficacia y seguridad en ERC avanzada o en diálisis, libres de interferón, se incluyen: elbasvir/grazoprevir (genotipos 1 y 4), ombitasvir/dasabuvir/paritaprevir/ritonavir (genotipo 1), ledipasvir/sofosbuvir (genotipos 1, 4, 5 y 6), glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir-velpatasvir (todos los genotipos)¹⁵²⁻¹⁵⁴. En algunos casos se hace necesaria la administración de ribavirina.

Alcanzar la respuesta viral sostenida o el nivel de ARN vírico indetectable después del tratamiento de 12 semanas, supone la curación en el 99% de los pacientes durante su seguimiento a largo plazo. No obstante, se precisa una segunda determinación de ARN vírico durante el primer año tras finalizar la terapia¹⁴⁶.

Manejo de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en la ERC

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) está significativamente aumentada en sujetos con ERC y HD, siendo el ictus cardioembólico una de sus complicaciones más frecuentes¹⁵⁵. Los pacientes con FA y ERC tienen un riesgo aumentado de complicaciones trombóticas, debido a la frecuente coexistencia de otros factores tales como edad avanzada, DM,

comorbilidades vasculares o el propio TSR. Sin embargo, también son muy frecuentes los eventos hemorrágicos, como consecuencia de la alteración en la síntesis, activación y función plaquetaria del paciente renal¹⁵⁶.

Existen diferentes ACOD aprobados para la prevención del ictus en pacientes con FA. Actúan a través de la inhibición del factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), o de la trombina (dabigatran).

Un aspecto importante a considerar es que las recomendaciones de los estudios pivotaes con ACOD se han realizado con base en la utilización de la fórmula de C&G y no CKD-EPI. Aunque las sociedades científicas recomienden ésta última ecuación, por el momento la prescripción se debe basar en C&G, ya que es en lo que se basó la dosificación en los estudios pivotaes. Las sociedades científicas deberán pronunciarse a este respecto.

En los ensayos clínicos pivotaes, los ACOD, cumplen criterios de no inferioridad respecto a warfarina en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) calculado mediante la ecuación de C&G de 30-50 mL/min (20-50 mL/min en el caso de apixaban). Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar un ACOD sobre los demás, puesto que no se han realizado ensayos en los que se comparen directamente unos fármacos con otros.

Aunque la eficacia (prevención de ictus y embolia sistémica) puede ser simplemente no inferior a warfarina, el perfil de seguridad global de los ACOD es superior a los antagonistas de la vitamina K (AVK). En todos los ensayos pivotaes, los ACOD se han asociado con reducciones significativas (en torno a un 50%) del riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina.

Tratamiento anticoagulante en pacientes con ERC según ClCr:

- ClCr >50 mL/min: La decisión de anticoagular a estos pacientes con FA no valvular se debe basar en los ensayos clínicos, y en estos casos los ACOD son superiores a los AVK (dicumarínicos, en nuestro país).
- ClCr entre 15-30 mL/min: En estos pacientes se valorará la anticoagulación considerando el riesgo/beneficio del tratamiento.
- ClCr < 15 mL/min: No existen suficientes evidencias en ensayos clínicos para apoyar la anticoagulación en estos pacientes. Algunos ensayos han mostrado beneficio de ACOD en estos pacientes. Se deberá considerar el tratamiento anticoagulante o no, así como la dosis y el tipo de tratamiento farmacológico o cierre de la orejuela auricular izquierda mediante procedimiento endovascular, de forma individualizada. En este grupo de pacientes y en aquellos en diálisis se deberá considerar la utilización de ACOD frente a AVK cuando haya calcifilaxis, riesgo de calcificación vascular relevante o antecedentes de nefropatía por warfarina, siempre realizando un ajuste de dosis adecuado^{156,157}. Varios ensayos clínicos están en marcha con ACOD en esta población que nos darán una respuesta a estas necesidades de tratamiento en una población de muy alto riesgo.

