# INTRODUCCION VOLUMEN 3:
# Diabetes y Riñón

## PRESENTACIÓN DE LA OBRA

*Casos clínicos en Nefrología con Aprendizaje Basado en Problemas* transforma el estudio en un auténtico entrenamiento clínico. A través de casos reales, preguntas clave y decisiones diagnósticas y terapéuticas, el lector aprende a razonar y actuar como en la práctica médica diaria.

Dirigida a opositores MIR, estudiantes de Medicina y médicos residentes, esta colección permite desarrollar no solo conocimientos, sino también habilidades de análisis y toma de decisiones clínicas.

Asimismo, constituye una herramienta útil para profesores de Medicina que deseen incorporar metodologías basadas en casos y aprendizaje activo en su docencia.

La colección consta de 15 volúmenes. Cada uno puede leerse de forma independiente, pero en conjunto ofrecen un recorrido sólido, coherente y completo por la Nefrología clínica.

La información contenida en este libro no sustituye el juicio clínico profesional, las guías de práctica clínica vigentes, los protocolos institucionales ni la valoración individualizada de cada paciente. Dado que la medicina evoluciona constantemente, se recomienda verificar siempre diagnósticos, indicaciones, tratamientos, dosis, contraindicaciones e interacciones en fuentes actualizadas y documentos oficiales.

Las marcas comerciales, nombres de productos, sociedades científicas o instituciones mencionadas pertenecen a sus respectivos titulares y se citan exclusivamente con fines docentes e identificativos.

**Copyright © 2026**

Ángel Martín de Francisco; Juan Manuel López Gómez; Víctor Lorenzo Sellares

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, así como su distribución, comunicación pública, transformación o transmisión por cualquier medio o procedimiento, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, grabación u otros, sin la autorización previa y por escrito de los titulares de los derechos, salvo en los casos legalmente previstos.

Publicación independiente a través de Amazon KDP.

**Colección: Casos Clínicos en Nefrología. Aprendizaje Basado en Problemas**
**Volumen 3. Diabetes y Riñón**
**Autores:** Ángel Martín de Francisco; Juan Manuel López Gómez; Víctor Lorenzo Sellares
**Edición:** Primera edición
**Año:** 2026

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a todas las personas que, a través de la práctica clínica, la docencia y el intercambio continuo de conocimiento, han contribuido a la elaboración de esta obra.

Asimismo, desean dejar constancia del apoyo recibido por diversas herramientas de inteligencia artificial durante el proceso de desarrollo del contenido. ChatGPT contribuyó en la estructuración y organización de materiales; Jenni AI se utilizó como apoyo en la generación preliminar de casos clínicos, posteriormente revisados y adaptados por los autores; y NotebookLM facilitó la elaboración de preguntas tipo test.

Todo el material generado con el apoyo de estas herramientas ha sido sometido a un proceso de revisión crítica y validación científica mediante Open Evidence, incluyendo contenidos, preguntas, respuestas y referencias bibliográficas. La versión definitiva de cada volumen fue revisada y aprobada por un experto en el área temática correspondiente, quien evaluó la consistencia científica, la adecuación de los contenidos y la validez de las recomendaciones incluidas.

Los autores asumen íntegramente la responsabilidad final del contenido de la presente obra.

## AUTORES

**Ángel L Martín de Francisco Hernández**
Catedrático de Nefrología. Universidad de Cantabria.
Especialista en Nefrología.
Ex Presidente de la Sociedad Española de Nefrología.
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Víctor Lorenzo Sellares**
Especialista en Nefrología.
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

**Juan Manuel López Gómez**
Jefe de Sección de Nefrología
Especialista en Nefrología.
Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

## CÓMO USAR ESTE LIBRO

Este libro está diseñado para un aprendizaje activo basado en casos clínicos. Cada capítulo sigue una estructura común de **17 apartados**, pensada para reproducir de forma progresiva el razonamiento clínico: desde la presentación inicial del paciente hasta la integración diagnóstica, la decisión terapéutica y la consolidación final de los conocimientos.

La información se presenta de forma secuencial. En determinados momentos encontrarás **pausas de razonamiento**. Conviene detener la lectura e intentar responderlas antes de continuar, del mismo modo que habría que tomar una decisión ante un paciente real.

