

Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes mellitus 2. redGDPS 2024

Coordinación:

Javier Cornejo Martín

MFyC del Centro de Salud El Naranjo, Fuenlabrada (Madrid)

Autoría:

Margarita Alonso Fernández

MFyC, Asturias

José Javier Mediavilla Bravo

MFyC, Burgos

Xavier Mundet Tuduri

MFyC del Centro de Atención Primaria El Carmel, Barcelona

Oscar Baró Pato

MFyC del Centro de Salud Galapagar, Madrid

Juan Carlos Romero Vigara

MFyC del Centro de Salud Alfajarín-Sector I, Zaragoza

José Escribano Serrano

MFyC, Unidad de Investigación e Innovación. Área Sanitaria Campo de Gibraltar Este, Cádiz

Flora López Simarro

MFyC, Barcelona

Diego Murillo García

MFyC del Centro de Salud Pueblonuevo del Guadiana, Badajoz

Colaboración:

José Ignacio Cornago Delgado

Servicio de Nefrología, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia

Revisión por el Comité de expertos de la redGDPS:

Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Carlos Hernández Teixidó, Chema Fernández Lacín, Clara Guede Fernández, Domingo Orozco Beltrán, Enrique Carretero Anibarro, Fernando Álvarez Guisasola, Fernando Gallo Trebol, Francisco Adán Gil, Francisco Carramiñana Barrera, Francisco Javier Bartolomé Resano, Francisco Javier García Soidán, Francisco Javier Ortega Ríos, Gustavo Mora Navarro, Igotz Aranbarri Osoro, Javier Díez Espino, Joan Barrot de la Puente, José Luis Martín Manzano, José Manuel Comas Samper, Jorge Navarro Pérez, Josep Franch Nadal, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Luis Ávila Lachica, Manuel Mata Cases, Manuel Ruiz Quintero, M.ª del Rosario Serrano Martín, M.ª Josep Barcelo Picorelli, Mateu Seguí Díaz, Noelia Sanz Vela, Nuria Casado Pradas, Olga Gómez Ramón, Patxi Ezcurra Loiola, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Sara Artola Menéndez, Xavier Cos Claramunt, Xiana Rodríguez Villalon.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial, que se asocia con una elevada morbimortalidad. Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar ERC, junto con la hipertensión arterial, es la diabetes mellitus (DM), estimándose que aproximadamente el 40 % de las personas con diabetes desarrollarán ERC. Todo ello, junto con un importante infradiagnóstico de la ERC, generan la necesidad de realizar un adecuado diagnóstico y manejo de la ERC en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Los únicos fármacos que habían demostrado beneficios en la progresión de la ERC eran los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. Pero en los últimos años ha surgido nueva evidencia científica de distintos grupos farmacológicos en personas con ERC y DM2.

Por todo ello, creemos necesario realizar una actualización del algoritmo de tratamiento de la ERC en personas con DM2 que englobe los principales condicionantes clínicos que se pueden presentar en estos pacientes, así como el abordaje de las principales complicaciones de la ERC.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, tratamiento farmacológico, modificaciones estilo de vida, comorbilidades, complicaciones.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Type 2 diabetes mellitus, Pharmacological treatment, lifestyle modifications, comorbidities, complications.

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en personas con DM2 de la redGDPS en 2022, se ha publicado nueva evidencia científica al respecto, haciendo necesaria su revisión y actualización.

El nuevo algoritmo de 2024 (Figura 1) mantiene la forma de óvalo, dividido en dos partes que permite una visualización rápida e intuitiva del mismo, permitiendo a los clínicos la toma de decisiones en el manejo de estas personas en cada una de las situaciones expuestas. En la parte superior se han actualizado los principales condicionantes clínicos asociados a la ERC, incorporando el abordaje de la albuminuria, la obesidad y la insuficiencia cardíaca (IC), y se ha modificado la parte inferior para incluir el manejo de las principales complicaciones que se pueden desarrollar a medida que avanza la enfermedad.

En la misma línea que el algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS se destacan en color verde aquellos grupos farmacológicos que han demostrado beneficio en la reducción de eventos y/o progresión de la ERC.

A lo largo de este artículo se resumirán las principales evidencias que han justificado las recomendaciones de tratamiento en cada una de las situaciones anteriormente expuestas.

ESTILOS DE VIDA

En la parte más exterior y rodeando a todo el óvalo se recomiendan modificaciones de estilo de vida, educación terapéutica y evitar fármacos nefrotóxicos y tabaquismo.

En los últimos años, una mayor comprensión de la importancia de llevar un estilo de vida saludable, el reconocimiento del valor de la educación terapéutica para empoderar a las personas en el manejo de su enfermedad mediante la adquisición de conocimientos y habilidades, junto con un mejor conocimiento de la acción nefrotóxica de ciertos fármacos y otros agentes nocivos como el tabaco, así como la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos y tecnologías innovadoras, han mejorado significativamente las expectativas de tratamiento, el seguimiento y la calidad de vida de las personas con DM2 y ERC¹⁻³.

Respecto a las modificaciones del estilo de vida, se recomienda incentivar a todas las personas con DM2 y ERC a lograr un índice de masa corporal (IMC) óptimo, a realizar actividad física compatible según su estado de salud, tolerancia y nivel

de fragilidad, a evitar fármacos nefrotóxicos y a abandonar el tabaco^{1,3}. Se recomienda consultar el algoritmo sobre cambios en el estilo de vida en DM2 de la redGDPS.

En relación con los hábitos alimentarios se debe aconsejar a las personas con obesidad y ERC perder peso y consumir una dieta individualizada rica en verduras, frutas, cereales integrales, fibra, legumbres, proteínas de origen vegetal, grasas insaturadas y frutos secos; y baja en carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas endulzadas¹.

En personas con ERC G1-G3 se aconseja una restricción moderada de sodio en caso de hipertensión arterial (HTA) o sobrecarga hidrosalina. En general, en la ERC se sugiere una ingesta de sodio < 2 g al día (o < 5 g de sal común)⁴. En ERC G4-G5 se recomienda una restricción moderada de sodio, potasio, fósforo y proteínas (aproximadamente 0,8 g/kg de peso corporal/día en adultos que no se encuentren en diálisis).

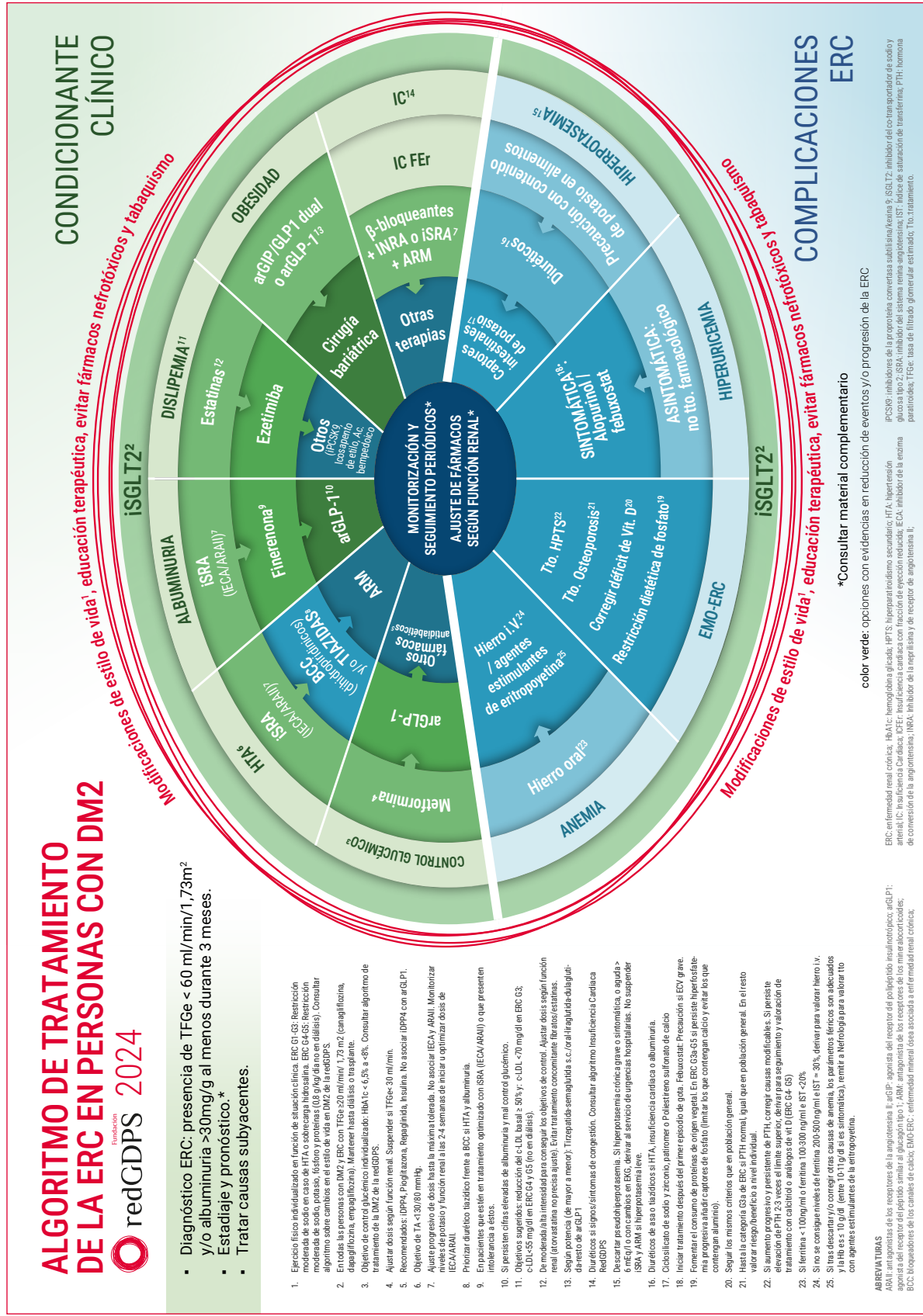
Es deseable aumentar la ingesta de proteínas y calorías en ciertos individuos como en adultos mayores con condiciones subyacentes como fragilidad y sarcopenia, teniendo siempre en cuenta que, en las personas con diabetes, el tipo de alimentación es especialmente crucial para evitar episodios de hipoglucemia^{1,3}.

Las principales guías de práctica clínica (GPC) recomiendan que las personas con diabetes y ERC realicen ejercicio con un nivel de intensidad compatible con su condición cardiovascular y tolerancia física, al menos 150 minutos por semana³.