En la [tabla 17](#) se muestran las recomendaciones actuales para la administración de ACOD en ERC¹⁵⁸.

Tabla 17 – Características de los distintos ACOD (dosificación en ERC, metabolización y eliminación por diálisis). Modificado de las referencias¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
ClCr (ml/ min)	>95	150 mg / 12 h	20 mg/día	5 mg/12 h o 2,5 mg/12 h*	60 mg/día**
	50-94				60 mg/día***
	30-49	110 mg o 150 mg/12 (en alto riesgo de sangrado)	15 mg/día		
	15-29	No usar			30 mg/día***
	diálisis	No usar	No usar	No usar	No usar
Eliminación hepática/renal		20 % / 80 %	65 % / 35 %	73 % / 27 %	50 % / 50 %
Eliminación por diálisis		50-60% (en parte dializable)	No se elimina por diálisis	4 %	< 3%

*Apixaban. reducción a 2,5 mg/12 h si se presenta dos de los siguientes criterios: edad $\geq$ 80 años, peso $\leq$ 60 kg o creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl.
 **Edoxaban. 60 mg/día $\rightarrow$ reducir a 30 mg/día; o 30 mg/día $\rightarrow$ reducir a 15 mg/día si se presenta uno de los siguientes criterios: ClCr 30-50 ml/min, peso $\leq$ 60 kg o uso concomitante de verapamil, quinidina o dronedarona

Funciones del médico de familia en el manejo de la enfermedad renal crónica

- Control de los factores de riesgo cardiovascular y vigilancia de los factores de progresión de la ERC, especialmente PA, peso corporal y glucemia.
- Vigilancia de la nefrotoxicidad para evitar la iatrogenia en cualquier proceso, prestando especial atención a:
 - Evitar siempre que sea posible el uso de AINE.
 - Evitar la hiperpotasemia asociada al uso de fármacos.
 - Evitar/ajustar el uso de antidiabéticos orales según el FG.
 - Evitar en lo posible el uso de contrastes yodados, ajustando cualquier fármaco al FG del paciente.
 - Ante un deterioro en la función renal descartar siempre causas funcionales (exceso de control de la presión arterial, AINEs, depleción) antes de remitir a Nefrología.
- Participación en el cumplimiento terapéutico y derivación a Nefrología en caso de empeoramiento agudo inexplicable de la función renal o aparición de complicaciones.
- Seguimiento de los pacientes ancianos, con FG estable, que, por motivos de edad, calidad de vida u otros, no sean tributarios de TSR y no reciban agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y/o medicación compleja para el HPS de la ERC.
- En caso de pacientes en diálisis, conocer las diferentes opciones y su implementación (lugar de realización, periodicidad, necesidades estructurales y posibles complicaciones) sobre todo de las técnicas que el paciente realiza en su domicilio. Mención especial, debida al protagonismo que cobra el médico de familia, en el manejo del paciente en diálisis que por motivos habituales de deterioro clínico y tras una decisión consensuada, se decide la retirada del tratamiento con diálisis para poder prestar esos cuidados de los últimos días en su domicilio.
- En caso de pacientes trasplantados renales, además de conocer los tipos que existen y sus peculiaridades, cobra

especial interés el tratamiento inmunosupresor por las complicaciones, efectos secundarios y evitar las interacciones farmacológicas que se puedan producir.