**1. Qué vas a aprender en este capítulo**

Define los principales objetivos de aprendizaje del caso. Permite conocer desde el inicio qué competencias clínicas, diagnósticas y terapéuticas se pretende adquirir.

**2. Introducción breve**

Sitúa el problema clínico en contexto y presenta los conceptos fundamentales necesarios para comprender el caso, sin anticipar su resolución.

**3. Caso clínico**

Presenta al paciente, sus antecedentes y el escenario clínico general. Es el punto de partida a partir del cual se desarrollará progresivamente el razonamiento.

**4. Fase 1. Presentación inicial**

Expone los primeros síntomas, signos, datos analíticos y exploraciones disponibles, reproduciendo la información que habitualmente tendría el clínico en una primera valoración.

**5. Pausa 1. Razonamiento clínico inicial**

Plantea la primera pregunta del caso. Invita a identificar los problemas principales, establecer un diagnóstico diferencial y decidir qué hipótesis deben priorizarse antes de disponer de nueva información.

**6. Fase 2. Análisis inicial**

Incorpora nuevos datos clínicos y desarrolla el razonamiento sobre las distintas posibilidades diagnósticas. Se analizan las pruebas realizadas, su interpretación y las alternativas que deben descartarse.

**7. Pausa 2. Siguiente paso diagnóstico**

Obliga a decidir cuál debe ser el siguiente paso. Puede centrarse en una prueba diagnóstica, una biopsia, una exploración adicional o en la interpretación de nuevos hallazgos antes de conocer el diagnóstico definitivo.

**8. Fase 3. Integración diagnóstica**

Reúne toda la información disponible y establece el diagnóstico más probable o definitivo. Se explica cómo encajan los diferentes hallazgos y por qué otras alternativas pierden relevancia.

**9. Fase 4. Razonamiento terapéutico y evolución**

Analiza las opciones de tratamiento, sus indicaciones, riesgos y alternativas. El caso continúa con la evolución del paciente y muestra cómo las decisiones terapéuticas deben adaptarse a la respuesta clínica.

**10. Pausa 3. Decisión terapéutica**

Plantea la decisión terapéutica más relevante o compleja del caso. Invita a elegir una estrategia teniendo en cuenta la evidencia disponible, las características del paciente y el balance entre beneficio y riesgo.

**11. Discusión final del caso**

Desarrolla en profundidad los aspectos clínicos más importantes. Integra fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y evidencia científica, destacando especialmente los problemas que pueden generar dudas en la práctica clínica.

**12. Puntos clave MIR**

Resume de forma estructurada los conceptos de mayor interés diagnóstico y terapéutico, con especial atención a aquellos que pueden resultar útiles para la preparación del MIR y para la práctica clínica diaria.

**13. Errores frecuentes**

Recoge los fallos más habituales en el diagnóstico, interpretación de pruebas o tratamiento del problema abordado. Su objetivo es ayudar a reconocer y evitar decisiones aparentemente razonables pero incorrectas.

**14. Lo que debes recordar**

Ofrece una síntesis final de los mensajes esenciales del caso. Está pensado como una revisión rápida de aquello que debería permanecer después de finalizar el capítulo.

**15. Autoevaluación**

Incluye **10 preguntas tipo MIR**, cada una con cuatro opciones de respuesta y una única respuesta correcta. Todas incorporan una explicación razonada para reforzar los conceptos aprendidos y entrenar el razonamiento clínico.

**16. Respuestas razonadas a las pausas**

Recoge nuevamente, de forma literal, las tres preguntas planteadas durante el caso y desarrolla su respuesta. Permite comparar el razonamiento realizado durante la lectura con la interpretación final una vez conocida toda la información.

**17. Bibliografía esencial**

Reúne las referencias científicas fundamentales utilizadas para sustentar el contenido del capítulo, seleccionadas entre guías clínicas, consensos internacionales, estudios relevantes y publicaciones de especial interés para la práctica nefrológica

La forma óptima de uso es: **leer → detenerse → razonar → comprobar**.
Este enfoque convierte el estudio en un entrenamiento clínico más eficaz y cercano a la práctica real.