En personas con ERC es crucial ajustar o evitar ciertos fármacos debido a la reducción de la capacidad de los riñones para excretar medicamentos y sus metabolitos, lo que puede llevar a toxicidad. Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), vancomicina, anfotericina B, warfarina, inhibidores de la bomba de protones, ciclosporina, etc. Igualmente, se debe evitar el uso de contrastes iodados siempre que sea posible. Muchos fármacos necesitan ajuste de dosis (Tabla 3) o están contraindicados en personas con filtrado glomerular disminuido por lo que, en caso de duda, se debe consultar la ficha técnica^{1,3,5}.

Se recomienda una actitud proactiva aconsejando y apoyando al paciente para que abandone el consumo de tabaco y así reducir el riesgo de mortalidad prematura debido a enfermedades cardiovasculares y el riesgo de presentar enfermedades respiratorias y cáncer¹.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la ERC en personas con DM2 redGDPS 2024.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ERC EN PERSONAS CON DM2 redGDPS 2024

- Diagnóstico ERC: presencia de TFGe < 60 ml/min/1,73m² y/o albuminuria >30mg/g al menos durante 3 meses.
- Estadaje y pronóstico.*
- Tratar causas subyacentes.

- Eficacia física individualizada en función de situación clínica. ERC G1-G3: Restricción moderada de sodio en caso de HTA o insuficiencia cardíaca. ERC G4-G5: Restricción moderada de sodio, potasio, fósforo y proteínas (0,8 g/día en diálisis). Consultar algoritmo sobre cambios en el estilo de vida en DM2 de la redGDPS.
- En todas las personas con DM2 y ERC con TFGe >20 ml/min/1,73 m² (con angiotensina, dihidropiridinas, empagliflozina). Mantener hasta diálisis o trasplante.
- Objetivo de control glucémico individualizado: HbA1c < 6,5% ± 0,8%. Consultar algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS.
- Ajustar dosis según función renal. Suspender si TFGe < 30 ml/min.
- Recomendados: DPP4, Prolitazona, Repaglinida, Insulina. No asociar DPP4 con artPL1.
- Objetivo de TA < 130/80 mmHg.
- Ajuste progresivo de dosis hasta la máxima tolerada. No asociar IECA y ARNI. Monitorizar función renal y función renal a las 2-4 semanas de iniciar o optimizar dosis de IECA/ARNI.
- Prevenir el síndrome tóxico frente a BCC si HTA y albuminuria.
- En pacientes que estén en tratamiento optimizado con SRA (IECA/ARNI) o que presenten intolerancia a estos.
- Si persisten cifras elevadas de albuminuria y mal control glucémico.
- Objetivos sugeridos: reducción del cLDL basal ± 50% y cLDL < 70 mg/dl en ERC G3; cLDL < 50 mg/dl en ERC G4 y G5 (no en diálisis).
- De moderada a alta intensidad para conseguir los objetivos de control. Ajustar dosis según función renal (ver tabla de ajuste). Evitar tratamiento concomitante fibrinolíticos.
- Según potencia (de mayor a menor): Tropezalde-semaaglutina s.c./or o tiraglutida-dulaglutina s.c./or en artPL1.
- Duretéos si signos/síntomas de congestión. Consultar algoritmo Insuficiencia Cardíaca redGDPS.
- Descartar pseudohipertensión. Si hipertensión crónica grave o sintomática, o aguda > 180/110 mmHg en ERC, derivar al servicio de urgencias hospitalarias. No suspender SRA y ARM si hay pseudohipertensión.
- Dietéticos de sodio y zinc, potasio o Poliestireno sulfonato de calcio.
- Iniciar tratamiento después del primer episodio de gota. Febuxostat. Precaución si ECV grave.
- Fomentar el consumo de proteínas de origen vegetal. En ERC G3a-G5 si persiste hiperfosfatemia progresiva añadir captadores de fosfato (limitar los que contengan calcio y evitar los que contengan aluminio).
- Seguir los mismos criterios que en población general.
- Hasta la categoría G3a de ERC si PTH normal, igual que en población general. En el resto valorar riesgo/beneficio a nivel individual.
- Si aumento progresivo y persistente de PTH, corregir causas modificables. Si persiste elevación de PTH 2-3 veces el límite superior, derivar para seguimiento y valoración de tratamiento con calcitriol o análogos de vit D (ERC: G4-G5).
- Si ferritina < 100ng/ml o ferritina 100-300 ng/ml e ST < 20%.
- Si no se consigue niveles de ferritina 200-500 ng/ml e ST = 30%, derivar para valorar hierro i.v.
- Si los descarte y/o corrigi otros causas de anemia, los parámetros férricos son adecuados y la Hb es < 9 g/dl (fente 10-11) (si es sintomática), remitir a Nefrología para valorar tto con agentes estimulantes de la eritropoyetina.

ABREVIATURAS
 ARNI: angiotensinas de los receptores de la angiotensina II; artPL: agonista del receptor del polipeptido insulínico; artPL1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ARM: antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; EMO-ERC: enfermedad mineral ósea asociada a endógena renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

En todas las personas con DM2 y ERC es necesario implementar un programa educativo estructurado de autocontrol para que estas puedan autogestionar su enfermedad. Los programas impartidos a partir del diagnóstico promueven una mejor adherencia a una alimentación saludable, actividad física, medicación y un apoyo psicológico que aumenta la autoeficacia en la participación de estas personas en la necesaria toma de decisiones compartida sobre la gestión de su proceso a la vez que aumenta su bienestar^{1,3}.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT-2) EN DM2 Y ERC

En esta actualización del algoritmo se ha introducido como novedad un círculo verde que rodea a todo el óvalo indicando la recomendación de tratamiento con iSGLT-2 en todas las personas con DM2 y ERC que tengan una tasa de filtrado de filtrado glomerular estimado (TFGe) igual o superior a 20 ml/min/1,73 m².

La irrupción de los iSGLT-2 en la última década ha supuesto un cambio radical en el manejo de la ERC y de la enfermedad cardiovascular (ECV). Inicialmente desarrollados como fármacos antidiabéticos, desde los primeros estudios de seguridad cardiovascular mostraron un importante efecto cardioprotector y nefroprotector en la población con DM2⁶⁻⁸. Los ensayos específicos de resultados renales han confirmado la acción nefroprotectora de los iSGLT-2 en diferentes valores de TFGe y albuminuria, incluso en pacientes con ERC sin diabetes⁹⁻¹¹. Por todo ello, en la actualidad, constituyen uno de los tratamientos más efectivos para modificar el curso de la ERC tanto en su prevención como en su tratamiento.

Todas las guías internacionales, como la guía KDIGO 2024 y otras^{1,3,12}, al igual que nuestro algoritmo, recomiendan en todas las personas con DM2, ERC y una TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m² un iSGLT-2 como primera línea de tratamiento con el fin de minimizar la progresión de la ERC, reducir los eventos cardiovasculares y las hospitalizaciones por IC, incluso si ya están en tratamiento con otros agentes antihiper glucemiantes. Una vez iniciado el tratamiento es razonable continuar con el mismo incluso si la TFGe cae por debajo de 20 ml/min/1,73 m², a menos que no se tolere o se inicie terapia renal sustitutiva.

Al elegir un iSGLT-2 para las personas con ERC y DM2, se deben seleccionar aquellos que han demostrado beneficios renales o cardiovasculares, como canagliflozina⁹, dapagliflozina¹⁰, y empagliflozina¹¹. Los iSGLT-2 han demostrado también seguridad y beneficios en personas con ERC sin diabetes, específicamente dapagliflozina¹⁰ y empagliflozina¹¹.

A continuación, se exponen algunas consideraciones importantes sobre el uso práctico de estas moléculas^{1,3}:

- Siempre se deben considerar las posibles limitaciones del uso de los iSGLT-2 en función de la TFGe.
- Es razonable suspender su utilización durante períodos de ayuno prolongado, cirugía o situaciones médicas críticas, ya que los pacientes pueden tener un mayor riesgo de cetosis.
- Si un paciente tiene riesgo de hipovolemia, se recomienda considerar la reducción de las dosis de tiazidas o diuréticos de asa antes de comenzar el tratamiento con un iSGLT-2.
- Al iniciar el tratamiento es fundamental informar a los pacientes sobre los síntomas de depleción de volumen, como sed intensa, mareos y debilidad, así como la posible disminución de la presión arterial (PA). Además, se debe realizar un seguimiento cuidadoso del estado del volumen de líquido corporal para prevenir complicaciones asociadas con la depleción de volumen.
- Al comenzar el tratamiento con iSGLT-2, puede ocurrir una disminución reversible en la TFGe. Generalmente no es una indicación para suspender el tratamiento, a menos que haya otras razones clínicas para hacerlo.

Los iSGLT-2 no se han estudiado adecuadamente en receptores de trasplantes de riñón. Aunque estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con estos fármacos, es importante considerar que están inmunodeprimidos y potencialmente tienen un mayor riesgo de infecciones. Por lo tanto, no se recomienda su utilización en estas personas.

CONDICIONANTES CLÍNICOS

Existen una serie de condicionantes clínicos que pueden influir en el desarrollo y evolución de la ERC como son los siguientes:

1. Control glucémico

Las personas con DM2 y ERC deben ser tratadas con una estrategia integral que reduzca los riesgos de progresión tanto de la enfermedad renal como de la ECV. Es fundamental optimizar el manejo de la glucosa para reducir el riesgo y retardar la progresión de la ERC. Las principales GPC recomiendan, para pacientes que no estén en diálisis, un objetivo de HbA1c individualizado que oscile entre $< 6,5$ % y < 8 %. El logro seguro de objetivos más bajos de HbA1c (por ejemplo, $< 6,5$ % o < 7 %) puede facilitarse mediante la monitorización continua de glucosa o el autocontrol de la glucosa en sangre^{1,3,13}.

Tratamiento

En personas con DM2 y ERC se prefieren los antidiabéticos con menor riesgo de hipoglucemia³. Como se ha comentado anteriormente, siempre que la TFG_e \geq 20 ml/min/1,73 m², independientemente del uso de otros fármacos hipoglucemiantes, se recomienda un iSGLT-2 para minimizar la progresión de la ERC, reducir los eventos cardiovasculares y disminuir las hospitalizaciones por IC^{1,3,12,13}.