- Cuando un paciente opta por el manejo conservador de su ERC, seguiremos tratando activamente las complicaciones que puedan acontecer a lo largo de su evolución (anemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica) hasta llegar a la fase de uremia terminal, trabajando de forma coordinada: Nefrología, AP, Atención Domiciliaria y cuidados paliativos si se precisan.
- Asegurar y participar proactivamente en la vacunación de los pacientes con ERC¹⁵⁹:
 - Recomendación general: tétanos (completar cinco dosis, dosis puesta, dosis que cuenta), triple vírica (pauta con dos dosis, si no vacunado con anterioridad) y virus varicela-zoster si es susceptible (dos dosis intramusculares separadas de dos a seis meses).
 - Recomendación específica: Gripe anual. Neumococo (pauta secuencial VNP23 + VNC13) si nunca vacunados 1° VNC13 y a los 12 meses VNP23 (pauta acelerada solo esperas dos meses), si vacunados con VNP23 hay que esperar 12 meses para administrar VNC13. Hepatitis B (vacuna de 40 μ g de AgHBs, pauta 0, uno, seis meses). Realizar control serológico a las cuatro a ocho semanas para constatar la seroconversión. Dosis de recuerdo si en seguimiento anual los anti-HBs son <10 mUI/mL. Obviamente también vacunación frente al SARS-Cov-2 (COVID-19 sería la enfermedad) según las pautas recomendadas por las autoridades y sociedades científicas.
- Mantener comunicación entre el médico de familia y Nefrología utilizando todos los medios que la tecnología nos brinda, todo ello de manera virtual:
 - Vía telefónica: con unos horarios preestablecidos y N.º de teléfono directo.
 - Vía Internet: consultas puntuales tipo «telenefro», intranefro, etc. El médico de familia enviaría dudas, consultas sobre

pacientes concretos y el nefrólogo, respondería en menos de 24-48 horas sobre la actitud a adoptar.

- Videoconferencias, sobre consultas puntuales o formación on line.
- o Mantener formación médica continuada en colaboración con Nefrología sobre:
 - Control de los factores de riesgo cardiovascular.
 - Seguimiento y monitorización de los pacientes con ERC. Valorar la potencial causa, preferentemente el FC y evaluar la presencia de albuminuria en orina (causa y grado), para clasificar el riesgo del paciente.
 - Conocer los distintos estadios de la pérdida de función renal y conocer los criterios de derivación a Nefrología.
 - Prevención de nefrotoxicidad y evitar la iatrogenia, sobre todo en los pacientes ancianos polimedcados.

Qué pacientes no deben derivarse a nefrología

Para evitar demoras en las derivaciones a especialistas adecuados se enumeran ciertas patologías que **no** deben ser remitidas a Nefrología.

- Patología urológica:
 - o Cólicos renales/litiasis renal.
 - o Quistes renales simples (no derivar), o quistes complejos (Bosniak IIF, III y IV: derivar a Urología).
 - o Infecciones urinarias con función renal normal.
 - o Tumores/masas renales.
- Patología no urológica:
 - o Anemia no renal.
 - o Hiperparatirodismo *primario* con función renal normal o secundario a déficit de vitamina D.

Qué no hacer en la enfermedad renal crónica

Existen factores que aceleran el deterioro renal independientemente del ritmo de progresión propio de la ERC. Siendo muchos de estos factores reversibles, es imprescindible reconocerlos y corregirlos.

Medidas generales:

- 1) Hidratación: no debe recomendarse la ingesta hídrica abundante en todos los pacientes con ERC. Lo realmente importante es limitar la sal en la dieta. Debe asegurarse una adecuada ingesta líquida especialmente en pacientes añosos y en épocas estivales, pero esta recomendación debe aplicarse con cautela e individualizarse. No es aplicable a pacientes con síndrome cardiorrenal, con riesgo de retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca congestiva.
- 2) No se debe generalizar una dieta pobre en potasio y de restricción proteica a todos los pacientes con ERC. Se debe individualizar según resultados de laboratorio, etiología, sintomatología y características individuales de cada paciente. Además no se debe recomendar la toma de sales de régimen (que contienen cloruro potásico) en pacientes con ERC.

- 3) Derivación a Nefrología: no debe diagnosticarse a un paciente de ERC con una sola medida de creatinina, FG y/o albuminuria.
- 4) La presencia de marcadores de lesión renal es imprescindible para catalogar un paciente de ERC si su FG es > 60 mL/min/1,73 m².