**COLECCIÓN COMPLETA**

*MIR: Casos clínicos en Nefrología con Aprendizaje Basado en Problemas*

**Volumen 1:** Hipertensión Arterial y Enfermedad renal vascular

**Volumen 2:** Nefropatías glomerulares primarias

**Volumen 3:** Diabetes y riñón

**Volumen 4:** Riñón en enfermedades sistémicas

**Volumen 5:** Nefropatías intersticiales e Infecciones urinarias

**Volumen 6:** Nefrología urológica

**Volumen 7:** Onconefrología

**Volumen 8:** Poliquistosis y Enfermedades hereditarias

**Volumen 9**: Síndrome Cardiorrenal, Hepatorrenal

**Volumen 10**: Insuficiencia renal aguda

**Volumen 11**: Enfermedad renal crónica

**Volumen 12**: Diálisis

**Volumen 13**: Trasplante renal

**Volumen 14**: Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base

**Volumen 15**: Casos complejos multidisciplinares

**VOLUMEN 3. Diabetes y Riñón**

La relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad renal constituye uno de los mayores retos de la medicina contemporánea, tanto por su elevada prevalencia como por su impacto en la morbimortalidad y la progresión hacia la enfermedad renal crónica. La nefropatía diabética representa, en la actualidad, la principal causa de insuficiencia renal en muchos países, lo que la convierte en un área clave dentro de la Nefrología clínica y la medicina interna.

**Revisión Experto del Volumen 3**

**Marian Goicoechea Diezhandino**

Jefe de Servicio de Nefrología Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Profesor Asociado de Medicina Universidad Complutense de Madrid

# VOLUMEN 3: CASOS CLÍNICOS

**Caso 1** Albuminuria persistente en diabético tipo 2: nefroprotección

**Caso 2** Proteinuria franca y deterioro de la TFG en paciente con diabetes mal controlada. La terapia de 4 pilares

**Caso 3** Diabético con fracaso renal agudo tras uso de contraste yodado: prevención y manejo del CA-AKI

**Caso 4** Hipoglucemias recurrentes en diabético con ERC avanzada: el reto del control glucémico seguro

**Caso 5** Acidosis láctica asociada a metformina en paciente con ERC: una emergencia metabólica prevenible

**Caso 6** Hiperpotasemia en diabético con ERC y uso de IECA/ARA-II. Cómo mantener la nefroprotección sin sacrificar la seguridad

**Caso 7** Diabético tipo 1 con nefropatía incipiente y retinopatía: el debut de las complicaciones microvasculares

**Caso 8** Nefropatía diabética atípica con progresión rápida: cuándo sospechar una enfermedad renal no diabética

**Caso 9** Diabético con pie diabético infectado, sepsis y fracaso renal agudo

**Caso 10 El** triángulo Cardiorrenal metabólico (DM2 + IC + ERC)

**ABREVIATURAS**

ADA: American Diabetes Association
ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina II

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoide
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
ERC: Enfermedad renal crónica
HTA: Hipertensión arterial
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
IC: Insuficiencia cardíaca
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MALA: acidosis láctica asociada a metformina
MCG: Monitorización Continua de Glucosa
PA: Presión arterial
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SZC: Ciclosilicato de sodio y circonio
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada
UACR: Cociente albúmina/creatinina en orina
arGLP-1: Agonistas del receptor de GLP-1
iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
ns-MRA: Antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos

# ÍNDICE

CASO 1. Albuminuria persistente en diabético tipo 2: nefroprotección

CASO 2. Proteinuria franca y deterioro de la TFG en diabetes mal controlada: la terapia de cuatro pilares

CASO 3. Diabético con fracaso renal agudo tras uso de contraste yodado: prevención y manejo del CA-AKI

CASO 4. Hipoglucemias recurrentes en diabético con ERC avanzada: el reto del control glucémico seguro

CASO 5. Acidosis láctica asociada a metformina en paciente con ERC: una emergencia metabólica prevenible

CASO 6. Hiperpotasemia en diabético con ERC y uso de IECA/ARA-II. Cómo mantener la nefroprotección sin sacrificar la seguridad

CASO 7. Diabético tipo 1 con nefropatía incipiente y retinopatía: el debut de las complicaciones microvasculares

CASO 8. Nefropatía diabética atípica con progresión rápida: cuándo sospechar una enfermedad renal no diabética

CASO 9. Diabético con pie diabético infectado, sepsis y fracaso renal agudo

CASO 10. El triángulo cardio-renal-metabólico: manejo integrado del paciente con diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