Dado que la potencia hipoglucemiante de los iSGLT-2, se reduce a medida que la TFG_e desciende, para alcanzar los objetivos de control glucémico puede ser necesario combinar estos fármacos con otros antihiperoglucemiantes. Principalmente, se debe considerar la metformina, cuya dosis se debe reducir a la mitad si la TFG_e está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², no superando los 1000 mg/día, y suspender si la TFG_e es \leq 30 ml/min/1,73 m². La mayoría de los pacientes con TFG_e \geq 30 ml/min/1,73 m² se beneficiarán de esta asociación. Cuando el tratamiento con metformina se prolonga más de 4 años, es necesario monitorizar anualmente el nivel sérico de vitamina B12³.

Igualmente, se debe considerar la utilización de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) de larga acción y con probados beneficios cardiorrenales, especialmente en personas con ERC, ECV establecida o alto riesgo cardiovascular (RCV). En este grupo de fármacos, no se recomienda el uso de liraglutida, dulaglutida y semaglutida con una TFG_e $<$ 15 ml/min/1,73 m², mientras que exenatida LAR y lixisenatida no se recomiendan con una TFG_e $<$ 30 ml/min/1,73 m². El uso de arGLP-1 en personas con DM2 y ERC ha demostrado disminuir la incidencia de ECV sin causar hipoglucemias, así como beneficios a nivel renal. Igualmente, pueden ser utilizados preferentemente en personas con obesidad, ya que tienen efectos favorables sobre el peso³.

Recientemente, el arGLP-1 semaglutida ha demostrado, en el estudio FLOW, reducir los eventos renales en comparación con placebo en personas con DM2 y ERC¹⁴. Tirzepatida, un nuevo medicamento actualmente comercializado en España, es un agonista dual que actúa sobre los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los receptores del polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP). Este fármaco ha demostrado proporcionar beneficios en el tratamiento de la DM2 y la obesidad, así como beneficios cardiovasculares y posibles beneficios renales¹⁵.

En caso de ser necesario para alcanzar un mejor control glucémico, se recomienda el uso de terapia combinada con otros fármacos hipoglucemiantes como iDPP-4, pioglitazona, repaglinida o insulina. No se deben usar conjuntamente iDPP-4 y arGLP-1^{1,3,12,13}.

2. Hipertensión arterial

La prevención de la enfermedad renal crónica se sustenta en el estricto control de los factores de RCV clásicos. La HTA junto con el estricto control glucémico, son los factores más importantes para prevenir y retrasar la progresión de la ERC y ECV¹⁶.

Desde la publicación del estudio UKPDS¹⁷, existen evidencias^{18,19} de la necesidad de optimizar el control de la PA en el paciente con DM2 por debajo de 140/90 mmHg, recomendaciones explicitadas en la última guía de la ADA¹².

Conseguir un buen control de la presión arterial ha de ser uno de los objetivos de los profesionales de Atención Primaria y deberán utilizar todos los recursos disponibles para obtenerlo.

Existe unanimidad entre las principales sociedades científicas al considerar que las cifras de PA que se debe conseguir en el paciente con ERC han de ser inferiores a 130/80 mmHg^{12,20,21}. Solamente la KIDGO¹ recomienda cifras inferiores ($<$ 120/80 mmHg) basándose únicamente en un estudio. Consideramos que es un objetivo difícil de alcanzar en el entorno de Atención Primaria e incluso podría ser inapropiado en algunos pacientes con ERC²².

Aunque el objetivo general en todo paciente afecto de DM2 sea lograr una PA $<$ 130/80 mmHg, en caso de ERC se debe individualizar esta cifra considerando el riesgo vascular global, el riesgo de progresión renal y la presencia de otras comorbilidades. En pacientes de edad avanzada o en pacientes frágiles también se individualizará de forma cuidadosa el objetivo de PA. La hipotensión se debe evitar en personas de mayor edad y con una enfermedad aterosclerótica importante.

Tratamiento

La hipertensión glomerular parece desempeñar un papel muy importante en la fisiopatología de la HTA. Ello implica que la inhibición del sistema renina angiotensina (SRA) puede ser particularmente útil, como así lo han demostrado diversos estudios tanto con los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como con los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII)²³ que han demostrado enlentecer la evolución de la ERC cuando se han comparado con otros grupos farmacológicos²⁴. Este efecto se debe a su capacidad de contrarrestar la vasoconstricción de la arteriola eferente reduciendo la hipertensión intraglomerular. Se recomienda administrar la dosis máxima tolerada para obtener el efecto máximo hipotensor²⁵.

Los estudios comparativos entre IECA y ARAII no han demostrado la superioridad de un grupo sobre el otro²⁴. Tampoco

la asociación de ambos fármacos es superior al uso individual de cada uno de ellos²⁵ y aumenta el riesgo de efectos adversos graves, por lo que no se recomienda su asociación.

En pacientes con ERC, a menudo es necesario usar dos o más medicamentos antihipertensivos. En este caso se recomienda la asociación de inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) con un diurético tiazídico²⁶ o con un antagonista de los canales del calcio no dihidropiridínico²⁷. Aunque los diuréticos tiazídicos han demostrado que asociados a los iSRA aumentan su efecto hipotensor y antiproteínúrico²⁵, se tendrán en cuenta algunos efectos secundarios de especial interés en la ERC como la hipotensión, la alcalosis metabólica y la hiperuricemia.

Si a pesar de la triple terapia no se consigue un control adecuado de la PA, se valorará el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (comúnmente llamados antialdosterónicos) como en la población general. En este caso es necesario monitorizar periódicamente los niveles de potasio sérico y la función renal por el riesgo de producir hiperpotasemia y/o deterioro de la función renal, sobre todo si se utilizan conjuntamente con los antagonistas del sistema renina-angiotensina ya que el riesgo de hiperkalemia es aún mayor.

No se recomienda el empleo de iSRA en personas normotensas sin albuminuria para la prevención primaria de la ERC²⁸.

3. Albuminuria

La inclusión de la albuminuria dentro de los condicionantes clínicos, como novedad con respecto al algoritmo de 2022, viene derivada de su importancia tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de las personas con ERC.

La ERC se define como la presencia de anomalías en la estructura o función renal, presentes al menos durante 3 meses, puestas de manifiesto por una TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m² y/o marcadores de daño renal entre los que destaca la presencia de albuminuria definida como un cociente albúmina-creatinina (CAC) en orina igual o superior a 30 mg/g¹. Distintos estudios²⁹⁻³¹ demuestran que tan solo el 30-40 % de las personas con DM2 tienen una determinación de ambos parámetros en el último año. De esta manera, el no solicitar la determinación de albuminuria dejaría sin diagnóstico a una parte importante de estas personas, con la implicación pronóstica que ello conlleva³².

Por otra parte, la albuminuria es un factor de riesgo independiente tanto de progresión de la ERC como de eventos cardiovasculares y de mortalidad, independientemente de la presencia o no de DM^{1,33}.

Por todo ello, el manejo y control de la albuminuria en personas con ERC y DM2 debe ser un objetivo fundamental.

Tratamiento

Como ya se ha comentado, los iSGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) han demostrado reducir la albuminuria en personas con DM2 de forma consistente, disminuyendo la presión intraglomerular mediante la vasomodulación de la arteriola aferente, lo que hace que sean un tratamiento de primera línea en estas personas.

Del mismo modo, y como ya se ha explicado previamente, los iSRA (IECA o ARAII), actuando sobre la hemodinámica glomerular, reducen de forma significativa los niveles de albuminuria y se recomiendan en personas con ERC y albuminuria superior o igual a 30 mg/g independientemente de la presencia de DM¹. Es importante recordar que se recomienda un ajuste progresivo de la dosis hasta la máxima tolerada, para lograr el mayor beneficio posible, no estando recomendada la combinación de IECA/ARAII por un mayor riesgo de efectos secundarios.

Si persiste una albuminuria elevada a pesar del tratamiento combinado de iSGLT-2 e iSRA o bien en aquellos casos de intolerancia a alguno de ellos, en el algoritmo recomendamos el uso de finerenona. Finerenona, un antagonista no esteroideo de los receptores de los mineralocorticoides, demostró en el estudio FIDELIO³⁴, en pacientes con DM2 y ERC con albuminuria superior o igual a 30 mg/g, que se encontraban en tratamiento optimizado con iSRA, una reducción significativa del objetivo primario combinado renal (caída sostenida de la TFGe ≥ 40 % en 4 semanas, alcanzar una TFGe < 15 ml/min/1,73 m², la necesidad de diálisis durante al menos 3 meses, trasplante renal o muerte de origen renal) así como del objetivo secundario cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por IC) y una reducción del 31 % en los niveles de albuminuria.

También en pacientes con DM2, con o sin ERC, los arGLP-1 liraglutida³⁵, semaglutida³⁶ y dulaglutida³⁷ demostraron, en sus respectivos estudios de seguridad cardiovascular, beneficios en el objetivo secundario combinado renal, fundamentalmente a expensas de una reducción significativa de la albuminuria, siendo dulaglutida el único de ellos que demostró un enlentecimiento en el empeoramiento progresivo de la función renal. En el recientemente publicado estudio FLOW¹⁴, el tratamiento con semaglutida, en pacientes con DM2 y ERC con albuminuria superior a 100 mg/g, se asoció con una reducción del

riesgo en el objetivo primario combinado renal (insuficiencia renal, disminución de al menos el 50 % en la TFGe respecto al valor basal, o la muerte de causa renal o cardiovascular) y, del mismo modo, en cuanto a los objetivos secundarios, se observó un enlentecimiento de la caída de la TFGe y una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular, además de una reducción del 32 % en los niveles de albuminuria. Estos hallazgos vienen a refrendar el papel de los arGLP-1, y, en especial, de semaglutida, en personas con DM2 y ERC con albuminuria elevada.

4. Dislipemia

Otro de los factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional es la dislipemia, independientemente de su efecto sobre la arteriosclerosis³⁸. La ERC se asocia a alteraciones cuantitativas y cualitativas en el patrón lipídico que presentan mayor severidad a medida que progresa la ERC.

El patrón lipídico característico consiste en una elevación de la concentración de triglicéridos (TG) con descenso del c-HDL, mientras que el aumento de la concentración de colesterol total y c-LDL es menos marcado en los grados G1-G2, excepto en casos de proteinuria acentuada. Por lo tanto, la concentración de colesterol no HDL y la de apo B estarán elevados: existe un predominio de partículas LDL pequeñas y densas, lo que ocasiona un mayor riesgo aterotrombótico.