Medidas farmacológicas:

No se deben utilizar fármacos sin ajustar la dosis al FG. En líneas generales las recomendaciones más importantes son las siguientes:

- 1) AINEs: deben evitarse en cualquier estadio de enfermedad renal, aunque en ocasiones determinadas puede ser necesario un uso puntual.
- 2) iSRAA:
 - No se recomienda el doble bloqueo del SRAA con IECA asociado a ARA2 o inhibidores directos de la renina en pacientes diabéticos y/o con ERC.
 - No se deben suspender los iSRAA si aumenta levemente la creatinina y disminuye el FG. Al introducir el fármaco, debe vigilarse la creatinina sérica siete a 10 días después del inicio: elevaciones de hasta un 20-30% si permanecen estables, son tolerables, dados sus beneficios antiproteínúricos / cardio y nefroprotectores.
 - No suspender estos fármacos si aumenta el potasio sérico de forma leve-moderada. Se debe tratar la hiperpotasemia con medidas dietéticas y farmacológicas, evitando la suspensión del fármaco que ofrece beneficios cardio y nefroprotectores.
 - Solo suspender el tratamiento con estos fármacos en pacientes con procesos infecciosos o gastrointestinales agudos que supongan deshidratación o hipotensión, intentando reintroducirlas lentamente después tras recuperación.
 - No administrar iSRAA a pacientes con estenosis de arteria renal bilateral (rara), o con severas lesiones vasculares renales distales difusas, ya que pueden reducir seriamente el FG ($> 30\%$).
- 3) Diuréticos:
 - No se recomienda el uso de diuréticos tiazídicos en pacientes con ERC moderada-avanzada (ERC G4-5). Aunque clortalidona ha sido efectiva en el tratamiento de la HTA en ERC 4 ¹⁶⁰. En estas situaciones deben emplearse preferentemente diuréticos del asa (furosemida, torasemida). Los diuréticos tiazídicos son, en general, inefectivos con $FG < 30$ mL/min/1,73 m². Se podrían asociar con diuréticos de asa, en pacientes con síndrome cardiorrenal y episodios de insuficiencia cardíaca, con retención hidrosalina, en quienes se observa una potenciación del efecto diurético. Queda por definir el verdadero papel de la clortalidona en pacientes con ERC G4 tras un primer estudio que ha demostrado su efectividad en el control de la HTA ¹⁶⁰.
 - No se recomienda el uso incontrolado de AMR (espirolactona (G4-G5), eplerenona) en pacientes con ERC moderada-avanzada por el riesgo de hiperpotasemia. En casos de indicación por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o en pacientes con hipertensión resistente, con cifras de potasio normal, su uso

deberá iniciarse a bajas dosis y con monitorización frecuente del potasio. Se deberá prestar especial atención en periodos de agudización.

- 4) No debe administrarse digoxina sin ajustar dosis según niveles, sobre todo en pacientes con FG menor de 30 mL/min/1,73 m².
- 5) No deben administrarse fibratos asociados a estatinas en pacientes con ERC estadio G3b -G5 (FG < 45 mL/min/1,73 m²).
- 6) No debe administrarse ningún antibiótico sin ajustar la dosis para el estadio de ERC.
- 7) No administrar antidiabéticos sin tener en cuenta el estadio de ERC y modificar ante variaciones del FG.
- 8) Contrastes radiológicos: En la medida de lo posible debe evitarse la administración de contrastes yodados en pacientes con ERC G3b -G5 (FG < 45 mL/min/1,73 m²). Siempre se debe valorar riesgo-beneficio. Si es indispensable la administración de contrastes debemos aconsejar una buena hidratación del paciente, suspensión de metformina en diabéticos, evitar diuréticos siempre que sea posible, corregir la acidosis metabólica mediante la administración de bicarbonato sódico y administrar N-acetilcisteína (600 mg el día antes y el día de la prueba radiológica). Evitar resonancias magnéticas con gadolinio en pacientes con ERC con FG < 30 mL/min/1,73 m² ante el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica.
- 9) No utilizar preparaciones intestinales ricas en fósforo para realizar colonoscopia.