# CASO 1. Albuminuria persistente en diabético tipo 2: nefroprotección

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Definir los criterios diagnósticos de albuminuria persistente y su importancia como marcador de riesgo cardiovascular y renal.
2. Clasificar correctamente la enfermedad renal crónica según la clasificación KDIGO (estadios G y A).
3. Aplicar los "pilares de la nefroprotección" según las guías ADA/KDIGO 2024: bloqueo del SRAA, iSGLT2 y ARM no esteroideos.
4. Titular correctamente los IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada, no solo a dosis que controle la presión arterial.
5. Reconocer el descenso inicial de TFGe con iSGLT2 como un efecto hemodinámico esperado y no una indicación de suspensión.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **American Diabetes Association (ADA)** y **KDIGO** recomiendan un enfoque integral para el manejo de la diabetes y la enfermedad renal crónica (ERC), basado en múltiples "pilares terapéuticos" que van más allá del control glucémico.

**Cribado y diagnóstico:**

El cribado de ERC debe incluir la medición de **albuminuria** (cociente albúmina/creatinina en orina, UACR) y **TFGe** anualmente en todos los pacientes con diabetes tipo 2 y en aquellos con diabetes tipo 1 con ≥5 años de evolución. La ERC se define como UACR ≥30 mg/g o TFGe <60 ml/min/1,73 m² de forma persistente (>3 meses).

**Pilares del tratamiento**

1. **Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina (SRAA):** Los IECA o ARA-II deben ser el tratamiento de primera línea para la hipertensión en pacientes con diabetes y albuminuria (UACR ≥30 mg/g), titulados a la **dosis máxima tolerada** para maximizar el efecto antiproteinúrico, no solo para controlar la presión arterial.
2. **Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2):** Se recomienda tratar a los pacientes con DM2, ERC y TFGe ≥20 ml/min/1,73 m² con un iSGLT2 (recomendación 1A de KDIGO). Esta

recomendación es **independiente del nivel de HbA1c** o de la necesidad de control glucémico adicional, ya que los beneficios renales y cardiovasculares son independientes de la glucemia. Los iSGLT2 pueden iniciarse incluso si los objetivos glucémicos ya están alcanzados.

3. **Metformina:** Se recomienda en pacientes con DM2, ERC y TFGe ≥30 ml/min/1,73 m², con ajuste de dosis cuando el TFGe es <45 ml/min/1,73 m².
4. **Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1):** Se recomiendan si no se alcanzan los objetivos glucémicos a pesar de metformina e iSGLT2, o si estos no se toleran.
5. **ARM no esteroideos: finerenona** en pacientes sin control de albuminuria (ensayos Figaro y Fidelio)

**Manejo del descenso inicial de TFGe con iSGLT2:**

La iniciación de iSGLT2 se asocia con un **descenso reversible del TFGe** que generalmente no requiere suspensión del fármaco. De hecho, los iSGLT2 parecen proteger contra la lesión renal aguda. Los protocolos de los ensayos CREDENCE y DAPA-CKD especificaron la continuación del fármaco incluso cuando el TFGe cayó por debajo de los umbrales de inicio.

---

**American Diabetes Association (ADA) y KDIGO**

La enfermedad renal diabética (ERD) es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica terminal en el mundo desarrollado. La **albuminuria persistente** (anteriormente denominada "microalbuminuria") es el marcador más temprano de daño renal y un predictor independiente de riesgo cardiovascular elevado.

El paradigma de tratamiento ha evolucionado de un enfoque "glucocéntrico" a uno de **protección de órganos diana** mediante terapias con beneficio cardiovascular y renal demostrado, independientemente de su efecto sobre la glucemia.

En un paciente con DM2, HTA y albuminuria persistente, el tratamiento debe incluir: IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada + iSGLT2 + metformina (si TFGe ≥30). El objetivo no es solo controlar la glucemia y la PA, sino frenar la progresión renal y reducir el riesgo cardiovascular.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 64 años con **diabetes mellitus tipo 2 de 8 años de evolución** e **hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años**. Actualmente sigue tratamiento con:

- Metformina 1000 mg/12h
- Linagliptina 5 mg/día
- Enalapril 10 mg/día
- Atorvastatina

Refiere buena adherencia al tratamiento, aunque reconoce que su control glucémico es irregular y no sigue una dieta estricta.