La mayoría de las guías^{1,13} consideran a las personas con ERC como pacientes de alto (G3) o muy alto (G4-G5) riesgo vascular y, en consecuencia, el tratamiento debe ser muy intensivo y similar al recomendado en un paciente sin diabetes en prevención secundaria.

En general, en ERC G3 se recomienda conseguir un nivel de c-LDL <70 mg/dl o al menos una reducción del 50 % del c-LDL basal. En fases más avanzadas (G4 y G5) el objetivo de control deberá ser más estricto hasta conseguir cifras de c-LDL <55 mg/dl. En pacientes en diálisis no existen evidencias de cuáles son los niveles adecuados³⁹.

En concreto la guía KDIGO 2024 recomienda¹:

- En adultos de ≥ 50 años con ERC G1-G2, tratamiento con una estatina.
- En adultos de ≥ 50 años con ERC G3a-G5 no en diálisis, tratamiento con una estatina o una combinación de estatina y ezetimiba.

En adultos de 18 a 49 años con ERC no en diálisis sugiere tratamiento con estatinas si se da una o más de estas condiciones:

- DM.
- Enfermedad coronaria conocida (infarto de miocardio o revascularización coronaria).
- Ictus isquémico previo.
- Riesgo estimado de muerte coronaria o infarto no fatal a 10 años > 10 %.

Sin embargo, en el área mediterránea, zona de baja incidencia de enfermedad cardíaca isquémica, estudios realizados en nuestro entorno confirman el aumento en el RCV asociado a la ERC, pero muestran una tasa de incidencia de eventos vasculares por debajo del umbral de alto riesgo, especialmente en personas con una disminución ligera o moderada de TFGe (30-59 ml/min/1,73 m²)⁴⁰.

Recientemente se han publicado algunas tablas de RCV que introducen la variable de TFGe en la ecuación para poder ajustar con mayor precisión el riesgo real de los pacientes con ERC⁴¹.

Tratamiento

La alimentación es el determinante principal de los niveles de concentración de colesterol. En este sentido, el consejo sobre la alimentación es el primer escalón terapéutico. Sin embargo, una dieta baja en grasas no será suficiente para conseguir los niveles de colesterol recomendados, siendo necesaria la prescripción de estatinas de moderada o alta intensidad hipolipemiantes solas⁴² o asociadas con ezetimiba si fuese necesario con la finalidad de conseguir el objetivo de c-LDL deseado.

Datos obtenidos de análisis *post hoc* apoyan la capacidad de las estatinas de reducir las complicaciones CV en pacientes con ERC G2-G3⁴³. Los resultados en ERC G4 y G5, o en hemodiálisis, no son tan claros³⁹, sin embargo, en el estudio SHARP⁴⁴ se observó una reducción del 17 % en los eventos CV en los sujetos con ERC G3-5 tratados con simvastatina-ezetimiba versus placebo. Esta reducción no se observó en aquellos pacientes en diálisis.

Entre los fármacos hipolipemiantes destacan:

- Estatinas: son el tratamiento de elección. No requieren ajuste de dosis, salvo en casos de ERC en estadios muy avanzados⁴², y solamente para aquellas que se eliminan por vía renal. Los fármacos de eliminación hepática serían de elección (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina). El ajuste de dosis de cada una de las estatinas está descrito en la Tabla 3.

De igual modo, se debe ajustar la dosis en pacientes con trasplante renal y tener en cuenta las posibles interacciones

farmacológicas con los inmunosupresores. La ERC, al igual que la edad avanzada, el sexo femenino, IMC bajo, disfunción hepática, consumo de alcohol, enfermedades sistémicas e hipotiroidismo, aumentan el riesgo de efectos secundarios, que por otro lado no son frecuentes.

- Fibratos: solo se recomiendan en caso de hipertrigliceridemia superior a 1000 mg/dl. En el caso de TG > 500 mg/dl se aconsejan cambios en el estilo de vida.

El riesgo de miopatía por fibratos es mayor en pacientes con ERC y se incrementa en más de 5 veces al asociarse con una estatina. Además, la asociación con estatinas puede provocar fracaso renal agudo por rabdomiólisis⁴⁵. Si fuera necesaria la asociación, es preferible utilizar el fenofibrato (menor riesgo de rabdomiólisis) y realizar una estrecha monitorización de los síntomas. En pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m², la dosis de fenofibrato se debe reducir a la mitad, y no se aconseja su uso si la TFGe <50 ml/min/1,73 m².

Para pacientes que solo necesitan tratamiento para la hipertrigliceridemia se aconseja prescribir el gemfibrozilo. La dosis habitual es de 600 mg/día, puede utilizarse en pacientes con TFGe entre 15-59 ml/min/1,73 m², y se desaconseja su uso si la TFGe es < 15 ml/min/1,73 m².

- Ezetimiba: su eficacia junto a simvastatina ha sido demostrada en pacientes con ERC en el *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP)⁴⁴. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

En el caso de no conseguir los niveles recomendados en el perfil lipídico, se debe derivar al paciente para valorar la administración de otros hipolipemiantes⁴⁶:

- Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCKS-9): son potentes reductores de c-LDL, pero se necesitan más datos sobre el uso de estos fármacos en ERC. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con TFGe > 20 ml/min/1,73 m².
- Ácido bempedoico: es un profármaco que necesita activación hepática. Actualmente, el uso en ERC está aprobado sin ajuste de dosis para TFGe > 30 ml/min/1,73 m², sin embargo, por debajo de este umbral de TFGe no hay datos suficientes para guiar su uso. Como efectos adversos hay que señalar el aumento de las crisis de gota.
- Icosapento de etilo: indicado en personas con ECV establecida o diabetes o algún FRCV si persisten TG > 150 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas.

5. Obesidad

La obesidad es un factor determinante en el desarrollo de la ERC y la DM2. Tanto la DM2 como la obesidad contribuyen a un mayor riesgo de ECV y aceleran la progresión de la ERC³. Las personas con obesidad, en comparación con aquellas con un IMC inferior a 25 kg/m², presentan un aumento del riesgo de desarrollar ERC a lo largo de su vida de aproximadamente un 25 %⁴⁷.

Es probable que la pérdida de peso revierta la proteinuria al reducir diversos efectos nocivos. Esto se lograría mediante un mejor control de la PA, de la hiperglucemia y de la dislipidemia, así como una mejora en la sensibilidad a la insulina. Además, la pérdida de peso disminuye los niveles circulantes de leptina, reduce la secreción de la hormona del crecimiento y disminuye la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁴⁸.

Se debe aconsejar y alentar a las personas con obesidad, diabetes y ERC, especialmente a aquellas con una TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m², a perder peso^{1,3}.

Las intervenciones dietéticas y el ejercicio tienen efectos positivos sobre el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes con obesidad, DM2 y ERC, constituyendo un componente no farmacológico importante en el tratamiento⁴⁹. Se recomienda tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia por su efecto antiobesidad y su influencia en la inflamación, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y la progresión de la ERC⁵⁰.

Diversos ensayos controlados aleatorizados han demostrado que los iSGLT-2, los arGLP-1, los agonistas duales y la cirugía bariátrica tienen efectos renoprotectores en la enfermedad renal relacionada con la diabetes³.

Los iSGLT-2 pueden promover una pérdida de peso de aproximadamente 2-3 kg⁵¹, siendo una opción viable para el tratamiento de pacientes con obesidad y DM2. Además, desempeñan un papel fundamental en personas con diabetes y ERC, ayudando a evitar la morbimortalidad cardiovascular y a frenar la progresión de la ERC⁵².

Tanto los agonistas duales que actúan sobre los receptores del GLP-1 y los receptores del GIP, como los arGLP-1 han demostrado producir pérdidas significativas de peso. Estos medicamentos deben utilizarse preferentemente en pacientes con obesidad, DM2 y ERC ya que han evidenciado lograr una pérdida de peso que puede variar desde un 5 % hasta más del 22,5 %⁵³. Según diversos estudios, los fármacos que más

descenso de peso generan, en orden de mayor a menor, son: tirzepatida^{54,55}, semaglutida subcutánea/oral⁵⁶, liraglutida⁵⁷, dulaglutida⁵⁸ y el resto de los arGLP-1⁵⁹.

En caso de no lograr la pérdida de peso necesaria con cambios en el estilo de vida y/o tratamiento farmacológico, la cirugía bariátrica sigue siendo un tratamiento eficaz para la obesidad clínicamente grave y la DM2. Este procedimiento es el método más efectivo y sostenible para la pérdida de peso, y puede revertir o disminuir las complicaciones relacionadas con la obesidad, como la DM2 y otras⁶⁰. Sus beneficios terapéuticos van más allá de la simple reducción de peso. Distintos estudios han demostrado que la cirugía bariátrica puede estar asociada con un menor riesgo de ERC⁶¹, y de progresión hacia la enfermedad renal terminal en individuos en riesgo⁶². Además, el riesgo quirúrgico es solo ligeramente mayor en estas personas en comparación con la población general sometida a cirugía bariátrica, aunque siempre resulta fundamental realizar una evaluación cuidadosa y juiciosa para sopesar los beneficios de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad clínicamente severa y enfermedad renal crónica (ERC) frente a los riesgos potenciales⁶³. Es necesaria una rigurosa selección de los pacientes para optimizar los resultados.

6. Insuficiencia cardíaca (IC)

Otras de las novedades con respecto al algoritmo de 2022, es la inclusión de la IC como condicionante clínico en los pacientes con ERC y DM2. La IC es un importante problema de salud mundial que coexiste de manera frecuente en las personas con ERC y DM. Aproximadamente, entre el 25 % y el 40 % de los pacientes con IC tienen DM, y entre el 40 % y el 50 % de los pacientes con IC tienen ERC. A su vez, tanto la ERC como la DM, aumentan de forma significativa el riesgo de desarrollar IC⁶⁴.

La coexistencia de IC, ERC y DM aumenta el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular y por cualquier causa, y el riesgo de mortalidad en comparación con aquellas que presentan una o dos de estas enfermedades. De ahí la importancia de abordar esta comorbilidad en las personas con ERC y DM2.