Financiación

El presente artículo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

El Dr. Rafael García Maset declara que ha recibido honorarios por conferencias de Amgen, Boehringer-Ingelheim, Esteve y Fresenius Medical Care, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Jordi Bover Sanjuán declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de Abbvie, Amgen, Rubió Astra-Zeneca, Sanofi y Vifor Pharma, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Julián Segura de la Morena declara que ha recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, Esteve y Medtronic, no relacionadas con la realización del trabajo.

La Dra. Marian Goicoechea Diezhandino declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de Astellas, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novonordisk, Sanofi y Vifor Pharma, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Javier Escalada San Martín declara que ha recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Mundipharma y Novonordisk, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Lorenzo Fácila Rubio declara que ha recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Pfizer, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Lisardo García-Matarín declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de AstraZeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Sanofi, Teva y Vifor Pharma, no relacionadas con la realización del trabajo.

La Dra. María Isabel Gutiérrez Pérez declara que ha recibido honorarios por conferencias de GlaxoSmithKline, no relacionadas con la realización del trabajo.

La Dra. Pilar Mazón Ramos declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD y Novonordisk, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Manuel Muñoz Torres declara que ha recibido honorarios por conferencias de Amgen, Lilly y Novonordisk, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. Manuel Pérez-Maraver declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de Abbot, AstraZeneca, Lilly, Novonordisk y Sanofi, no relacionadas con la realización del trabajo.

El Dr. José Luis Górriz Teruel declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Mundipharma, Novartis, Novonordisk y Vifor Pharma, no relacionadas con la realización del trabajo.

Los Drs. Jesús Cebollada del Hoyo, Javier Gamarra Ortiz, Jose A. García-Donaire, Silvia Gràcia Garcia, Julio Hernández Moreno, Rosario Montañés Bermudez, Pedro de Pablos-Velasco, Carmen Suárez Fernández y Salvador Tranche Iparraguirre declaran que no tienen conflicto de intereses.

Filiaciones autores

Rafael García-Maset¹, Servicio de Nefrología. Hospital de Manises. Valencia. Sociedad Española de Nefrología.

Jordi Bover¹, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, RICORS, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona (Barcelona). Sociedad Española de Nefrología.

Julián Segura², Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Marian Goicoechea¹, Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

Jesús Cebollada del Hoyo³, Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Sociedad Española de Medicina Interna.

Javier Escalada San Martín⁴, Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), ISCIII. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Grupo de Nefrología clínica. Pamplona. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Lorenzo Fácila Rubio⁵, Servicio de Cardiología Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Universitat de Valencia. Sociedad Española de Cardiología.

Javier Gamarra Ortiz⁶, (C. S. Medina Rural, Valladolid Este), Grupo de Trabajo Cardiovascular de SEMG.

Jose A. García-Donaire², Unidad de HTA. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Sociedad Española de HTA (SEH-LELHA)
 Lisardo García-Matarín⁷, Centro de Salud Aguadulce Sur. Distrito Sanitario Poniente de Almería. Roquetas de Mar. Almería

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen).

Sílvia Gràcia García⁸, Servicio de Laboratorio. Fundacio Puigvert. Barcelona

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

María Isabel Gutiérrez Pérez⁹, Médico de Familia. Centro de Salud Delicias I, Valladolid Oeste. Coordinadora de GdT nefrourología SocalemFYC y miembro del GdT nefrourología SEMFYC.

Julio Hernández Moreno⁶, Consultorio local de Argés. EAP de Polán. Toledo. Médico de atención primaria. SEMG.

Pilar Mazón Ramos⁵, Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. CIBERCV. Sociedad Española de Cardiología

Rosario Montañés Bermudez⁸, Servicio de Laboratorio. Fundación Puigvert. Barcelona

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

Manuel Muñoz Torres⁴, UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. CIBERFES. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs. GRANADA.