**Revisión anual:**

- **Presión arterial en consulta**: 136/84 mmHg (promedio de tres tomas)
- **Peso**: 78 kg; IMC: 29,5 kg/m²
- **Exploración física**: Sin edemas, sin soplos abdominales

**Analítica de sangre:**

- Glucosa basal: 145 mg/dL
- **HbA1c: 7,7%**
- **Creatinina: 0,9 mg/dL** (TFGe >90 ml/min/1,73 m²)
- Potasio: 4,3 mEq/L
- Colesterol LDL: 95 mg/dL (en tratamiento con atorvastatina)

**Cribado renal:**

- **Cociente albúmina/creatinina en orina (UACR): 152 mg/g**
- Se repite la prueba a las 8 semanas: **UACR: 168 mg/g** (confirmación)

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cumple la paciente los criterios para el diagnóstico de albuminuria persistente?
2. ¿Qué estadio de enfermedad renal crónica presenta según la clasificación KDIGO?
3. ¿Cuál es el objetivo de presión arterial recomendado para este perfil de paciente?
4. ¿Qué implicaciones tiene la albuminuria para el riesgo cardiovascular?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Definición de albuminuria persistente:**

La albuminuria se clasifica según el UACR:

- **A1 (normal a ligeramente aumentada)**: <30 mg/g
- **A2 (moderadamente aumentada)**: 30-299 mg/g (antes "microalbuminuria")
- **A3 (severamente aumentada)**: ≥300 mg/g (antes "macroalbuminuria")

La paciente presenta **UACR de 152-168 mg/g** en dos determinaciones separadas por 8 semanas, lo que confirma **albuminuria persistente en categoría A2**

**Clasificación KDIGO:**

Con un TFGe >90 ml/min/1,73 m² y albuminuria A2, la paciente se clasifica como **ERC estadio G1A2**:

- **G1**: TFGe ≥90 ml/min/1,73 m² (función renal normal o alta)
- **A2**: Albuminuria moderadamente aumentada (30-299 mg/g)

Aunque la función de filtrado está conservada, la presencia de **daño estructural** (albuminuria) define la ERC y confiere un **riesgo cardiovascular significativamente elevado**

**Importancia de la albuminuria:**

La albuminuria no es solo un marcador de daño glomerular, sino un **predictor independiente** de:

- Progresión a enfermedad renal terminal
- Eventos cardiovasculares (infarto, ictus, insuficiencia cardíaca)
- Mortalidad cardiovascular

Por cada duplicación del UACR, el riesgo de eventos renales y cardiovasculares aumenta aproximadamente un 30-40%.

**Objetivos de presión arterial:**

Según las guías KDIGO 2024 y ADA, el objetivo de PA sistólica en pacientes con diabetes y ERC es **<120 mmHg** si se mide de forma estandarizada, o **<130/80 mmHg** según otras guías. La paciente tiene 136/84 mmHg, por lo que **no alcanza el objetivo**.

**7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Es suficiente la dosis actual de Enalapril (10 mg) si la paciente tolera bien el fármaco?
2. ¿Qué nuevo "pilar" farmacológico debería añadirse para reducir el riesgo de progresión renal?
3. ¿Qué papel juega la finerenona en este contexto?
4. ¿Qué recomendaciones sobre la ingesta de sodio son necesarias?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y PLAN TERAPÉUTICO**

**Diagnóstico:**

**Enfermedad Renal Diabética estadio G1A2** (TFGe >90 ml/min/1,73 m² con albuminuria moderadamente aumentada) en paciente con DM2 e HTA no controlada.

**Los pilares de la nefroprotección según ADA/KDIGO 2024:**

**1. Bloqueo del SRAA a dosis máxima tolerada:**

El Enalapril 10 mg/día es **insuficiente**. Debe titularse a la **dosis máxima aprobada y tolerada** (20-40 mg/día) para maximizar el efecto antiproteinúrico, independientemente de si la PA ya está controlada.

**2. Inhibidores de SGLT2:**

Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) son ahora **tratamiento de primera línea** en pacientes con DM2 y ERC con TFGe ≥20 ml/min/1,73 m², independientemente del nivel de HbA1c.

Beneficios demostrados:

- Reducción del 38% en el riesgo de progresión de ERC
- Reducción del riesgo de insuficiencia renal terminal
- Reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Reducción de la mortalidad cardiovascular

**3. Antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos (ARM-ns):**

La **finerenona** está indicada en pacientes con DM2 y ERC con albuminuria persistente (UACR ≥30 mg/g) a pesar del tratamiento con IECA/ARA-II a dosis máxima, con potasio sérico normal.