Tratamiento

En el algoritmo recomendamos, en todas las personas con IC, DM2 y ERC, iniciar tratamiento con iSGLT-2. En los estudios de seguridad cardiovascular de estos fármacos en personas con DM2, con o sin IC, todos los iSGLT-2 demostraron reducir el riesgo de hospitalización por IC, mientras que canagliflozina,

dapagliflozina y empagliflozina demostraron reducciones significativas en el objetivo combinado de hospitalización por IC y muerte de origen cardiovascular. En personas con IC, independientemente de la fracción de eyección, los iSGLT-2 dapagliflozina y empagliflozina han demostrado reducir el riesgo en la variable combinada de hospitalización por IC y mortalidad cardiovascular^{65,66}, independientemente de la presencia o no de DM2.

Del mismo modo, independientemente de la fracción de eyección, en pacientes con síntomas o signos de congestión se recomienda el uso de diuréticos, que reducen las presiones de llenado cardíaco mejorando la disnea y la capacidad de ejercicio, y pudiendo disminuir el riesgo de hospitalización^{67,68}.

En personas con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) además de los beneficios demostrados y ya referidos de los iSGLT-2, se ha demostrado que la modulación del SRAA y del sistema nervioso simpático con IECA/ARAII o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (INRA), betabloqueantes y ARM mejora la supervivencia, reduce el riesgo de hospitalizaciones por IC y reduce los síntomas en pacientes con ICFEr⁶⁹.

Si a pesar del tratamiento optimizado con esta cuádruple terapia, el paciente con ICFEr persiste sintomático, se aconseja el uso de otras terapias farmacológicas y no farmacológicas, para lo que recomendamos la revisión del algoritmo de tratamiento de la IC en el paciente con DM2 de la redGDPS.

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1. Hiperpotasemia

La hiperpotasemia se define como un nivel de potasio sérico superior a 5-5,5 mEq/L. Su prevalencia en la población general es baja (2-3 %)⁷⁰, mientras que en pacientes con ERC esta prevalencia puede ascender hasta el 18-50 % a medida que desciende la TFG⁷¹. Se trata de una importante complicación de la ERC ya que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad⁷², de ahí que se incluya en el algoritmo como parte de las complicaciones a tratar.

El primer paso ante un hallazgo inicial de hiperpotasemia será descartar la pseudohiperpotasemia (hemólisis de la muestra, trombocitosis o leucocitosis extremas). Una vez confirmada la hiperpotasemia, es importante recordar que se considera una emergencia cualquier hiperpotasemia grave sintomática o con

repercusiones electrocardiográficas, así como una potasemia > 6,0 mEq/L aun en ausencia de signos o síntomas⁷³ (Figura 2) por lo que, ante estos hallazgos, se deberá derivar al paciente al servicio de urgencias hospitalarias para monitorización y tratamiento.

Figura 2. Clasificación de la hiperpotasemia.

Cambios ECG	+	Moderada	Severa	
	-	Leve	Moderada	Severa
		5,0*-5,9*	6,0-6,4	≥ 6,5

Niveles de potasio (mEq/L). *5,0 o límite bajo de normalidad.

Fuente: Clase *et al.*⁷³

Tratamiento

La hiperpotasemia leve puede ser tratada de forma ambulatoria¹. La primera medida que se debe tomar será corregir algunos factores modificables que puedan estar contribuyendo en la elevación del potasio sérico:

- Revisión de las terapias farmacológicas que puedan elevar la potasemia y, si fuera necesario, reducir la dosis o retirar. En este sentido se debe intentar mantener el tratamiento con iSRAA y ARM si la indicación es adecuada en virtud de mantener la protección cardiorenal que estos fármacos generan. No obstante, si se hubiera reducido o suspendido el tratamiento con motivo de un episodio agudo de hiperpotasemia, una vez estabilizado el potasio sérico, se debe reiniciar y/o ajustar a dosis óptima¹.
- Aporte dietético de potasio. Los alimentos más ricos en potasio son las frutas, las verduras, la carne, los productos lácteos o las legumbres. Aunque las recomendaciones habituales enfatizaban restringir frutas y verduras, estas tienen una baja tasa de absorción del potasio, un efecto alcalinizante neto y su contenido de carbohidratos estimula el transporte de potasio al espacio intracelular, minimizando el impacto sobre el potasio sérico¹. Por ello, no se recomienda restringir frutas y verduras porque privaría a los pacientes de los beneficios de una dieta cardiosaludable. Sí estaría indicado evitar aditivos alimentarios que contengan potasio, alimentos procesados y sustitutos de la sal que contienen más potasio que los alimentos frescos de origen vegetal.

El algoritmo plantea como segunda opción en el tratamiento de la hiperpotasemia, el uso de diuréticos. Las tiazidas y los diuréticos de asa aumentan la excreción urinaria de potasio y pueden reducir sus niveles cuando se usan para otras indicaciones. No se suelen emplear con el único objetivo de tratar la hiperpotasemia crónica, ya que pueden producir depleción de

volumen llegando incluso a causar fracaso renal agudo y también alteraciones hidroelectrolíticas. Sin embargo, se pueden utilizar en casos de hiperpotasemia crónica cuando se espera un beneficio adicional de su uso como un mejor control de la HTA, de la IC e incluso una mayor disminución de la albuminuria, especialmente en pacientes con estas comorbilidades en los que la combinación de diuréticos con bloqueo del SRA o ARM permite mantener el tratamiento con estos últimos⁷⁴.

Si a pesar de todo lo anterior, no se consigue mantener los niveles de potasio dentro de la normalidad, se recomienda el uso de captadores intestinales de potasio. Tanto patirómero como ciclosilicato de sodio y zirconio, son polímeros no absorbibles que intercambian en el intestino potasio por calcio y potasio por sodio, respectivamente, y han demostrado su eficacia tanto en el tratamiento agudo como a largo plazo de la hiperpotasemia, permitiendo mantener y titular iSRA, así como una dieta sin restricciones de fruta y verdura, con mejor tolerancia que el poliestireno sulfonato cálcico⁷⁵.

2. Hiperuricemia

El riñón es el principal órgano implicado en la excreción de ácido úrico de forma que, al disminuir la TFGe, aumentan los niveles séricos de urato siendo la gota y la nefrolitiasis las consecuencias más típicas.

Las GPC sobre del manejo de la ERC^{1,76} recomiendan iniciar la terapia reductora del ácido úrico después del primer episodio de gota, sobre todo si no se reconoce un precipitante evitable o el ácido úrico es >9 mg/dl. El objetivo es mantener unas cifras por debajo de los niveles de saturación, aceptándose, de forma general, un nivel objetivo inferior a 6 mg/dl (en pacientes con tofos, 5 mg/dl). El tratamiento de elección son los inhibidores de la xantina oxidasa y el alopurinol sigue siendo el fármaco más utilizado, comenzando con 50-100 mg al día (50 mg si TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y aumentando la dosis 50 mg cada 4 semanas hasta alcanzar el objetivo de urato sérico. También se puede emplear febuxostat a una dosis inicial de 40 mg al día escalando paulatinamente hasta 140 mg/día. Su eficacia y seguridad no se ha evaluado en pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y se requiere especial precaución en caso de ECV grave⁷⁷.

El tratamiento hipouricemiante se iniciará acompañado de profilaxis con colchicina durante 3-6 meses, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 0,5 mg al día en caso de ERC G3 y está contraindicada cuando la TFGe es <30 ml/min/1,73 m².

Como se ha comentado, la gota y la nefrolitiasis son las consecuencias conocidas de la hiperuricemia, si bien, en los últimos años, también se ha descrito una asociación entre ácido úrico y una amplia gama de trastornos como la HTA, ERC, ECV, DM y síndrome de resistencia a la insulina⁷⁸⁻⁸⁰, que no parecen estar relacionados con el depósito de cristales de urato y que podrían deberse a una variedad de acciones proinflamatorias, prooxidativas y vasoconstrictoras del ácido úrico⁷⁸.

Esto ha despertado el interés por el tratamiento de la hiperuricemia asintomática como forma de prevenir estas patologías asociadas. El tema es controvertido, sin embargo, aunque la asociación entre ácido úrico elevado y aumento del riesgo de ECV es indiscutible, la causalidad de la relación no se ha demostrado de forma concluyente⁸¹. Por otra parte, existen dudas sobre los potenciales beneficios terapéuticos y la evidencia es insuficiente para respaldar una intervención farmacológica en la hiperuricemia asintomática y ECV^{77,82}. Tampoco hay evidencia que avale este tratamiento con el fin de retrasar la progresión de la ERC⁸³. Es importante enfatizar que el tratamiento farmacológico hipouricemiente en enfermedades cardiometabólicas no está aprobado si bien se recomienda una restricción de alimentos con alto contenido de purinas.

3. Enfermedad mineral ósea asociada a ERC (EMO-ERC)

Los cambios en el metabolismo mineral óseo y las alteraciones en la homeostasis del calcio y el fosfato comienzan en las primeras etapas de la ERC⁸⁴, pero no se suelen manifestar hasta que la TFGe es $<45-50$ ml/min/1,73 m². Las principales alteraciones bioquímicas incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia, niveles séricos bajos de vitamina D y aumento de la hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario). Estos cambios se agrupan bajo el término general “enfermedad mineral-ósea asociada a enfermedad renal crónica” (EMO-ERC), que también puede incluir osteodistrofia renal y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos⁸⁴⁻⁸⁵, y que se asocia a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con ERC⁸⁶. Se recomienda comenzar la monitorización de los marcadores bioquímicos séricos de la EMO-ERC en la ERC G3a y la frecuencia dependerá de la presencia y gravedad de las anomalías, la etapa de la ERC y la velocidad de progresión^{85,87}.

Tratamiento

El tratamiento se basa en controlar el equilibrio entre calcio, fosfato y hormona paratiroidea (PTH), no obstante, no hay evidencias claras para aconsejar unos valores bioquímicos “objetivo”, especialmente de PTH (su aumento puede

representar un mecanismo compensatorio). La Sociedad Española de Nefrología⁸⁶ recomienda, en pacientes con ERC G3a-G5 y siempre que las medidas para lograrlo sean razonables, mantener niveles de calcio y fósforo en el rango de la normalidad mientras que la guía KDIGO es menos precisa y sugiere reducir los niveles elevados de fosfato “hacia el rango de la normalidad” y “evitar” la hipercalcemia⁸⁵. En definitiva, el tratamiento se apoyará en evaluaciones seriadas de estos marcadores considerados en conjunto, valorando la tendencia de sus cifras^{85,87}.