Pedro de Pablos-Velasco¹⁰, Servicio de Endocrinología y Nutrición. H.U.G.C.Dr. Negrín. Instituto de Investigación en Biomedicina y Ciencias de la Salud (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Manuel Pérez-Maraver¹⁰, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

Carmen Suárez Fernández³, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. IIS La Princesa. UAM. Madrid. Sociedad Española de Medicina Interna

Salvador Tranche Iparraguirre⁹, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Centro de Salud El Cristo. Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). Instituto de Investigación Sanitaria del PPdo de Asturias (ISPA). Oviedo, Asturias. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.

José Luis Górriz¹, Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia. Sociedad Española de Nefrología.

BIBLIOGRAFÍA

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–52.
- Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017 Oct;390(10105):1888–917.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015 Nov;88:950–7.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606–15.
- Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:157–65.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78–86.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:S1–150.
- Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J*. 2018;12:258–61.
- Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A call for an age-adapted definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1785–805.
- Glasscock RJ, Delanaye P, Rule AD. Should the definition of CKD be changed to include age-adapted GFR criteria? YES. *Kidney Int*. 2020;97:34–7.
- Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron*. 2017;135:105–19.
- Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:51–64.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:243–62.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS. [Consultado 14 Jun 2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC.559.ERC.IACS.compl.pdf>.
- Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson L-O, Flodin M, Nordin G, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jun;52:815–24.
- Grubb A, Horio M, Hansson L-O, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014 Jul;60:974–86.
- Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc. *Eur Ren Assoc*. 2016;31:798–806.
- Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate?: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174:183–91.
- Farrington K, Covic A, Nistor I, Aucella F, Clyne N, De Vos L, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (EGFR < 45 mL/min/1.73 m²): A summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:9–16.

20. Gràcia-García S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ, José Díez-de los Ríos M, Jiménez-García JA, Macías-Blanco C, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología*. 2012;32:508–16.
21. Montañés-Bermúdez R, Gràcia-García S. Utilización de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular para el ajuste de dosis de fármacos. *Nefrología*. 2012;32:253.
22. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:1122–37.
23. Chanchaoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A. Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients. *Sci Rep*. 2019;9:1–10.
24. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2020;97:1117–29.
25. Bermúdez RM, Sanjuán JB, Samper AO, Castán JAB, García SG. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología*. 2012;32:273–4.
26. Bover J, Fernández-Llama P, Montañés R, Calero F. Albuminuria: Beyond the kidney. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:20–3.
27. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: An individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:74–85.
28. Górriz J, Gutiérrez Rodero F, Trullas Vila J, Arazo Garcés P, Arribas López J, Barril Cuadrado G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Nefrología*. 2014;34:1–81.
29. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–246.
30. Bover J, Bosch R, Górriz JL, Ureña P, Ortiz A, daSilva I. Los riñones también hablan español: iniciativas hacia la estandarización de nuestra nomenclatura nefrológica. *Nefrología*. 2021. En prensa.
31. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:241–57.
32. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1–12.
33. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RKS, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management. *Nephrology*. 2013;18:340–50.
34. NICE Guidelines. Chronic kidney disease in adults: assessment and management [Internet]. 2014 [consultado 10 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>
35. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JHKA. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:2285–93.
36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
38. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:115–27.
39. Hovind P, Tarnow L, Parving HH. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:377–82.
40. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165–80.
41. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes Find the latest version: Science in medicine Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116:288–96.
42. 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;20:1069–77.
43. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JWSG. The effects of dietary protein restriction on blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994;330:877–84.
44. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2275–84.
45. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot LWM. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
46. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1130–6.
47. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2414–9.
48. Duran-Perez EG, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Muñoz-Hernandez L, Gomez-Perez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:483–9.
49. Roderick PJ, Raleigh VS, Hallam L, Mallick NP. The need and demand for renal replacement therapy in ethnic minorities in England. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50:334–9.
50. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza DSP. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics?: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:717–23.
51. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol*. 2019;32:989–1001.
52. Hsu RK, Hsu CY, McCulloch CE, Yang J, Anderson AH, Chen J, et al. Research-based versus clinical serum creatinine measurements and the association of acute kidney injury with subsequent kidney function: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Clin Kidney J*. 2019;13:55–62.
53. Ishigami J, Trevisan M, Lund L, Jernberg T, Coresh J, Matsushita KCJ. Acceleration of kidney function decline after incident hospitalization with cardiovascular disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Eur J Heart Fail*. 2020.
54. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJL, et al. Predicting timing of clinical outcomes

- in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2018;93:1442–51.
55. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146–56.
 56. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:135–42.
 57. Zhang Q, Ma Y, Lin F, Zhao J, Xiong J. Frailty and mortality among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:363–70.
 58. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Heal Aging.* 2012;16:601–8.
 59. Abizanda Soler P. Guía de buena práctica clínica en geriatría: fragilidad y nutrición en el anciano. 1.^a ed. Madrid: International Marketing & Communication, S.A; 2014.
 60. Alcázar Arroyo R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28:273–82.
 61. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2008;9:1–8.
 62. Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, Evans M, Grams ME, Herzog CA, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018;93:1281–92.
 63. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* 2018;38:8–12.
 64. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2014 May;8:330–9.
 65. Cherney DZI, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation.* 2016 Dec;134:1915–7.
 66. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate “dip” upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021 Mar;99:750–62.
 67. Tejedor A, De Las Cuevas Bou X. Cuidado paliativo en el paciente con enfermedad renal crónica avanzado (grado 5) no susceptible de tratamiento dialítico. *Nefrología.* 2008;28 SUPPL. 3:129–36.
 68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337–414.
 69. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
 70. Davenport M, Perazella M, Yee J, Dillman J, Fine D, McDonald R, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease. *Radiology.* 2020;294:660–8.
 71. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C, Abassi Z. Potential Hypoxic Renal Injury in Patients With Diabetes on SGLT2 Inhibitors: Caution Regarding Concomitant Use of NSAIDs and Iodinated Contrast Media. *Diabetes Care.* 2017 Apr;40:e40–1.
 72. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, Khamaisi M, Abassi Z, Heyman SN. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf.* 2018 Mar;41:239–52.
 73. Salvador González B, Rodríguez Pascual M, Ruipérez Guijarro L, Ferré González A, Cunillera Puertolas O, Rodríguez Latre L. Enfermedad renal crónica en Atención Primaria: Prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria.* 2015;47:236–45.
 74. Crespo-Salgado JJ, Delgado-Martín JL, Blanco-Iglesias O, Aldecoa-Landesa S. Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Aten Primaria.* 2015;47:175–83.
 75. Rebholz CM, Grams ME, Steffen LM, Crews DC, Anderson CAM, Bazzano LA, et al. Diet soda consumption and risk of incident end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:79–86.
 76. Elfassy T, Zhang L, Raij L, Bibbins-Domingo K, Lewis CE, Allen NB, et al. Results of the CARDIA study suggest that higher dietary potassium may be kidney protective. *Kidney Int.* 2020 Jul;98:187–94.
 77. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schreiber MJ, Sehgal AR, Schold JD. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999-2006. *Int J Obes.* 2012;36:1585–90.
 78. Rizzetto F, Leal V, de O, Bastos LS, Fouque D, Mafra D. Chronic kidney disease progression: A retrospective analysis of 3-year adherence to a low protein diet. *Ren Fail.* 2017;39:357–62.
 79. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:337–46.
 80. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Lebranchu Y, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int.* 2000;58:1285–92.
 81. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: The AusDiab kidney study. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:704–12.
 82. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2019;14:1–15.
 83. Bundy JD, Bazzano LA, Xie D, Cohan J, Dolata J, Fink JC, et al. Self-reported tobacco, alcohol, and illicit drug use and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:993–1001.
 84. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015;386(10003):1588–98.
 85. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57:898–902.
 86. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: A multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:744–52.
 87. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79:365–79.
 88. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection Evaluation, and Management of