- **Hiperfosfatemia.** El control de la hiperfosfatemia implica limitar los fosfatos en la alimentación a menos de 800-1000 mg/día. La ingesta de fosfato generalmente es proporcional a la de proteínas por lo que estas se restringirán a 0,8 g/kg de peso/día sin comprometer la nutrición, limitando las de origen lácteo y las provenientes de carnes procesadas y fomentando el consumo de aquellas de origen vegetal¹. Se deben tener en cuenta las fuentes alimentarias: la capacidad de absorción intestinal de fosfato es menor con el de origen vegetal y mayor con el fósforo inorgánico, presente en aditivos alimentarios y bebidas carbonatadas.

El uso de quelantes de fosfato se reserva para pacientes con hiperfosfatemia progresiva o persistente, aunque no suelen ser necesarios antes de la categoría ERC G3b⁸⁶. Es preferible evitar, al menos a largo plazo, los que contienen aluminio y, en los basados en calcio, se debe controlar la dosis de este elemento pues se sugiere mayor riesgo de calcificación vascular en comparación con los quelantes sin calcio⁸⁸.

En la ERC está disminuida la excreción urinaria de calcio por lo que habitualmente no es necesario un aporte superior al recomendado en la población general.

- **Vitamina D.** A pesar de la elevada prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en pacientes con ERC, el papel de la suplementación y su beneficio clínico sigue sin estar aclarado^{89,90}. Por otra parte, no hay consenso sobre el umbral óptimo que se debe alcanzar de 25 (OH)D sérico y las GPC recomiendan corregir su déficit o insuficiencia con vitamina D nativa siguiendo la misma estrategia terapéutica que en la población general^{85,89}.

El calcitriol y los análogos de vitamina D se reservan para pacientes con ERC G4-G5 con hiperparatiroidismo secundario (HPTS) grave y progresivo⁸⁵.

- **Osteoporosis.** La EMO-ERC y la osteoporosis pueden coexistir, sin embargo, los medicamentos para la osteoporosis no se han estudiado en estos pacientes. Se aconseja realizar una densitometría ósea en personas con factores

de riesgo de osteoporosis y/o EMO-ERC siempre que los resultados vayan a influir en las decisiones terapéuticas. Si la densidad mineral ósea está disminuida (y/o existen fracturas por fragilidad) las opciones terapéuticas tendrán en cuenta la magnitud y reversibilidad de las anomalías bioquímicas y la progresión de la ERC^{85,86}.

En pacientes con ERC hasta G3b que tengan osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, pero sin evidencia de EMO-ERC (niveles de PTH en rango normal) el uso de bifosfonatos se regirá por las mismas pautas que para la población general⁸⁵. En general, en pacientes con FGE < 30 ml/min/1,73 m² no se recomiendan ya que se eliminan por vía renal y pueden causar efectos adversos.

La eficacia y seguridad de denosumab no depende de la función renal pero un evento adverso grave relacionado con este tratamiento es la hipocalcemia siendo necesario monitorizar y controlar el calcio sérico⁹¹.

- **Hiperparatiroidismo secundario (HPTS).** El tratamiento debe realizarse cuando los valores de PTH sean persistentemente elevados y en progresivo aumento. Se recomienda controlar los desencadenantes de la liberación de PTH (hiperfosfatemia, hipocalcemia, déficit de vitamina D)⁸⁵. En pacientes con ERC no sometidos a diálisis se desconoce el nivel óptimo de PTH si bien un aumento moderado traduce un mecanismo adaptativo para mantener una tasa de remodelado óseo normal ante la resistencia a la acción de la PTH que presentan estos pacientes⁸⁵. A nivel práctico, niveles persistentes 2-3 veces por encima del límite superior de normalidad, tras corregir la hiperfosfatemia y el déficit de vitamina D, son motivo de derivación para su seguimiento y valoración, si procede, de tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D.

4. Anemia

La anemia es una complicación frecuente en el paciente con ERC, especialmente en las etapas más avanzadas⁹². La etiología suele ser multifactorial, no solo se debe a la disminución de la producción de eritropoyetina sino también a una reducción de la vida media de los hematíes, a la pérdida crónica de hierro a nivel intestinal, a la mayor frecuencia de déficit de vitamina B12 y ácido fólico y la inflamación crónica que condiciona una peor dinámica del hierro corporal⁹³.

En pacientes con ERC se recomienda medir la concentración de hemoglobina (Hb)⁹⁴ cuando exista indicación clínica y:

- En caso de personas sin anemia, al menos anualmente en ERC G3 y 2 veces al año en ERC G4-G5.

- En personas con anemia que no reciben tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE-EPO), al menos cada 3 meses.

El estudio de la anemia de origen renal se iniciará en varones con una Hb <13 g/dl o en mujeres con Hb <12 g/dl o bien en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes con Hb <11 g/dl⁹⁵. Antes del diagnóstico es necesario descartar otras causas de anemia y asegurar una completa corrección de los depósitos de hierro ya que la administración de hierro (oral o endovenoso) puede mejorar los niveles de Hb incluso en ausencia de evidencia de ferropenia⁹⁶.

La anemia de origen renal suele ser normocítica y normocrómica, aunque no es infrecuente que coexista con una anemia por déficit de hierro en el mismo paciente⁹⁵.

En pacientes con ERC también es común el déficit de hierro. En la práctica clínica se pueden detectar dos situaciones concretas⁹⁶:

- Déficit absoluto de hierro: concentración sérica de ferritina <100 ng/ml e índice de saturación de transferrina (IST) <20 %; existe una depleción de las reservas de hierro.
- Déficit funcional de hierro: IST <20 % y una concentración de ferritina normal o alta. En esta situación, el hierro existente no se puede movilizar adecuadamente desde el sistema retículo-endotelial.

Tratamiento y derivación

El tratamiento se basa en la terapia con hierro y AEE-EPO⁹⁷. El objetivo es alcanzar unos niveles de ferritina entre 200-500 ng/ml y un IST en torno al 30 %⁹⁵.

En la primera situación descrita (déficit absoluto de hierro), el tratamiento se iniciará con ferrotterapia oral a una dosis de 200 mg/día de hierro elemental (Tabla 1). Si no se alcanzan los objetivos de los parámetros férricos en un plazo de 3 meses, indicativo de un déficit funcional del metabolismo del hierro (segunda situación descrita), o bien el paciente presenta una intolerancia a la ferrotterapia por vía oral o se requiere una respuesta rápida de la Hb^{95,96}, se derivará para la administración de hierro parenteral.

Una vez descartadas otras causas de anemia y siendo los parámetros férricos adecuados, si la Hb es ≤ 10 g/dl se remitirá al paciente a Nefrología para valorar tratamiento con AEE-EPO; en este caso el objetivo es mantener la Hb entre 10 y 12 g/dl⁹⁵. La ferrotterapia permite una respuesta más adecuada al tratamiento con AEE-EPO así como reducir su dosis.

En la Figura 3 se muestra el algoritmo de estudio y remisión a Nefrología propuesto por Cases⁹⁵.

Tabla 1. Compuestos de hierro oral disponibles.

Compuestos	Hierro elemento (mg por dosis)
Compuestos ferrosos (FE II). Vía oral	
Ferroglicina sulfato	FerroSanol [®] , Ferbisol [®] : 100 mg (cápsula), Glutaferro gotas [®] : 30 mg/ml
Hierro gluconato	Losferron [®] : 80 mg (comprimido)
Hierro lactato	Cromatonbic Ferro [®] : 37,5 mg (vial bebible)
Hierro sulfato	FeroGradumet [®] : 105 mg (comprimido); Tardyferon [®] : 80 mg (comprimido)
Compuestos férricos (FE III). Vía oral	
Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina [®] , Kilor [®] , Profer [®] , Syron [®] 600: 80 mg (sobre)
	Ferroprotina [®] , Kilor [®] , Profer [®] , Syron [®] 300: 40 mg (sobre)
Ferrocilinato	Podertonic adultos [®] : 112 mg (sobre)
Hierro succinilcaseína	Ferplex [®] , Ferrocur [®] , Lactoferrina [®] : 40 mg (vial bebible)

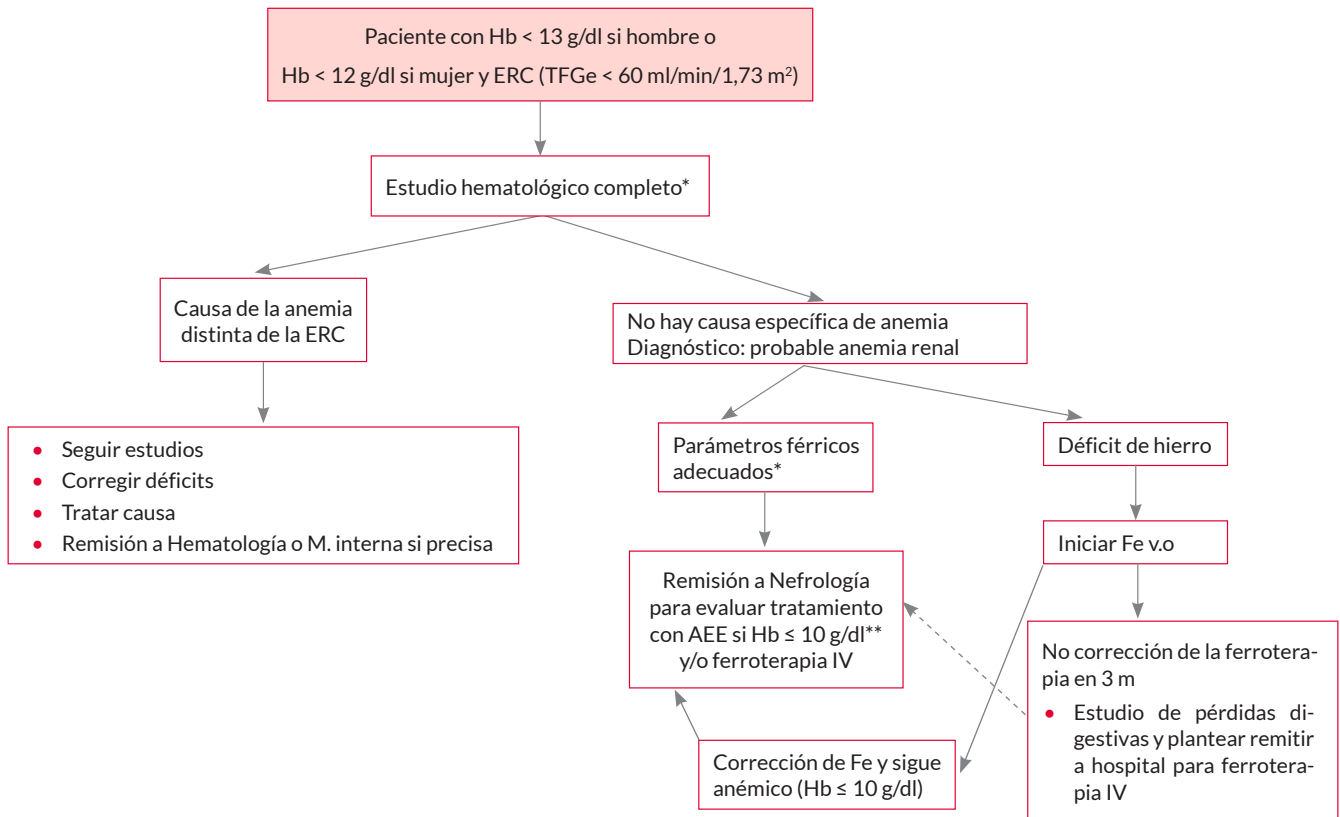
Fuente: Cases *et al.*⁹⁵

MATERIAL COMPLEMENTARIO

En esta nueva versión del algoritmo, en la zona central, se resalta la importancia de la monitorización y seguimiento periódico del paciente, así como el ajuste de fármacos según la función renal. En relación con esta recomendación, el algoritmo se acompaña, como material complementario, de dos tablas: en una se establece el estadiaje y pronóstico de la ERC (Tabla 2) y en otra se reflejan las dosis recomendadas (según la TFGe) de los fármacos más utilizados en pacientes con DM2 y ERC (Tabla 3).

En el primer caso, se trata de un mapa de calor de estadificación según la TFGe (G1 a G5) y la albuminuria (A1 a A3)^{1,98} que permite valorar el pronóstico y la progresión de la ERC así como el riesgo de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalización, ECV (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, IC, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica), lesión renal aguda y necesidad de terapia renal sustitutiva. Utilizando un código de colores, refleja el riesgo en función del grado de enfermedad renal (verde, amarillo, naranja, rojo y rojo oscuro) y clasifica a los pacientes como de bajo, moderado, alto y muy alto riesgo, a la vez que refuerza

Figura 3. Algoritmo del tratamiento de la anemia de origen renal.



*Ver estudio hematológico completo y normalidad de los parámetros férricos en ERC en el texto.

**Plantear también si Hb entre 10 y 11 g/dl en pacientes jóvenes activos y/o anemia sintomática.

Fuente: Cases *et al.*⁹⁵

la importancia de utilizar tanto la TFGe como la albuminuria para valorar la gravedad y el pronóstico en estos pacientes. Esta tabla muestra el riesgo relativo de resultados adversos para cada categoría de enfermedad renal en comparación con personas sin ERC, si bien no permite predecir riesgos individuales.

El cálculo del riesgo absoluto individual para cada resultado está influenciado, entre otras variables, por la causa subyacente de la enfermedad renal, las características demográficas, las comorbilidades, el estilo de vida, el nivel socioeconómico y los eventos intercurrentes⁹⁹ y requiere la utilización de herramientas precisas de predicción de riesgo para el evento adverso específico que hayan sido validadas externamente. De este modo, el riesgo relativo del mapa de calor se debe interpretar como un factor multiplicador de las variables enumeradas.

La monitorización de la albuminuria y la TFGe es fundamental, no solo para actualizar el estadiaje, sino también para identificar las estrategias de actuación más adecuadas en cada momento y evaluar la eficacia de tratamientos específicos. Como es lógico, aquellos pacientes con mayor riesgo

de progresión de la enfermedad y/o complicaciones (menor TFGe y/o mayor nivel de albuminuria) deben someterse a un seguimiento más frecuente. La cifra que aparece en los recuadros de la Tabla 2 sirve de orientación sobre la periodicidad (veces/año) de seguimiento recomendado que oscila de una vez al año (color amarillo) a cuatro veces o más (color rojo oscuro)³. La aparición de eventos intercurrentes o la evaluación de la respuesta terapéutica a una determinada intervención pueden modificar el seguimiento del paciente.

Para mantener la eficacia del tratamiento y reducir el riesgo de eventos adversos, máxime en un contexto de coexistencia de comorbilidades, es necesario ajustar la posología de algunos fármacos a la TFGe¹⁰⁰ por lo que hemos considerado útil facilitar una tabla con la dosis recomendada de los antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, hipouricemiantes y quelantes de potasio más utilizados en personas con DM2 y ERC (Tabla 3). No obstante, se debe tener en cuenta que las fichas técnicas pueden verse sometidas a actualizaciones por lo que es necesario revisarlas.

Tabla 2. Estadiaje, pronóstico y seguimiento de la ERC.

MATERIAL COMPLEMENTARIO: Algoritmo de tratamiento de la ERC en personas con DM2. redGDPS 2024.		DERIVACIÓN A NEFROLOGÍA		ALBUMINURIA			RIESGO CRECIENTE
				A1 < 30 mg/g	A2 30 - 299 mg/g	A3 ≥ 300 mg/g	
				Normal o ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada	
 Riesgo bajo Riesgo moderado Riesgo alto Riesgo muy alto	FILTRADO GLOMERULAR G1 ≥ 90 G2 60 - 89 G3a 45 - 59 G3b 30 - 44 G4 15 - 29 G5 < 15	Normal o alto		1	3	Estadiaje y pronóstico de la ERC según el FG y albuminuria Mortalidad global Mortalidad CV Hospitalización ECV ERT LRA ERC progresiva	
		Ligeramente disminuido		1	3		
		Descenso leve a moderado	1	2	3		
		Descenso moderado a severo	2	3	3		
		Descenso severo	3	3	4+		
		Fallo renal	4+	4+	4+		

*solicitando TFGe, albuminuria e iones.

CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: evento cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal terminal; FG: filtrado glomerular; LRA: lesión renal aguda; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. 2. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102:974-989.

Fuente: adaptada de Boer *et al.*⁹⁸

Tabla 3. Dosis de fármacos en ERC según TFGe.

	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Metformina	0,5-3 g/día (2-3 toms)	Máx 2 g/día	Máx 1 g/día	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Repaglinida			0,5-4 mg/día (3 tomas)			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Pioglitazona			15-45 mg/día	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Stagilipina	100 mg/día	50 mg/día	25 mg/día			
Vildagliptina	50 mg/día	FC < 50 mg/día				
Alogliptina	25 mg/día	FC < 50-12,5 mg/día	6,25 mg/día			
Saxagliptina	5 mg/día	2,5 mg/día	No recomendado			
Linagliptina	5 mg/día	5 mg/día				
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Canagliflozina	100-300 mg/día	100 mg/día	No recomendado iniciar con FG < 30			
Dapagliflozina	10 mg/día	No recomendado iniciar con FG < 25				
Empagliflozina	10-25 mg/día	10 mg/día	No recomendado iniciar con FG < 20			
Erugliflozina	5-15 mg/día	No iniciar	No recomendado			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Liraglutida		1,2-1,8 mg/día	No recomendado			
Dulaglutida		0,7-1,5 mg/semana	No recomendado			
Semaglutida sc		0,25-1 mg/semana	No recomendado			
Semaglutida oral		3-14 mg/día	No recomendado			
Eksenatida LAR		2 mg/semana	No recomendado			
Lixisenatida		10-20 µg/día	No recomendado			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Tirzepatida		5-15 mg/día				
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Insulina						
FG: ml/min/1,73m²						

	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Captopril	FC < 40-46 25-150 mg/día	FC < 10-46 25-150 mg/día	FC < 10-20 25-150 mg/día	FC < 10-20 25-150 mg/día	FC < 10-20 25-150 mg/día	FC < 10-20 25-150 mg/día
Lisinopril	FC < 10-30 2,5-5 mg/día	FC < 10-30 2,5-5 mg/día	FC < 10-30 2,5-5 mg/día	FC < 10-30 2,5-5 mg/día	FC < 10-30 2,5-5 mg/día	FC < 10-30 2,5-5 mg/día
Enalapril	FC < 10-30 5-10 mg/día	FC < 10-30 5-10 mg/día	FC < 10-30 5-10 mg/día	FC < 10-30 5-10 mg/día	FC < 10-30 5-10 mg/día	FC < 10-30 5-10 mg/día
Ramipril	2,5-10 mg/día	2,5-5 mg/día	1,25 mg-5 mg/día			
Perindopril	4 mg/día	2 mg/día	2 mg/día			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Candesartán	8-32 mg/día	4 mg/día				
Iresartán		150-300 mg/día				
Losartán		125-150 mg/día				
Olmesartán	10-40 mg/día	FC < 20-60 10-20 mg/día				
Temisartán		20-80 mg/día	20 mg/día			
Valsartán		40-320 mg/día	FC < 10 a dialisis Evitar			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Sacubitril/valsartán	495 mg-970 mg cada 12 horas	Dosis inicial: 24/26 mg cada 12 horas	FC < 10-30 24/26 mg cada 12 horas	FC < 10-30 no recomendado	FC < 10-30 no recomendado	FC < 10-30 no recomendado
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Amilofipino			5-10 mg/día			
Mandipipino	10-20 mg/día	Precaución al subir de 10 a 20 mg	FC < 10-30 20 mg	FC < 10-30 no recomendado	FC < 10-30 no recomendado	FC < 10-30 no recomendado
Lercanidipino	10-20 mg/día	Precaución al subir de 10 a 20 mg	Contraindicado			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Aterolol	50-100 mg/día	FC < 15-15 50 mg/día	25 mg/día días de diálisis			
Bisoprolol	5-20 mg/día	5 mg/día	FC < 20-5-10 mg/día			
Carvedilol		6,25-100 mg/día				
Metoprolol		100-400 mg/día				
Nebivolol		125-10 mg/24h	No recomendado			
FG: ml/min/1,73m²						