- High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–248.
89. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99:S1–87.
 90. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:523–31.
 91. De Boer M, Miedema K, Casparie A. Glycosylated hemoglobin in renal failure. *Diabetologia*. 1980;18:437–40.
 92. Scott MG, Hoffmann JW, Meltzer VN, Siegfried BA, Chan KM. Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycated hemoglobin. *Clin Chem*. 1984;30:896–8.
 93. Wettre S, Lundberg M. Kinetics of glycosylated haemoglobin in uraemia determined on ion-exchange and affinity chromatography: no increase in the rate of glycosylation. *Diabetes Res*. 1986;3:107–10.
 94. Paisey R, Banks R, Holton R, Young K, Hopton M, White D, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. *Diabet Med*. 1986;3:445–8.
 95. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:297–307.
 96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1–115.
 97. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41:2275–80.
 98. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416–26.
 99. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Rubio LF, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34–45.
 100. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:306–2295.
 101. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
 102. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638–42.
 103. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med*. 2020;9:947.
 104. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Dulaglutida. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2016 [consultado 14 Jun 2021]. Disponible de: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-dulaglutida-trulicity-en-diabetes-mellitus-tipo-2/>.
 105. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004;17:365–70.
 106. Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4949–66.
 107. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:302–13.
 108. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
 109. Fellström 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;360:1395–407.
 110. Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160:785–94.e10.
 111. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:257–67.
 112. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD007784.
 113. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303–9.
 114. Sica DA. Fibrate therapy and renal function. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11:338–42.
 115. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
 116. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22.
 117. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107.
 118. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961–70.
 119. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:128–39.
 120. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Alirocumab. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2016 [consultado 14 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-alirocumab-praluent-en-hipercolesterolemia/>.
 121. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Evolocumab. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2020 [consultado 14 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-evolocumab-evoq-en-hipercolesterolemia/>.

- terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-evolocumab-repatha-en-hipercolesterolemia/.
122. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349:1857–63.
 123. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9.
 124. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46.
 125. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–48.
 126. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
 127. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:605–17.
 128. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219–29.
 129. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100:215–24.
 130. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75–88.
 131. Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, Addison J, Kronenberg F, Drueke TB, et al. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1479–86.
 132. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:91–101.
 133. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29–42.
 134. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26–36.
 135. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el Manejo de las Alteraciones del Metabolismo Óseo-Mineral en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología*. 2011;31 Suppl 1:3-32.
 136. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz C, DaSilva I, Diaz-Encarnacion MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1363–73.
 137. Castro-Alonso C, D'Marco L, Pomes J, Del Amo Conill M, García-Diez AI, Molina P, et al. Prevalence of Vertebral Fractures and Their Prognostic Significance in the Survival in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3?5 Not on Dialysis. *J Clin Med*. 2020;9:1604.
 138. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:962–9.
 139. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrología*. 2019;39:227–42.
 140. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javald MK, Lafage-Proust MH, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:42–59.
 141. Josep-Vicent, Torregrosa. Abordaje de la hiperpotasemia persistente en pacientes con enfermedad renal crónica. *Monogr Nefrol*. 2019;1:42–9.
 142. 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;20:2075–84.
 143. Goraya N, Wesson DE. Management of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:298–304.
 144. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, Stasiv Y, Lockey C, McNulty S, et al. Randomized, controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:26–35.
 145. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2018;17:364–91.
 146. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199–236.
 147. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. European Association for the Study of the Liver/Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62:932–54.
 148. Alqahtani S, Sulkowski M. Current and Evolving Treatments of Genotype 1 Hepatitis C Virus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:825–43.
 149. Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatitis C Virus: Current and Evolving Treatments for Genotypes 2 and 3. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:845–57.
 150. Asselah T, Bourlière M. Hepatitis C Virus: Current and Evolving Treatments for Genotype 4. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:859–70.
 151. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62:561–7.
 152. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour HJ, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537–45.
 153. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590–8.

154. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448–55.
155. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102–7.
156. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2204–15.
157. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haefliger KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab065>, euab065.
158. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
159. Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26:72–8.
160. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Nov 5. doi: 10.1056/NEJMoa2110730. Epub ahead of print. PMID: 34739197.