	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Espironolona	12,5-400 mg/4h	25 mg/días alternos	No recomendado			
Finerona	Iniciar 10 mg/día	Iniciar 10 mg/día	No recomendado (FC < 25)			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Hydrocortisona	12,5-100 mg/día (1-2 tomas)		No recomendado			
Indapamida	1,5-5 mg/día		No recomendado			
Clortalidona	25-200 mg/día		No recomendado			
Furosemida		20-80 mg/día				
Tonaxemida		2,5-40 mg/día				
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Cicloclato de sodio y circono		10 g/días horas 2-3 días				
Patrómero alcohólico		Dosis de mantenimiento 5 g/días horas a 5-10 g/día				
Policresulfato cálcico		8,4-25,2 g/día				
		15 g/6-8 horas				
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Loxastatina	10-80 mg/día		No recomendado dosis > 20 mg			
Simvastatina	5-80 mg/día		No recomendado dosis > 10 mg			
Pravastatina	1-4 mg/día	Precaución utilización	Contraindicada < 4 mg			
Pravastatina	10-40 mg/día	Dosis recomendada inicio 10 mg				
Rosuvastatina	5-40 mg/día	Iniciar 5 mg	Contraindicado			
Fluvastatina	20-80 mg/día	Contraindicada-40 mg	Iniciar con dosis < 40 mg			
Ahorvastatina		10-80 mg/día				
Ezetimiba		10 mg/día				
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Icosapento de Etilo		1-2 g dos veces al día				
Ácido Bemipediico	180 mg/24 horas		Precaución. Vigilar reacciones adversas			
FG	> 60	60-45	< 45-30	< 30-15	< 15	DIALISIS
Altopurinol	Iniciar con 100 mg/día		Valor inicial con < 100 mg/día o 100 mg a intervalos mayores de 24h			
Febuxostat	80-120 mg/día		Precaución			
FG: ml/min/1,73m²						

Fuente: elaboración propia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
2. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024 Jul;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
4. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2012.
5. Shaddock R, Anderson KV, Beyth R. Renal Repercussions of Medications. *Prim Care.* 2020 Dec;47(4):691-702. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.006.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
11. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
14. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 May 24. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
15. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022 Dec 23;16(5):797-808. doi: 10.1093/ckj/sfac274.
16. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 1;41(1):47-55. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02663-3.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
18. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):412-9. doi: 10.1136/bmj.321.7258.412.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan 30;348(5):383-93. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
20. Guide NICE. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng203.
21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
22. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension.* 2022 Jan;79(1):4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434.
23. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;2006(4):CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Apr 29;4:CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.pub2.

24. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008.
25. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892-903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
26. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008 May;19(5):999-1000. doi: 10.1681/ASN.2007060693.
27. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016 Feb 11;352: i438. doi: 10.1136/bmj.i438.
28. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, Lovato T, Lemley KV, Hanson RL, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013 Sep;62(9):3224-31. doi: 10.2337/db12-1512.
29. Labrador PJ, González-Sanchidrián S, Polanco S, Davin E, Fuentes JM, Gómez-Martino JR. Detección y clasificación de la enfermedad renal crónica en Atención Primaria y la importancia de la albuminuria. *Semergen*. 2018 Mar;44(2):82-89. doi: 10.1016/j.semerg.2016.11.009.
30. Górriz JL, Puchades MJ. Detección de la enfermedad renal crónica mediante la determinación de filtrado glomerular estimado y albuminuria. ¿Estamos incumpliendo las recomendaciones de las guías? *Semergen*. 2018 Mar;44(2):79-81. doi: 10.1016/j.semerg.2018.03.001.
31. Sánchez-Calavera MA, Navarro RG, Otal EA, González IB, Pardo DE, Celma LH, et al.; (ERCAR-DM Study Investigators). Prevalence and characteristics of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes mellitus in the Autonomous Community of Aragon. *Prim Care Diabetes*. 2024 Jul 10:S1751-9918(24)00117-7. doi: 10.1016/j.pcd.2024.06.006.
32. Duff R, Awofala O, Arshad MT, Lambourg E, Gallacher P, Dhaun N, et al. Global health inequalities of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Feb 22:gfae048. doi: 10.1093/ndt/gfae048.
33. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1662-73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
34. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
36. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
37. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
38. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
39. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing haemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
40. Gil-Terrón N, Cerain-Herrero MJ, Subirana I, Rodríguez-Latre LM, Cunillera-Puértolas O, Mestre-Ferrer J, et al. Cardiovascular risk in mild to moderately decreased glomerular filtration rate, diabetes and coronary heart disease in a southern European region. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Mar;73(3):212-8. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.006.
41. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jan 11;30(1):8-16. doi: 10.1093/eurjpc/zwac176.
42. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(24):1807-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehz065.
43. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
44. SHARP Collaborative Group. 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;785-794. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
45. Borrego FJ, Liébana A, Borrego J, Pérez del Barrio P, Gil JM, García Cortés MJ, Sánchez Perales C, Serrano P, Pérez Bañasco V. Rabdomiolisis y fracaso renal agudo secundario a estatinas [Rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to statins]. *Nefrología*. 2001 May-Jun;21(3):309-13.

46. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, Pedro-Botet J, Pintó X, Valdivielso P. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019 May-Jun;31(3):128-139. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.002.
47. Zhang X, Lerman LO. Obesity and renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Aug 15;309(4):F273-9. doi: 10.1152/ajprenal.00547.2014.
48. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, Gang X, Wang G. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023 Jan 1;324(1):E24-E41. doi: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
49. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, Balena A, Santucci S, Frontani R, et al. Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients With Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients.* 2020 Jan 27;12(2):333. doi: 10.3390/nu12020333.
50. Moinuddin I, Leehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008 Jan;15(1):83-96. doi: 10.1053/j.ackd.2007.10.004.
51. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019 Jun;20(6):816-828. doi: 10.1111/obr.12841.
52. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
53. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
54. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
55. Venniyoor A. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Oct 13;387(15):1433-1434. doi: 10.1056/NEJMc2211120.
56. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
57. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Jan;27(1):75-86. doi: 10.1002/oby.22359.
58. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):765-773. doi: 10.2337/dc20-1473.
59. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet.* 2023 Apr 1;401(10382):1116-1130. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.
60. Abdul Wahab R, le Roux CW. A review on the beneficial effects of bariatric surgery in the management of obesity. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022 Sep;17(5):435-446. doi: 10.1080/17446651.2022.2110865.
61. Fischer H, Weiss RE, Friedman AN, Imam TH, Coleman KJ. The relationship between kidney function and body mass index before and after bariatric surgery in patients with chronic kidney disease. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 Mar;17(3):508-515. doi: 10.1016/j.soard.2020.11.010.
62. Chang AR, Grams ME, Navaneethan SD. Bariatric Surgery and Kidney-Related Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2017 Mar;2(2):261-270. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.010.
63. Docherty NG, le Roux CW. Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):709-720. doi: 10.1038/s41581-020-0323-4.
64. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med.* 2022;12(1):1-10. doi: 10.1159/000520909.
65. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.
66. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022 Feb 3;43(5):416-426. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798.
67. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
68. Ruiz Quintero MA. Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Diabetes práctica* 2023; 14(Supl Extr 4):1-46. doi: <https://doi.org/10.52102/diabetpract.ICfracciondeeyeccion.art5>.
69. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
70. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Nov;10(11):653-62. doi: 10.1038/nrneph.2014.168.

71. Belmar Vega L, Galabía ER, Bada da Silva J, Bentanachs González M, Fernández Fresnedo G, Piñera Haces C, et al. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39(3):277-86. doi: 10.1016/j.nefro.2018.11.011.
72. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of Dietary Potassium Restrictions in CKD on Clinical Outcomes: Benefits of a Plant-Based Diet. *Kidney Med*. 2020 Jun 15;2(4):476-87. doi: 10.1016/j.xkme.2020.04.007.
73. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al.; Conference Participants. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):42-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018.
74. Ortiz A, Galán CDA, Carlos Fernández-García J, Cerezo JG, Ochoa RI, Núñez J, Gutiérrez FP, Navarro-González JF. Consensus document on the management of hyperkalemia. *Nefrología (Engl Ed)*. 2024 Jan 1:S2013-2514(23)00178-5. doi: 10.1016/j.nefro.2023.12.002.
75. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int*. 2018;93(2):325-34. doi:10.1016/j.kint.2017.08.038.
76. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea M, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2023;42(3):233-64 doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010.
77. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
78. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1-11. doi:10.1016/j.ejim.2020.07.006.
79. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):7-15. doi: 10.1515/cclm-2015-0523.
80. Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, Kuwabara M, Kumar A, García Arroyo FE, et al. Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular Calcification, and Renal Damage. *Semin Nephrol*. 2020;40(6):574-585. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.12.004.
81. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ*. 2017;357:j2376. doi: 10.1136/bmj.j2376.
82. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021;13(5):e14855. doi: 10.7759/cureus.14855.
83. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833.
84. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, et al. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12223. doi: 10.3390/ijms232012223.
85. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
86. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Dolores Arenas M, Caravaca F, 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: 2021 (SEN-MM). *Nefrología* 2022;42(S3):1-37.
87. Sridharan K. Chronic kidney disease mineral and bone disorder: A guide for general practice. *Aust J Gen Pract*. 2023 Jan-Feb;52(1-2):52-7. doi: 10.31128/AJGP-03-22-6365.
88. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615.
89. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;39(1):18-28. doi: 10.1016/j.nefro.2018.07.004.
90. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, Talbot B, Shah N, Hawley CM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82(5):543-58. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.04.003.
91. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* 2015;41(2):129-37. doi: 10.1159/000380960.
92. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther*. 2021; 38(1):52-75. doi: 10.1007/s12325-020-01524-6.
93. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1631-4. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
94. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279-335.
95. 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. doi: 10.1016/j.nefro.2017.09.004.
96. Cases A, Puchades MJ, de Sequera P, Quiroga B, Martín-Rodríguez L, Górriz JL, et al. Ferroterapia en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica no en diálisis: perspectiva del grupo de anemia de la S.E.N. *Nefrología* 2021;41(2): 123-36. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.003.
97. Locatelli F, Bárány P, Covic A, de Francisco A, del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial Transplant*. 2013; 28:1346-59. doi.org/10.1093/ndt/gft033.

98. De Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.
99. Wu H, Zhou P, Hu L, Xu M, Tian D. Risk prediction of the progression of chronic kidney disease stage 1 based on peripheral blood samples: construction and internal validation of a nomogram. *Ren Fail*. 2023;45(2):2278298. doi: 10.1080/0886022X.2023.2278298.
100. Guirguis-Blake J, Keppel GA, Holmes J, Force RW, Kriegsman W, Baldwin LM. Prescription of high-risk medications among patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from the Washington, Wyoming, Alaska, Montana and Idaho region Practice and Research Network. *Fam Pract*. 2018 Sep 18;35(5):589-594. doi: 10.1093/fampra/cmz001. PMID: 29529172; PMCID: PMC6142720.