Los ensayos FIDELIO-DKD (Bakris) y FIGARO-DKD (Pitt) demostraron que finerenona reduce:

- Progresión de ERC
- Eventos cardiovasculares (especialmente insuficiencia cardíaca)

**4. Control glucémico:**

Objetivo de HbA1c individualizado, generalmente <7% en la mayoría de los pacientes, con flexibilidad según comorbilidades y riesgo de hipoglucemia.

**5. Medidas no farmacológicas:**

- **Restricción de sodio**: <2000 mg/día (aproximadamente 5 g de sal)
- **Control del peso**: Objetivo de pérdida del 5-10% si hay sobrepeso/obesidad
- **Actividad física**: 150 minutos/semana de ejercicio moderado
- **Cese del tabaquismo**

**Plan terapéutico para esta paciente:**

1. **Titular Enalapril** de 10 mg a **20 mg/día** (con control de potasio y creatinina a las 2 semanas)
2. **Añadir Dapagliflozina 10 mg/día** (o Empagliflozina 10 mg/día)
3. **Mantener Metformina** 1000 mg/12h

4. **Valorar suspender Linagliptina** si el control glucémico mejora con el iSGLT2 (simplificación del régimen)
5. **Reforzar dieta hiposódica** (<2 g de sodio/día)
6. **Control analítico** a las 4-6 semanas: creatinina, potasio, UACR

**9. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO. Manejo del descenso inicial de TFGe**

Antes de continuar:

1. ¿Qué descenso de TFGe es esperable tras iniciar un iSGLT2?
2. ¿Cuándo debe suspenderse el iSGLT2 por deterioro de función renal?
3. ¿Qué monitorización es necesaria tras iniciar el tratamiento?
4. ¿Cuándo considerar añadir finerenona?

---

**10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO**

**Control a las 6 semanas:**

- PA: 128/78 mmHg (mejoría)
- Creatinina: 1,0 mg/dL (TFGe 85 ml/min/1,73 m²) → **Descenso del 5-10% del TFGe, esperado y aceptable**
- Potasio: 4,5 mEq/L (normal)
- UACR: 95 mg/g (reducción del 40%)
- HbA1c: 7,3% (mejoría)

**Interpretación del descenso de TFGe:**

El descenso inicial del TFGe del 5-15% tras iniciar un iSGLT2 es un **efecto hemodinámico esperado y reversible**, no una indicación de suspensión.Este descenso refleja la reducción de la presión intraglomerular (efecto nefroprotector a largo plazo). Solo debe considerarse suspensión si:

- Descenso >30% del TFGe
- Síntomas de hipovolemia severa
- Hiperpotasemia significativa
- Inicio de terapia renal sustitutiva

**Control a los 6 meses:**

- PA: 124/76 mmHg (objetivo alcanzado)
- Creatinina: 0,95 mg/dL (TFGe 88 ml/min/1,73 m²) → Estabilización
- Potasio: 4,4 mEq/L
- **UACR: 70 mg/g** (reducción >50% respecto al basal)

- HbA1c: 7,1%
- Peso: 75 kg (pérdida de 3 kg)

**Valoración de añadir finerenona:**

Dado que la paciente ha respondido bien al tratamiento con IECA + iSGLT2 (reducción >50% de albuminuria), se puede **diferir la adición de finerenona** por el momento. Sin embargo, si la albuminuria persistiera >30 mg/g a pesar del tratamiento optimizado, estaría indicado añadir finerenona para maximizar la nefroprotección.

**Pronóstico:**

La reducción de la albuminuria >30-50% se asocia con un **excelente pronóstico renal a largo plazo** y una reducción significativa del riesgo cardiovascular.

---

## 11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

**La revolución en el manejo de la enfermedad renal diabética**

El manejo de la ERD ha experimentado una transformación radical en la última década. El paradigma ha evolucionado de un enfoque centrado exclusivamente en el control glucémico y tensional a una estrategia de **protección de órganos diana** mediante fármacos con beneficio cardiovascular y renal demostrado.

**Los cuatro pilares de la nefroprotección en 2026:**

1. **Bloqueo del SRAA** (IECA o ARA-II a dosis máxima tolerada)
2. **Inhibidores de SGLT2** (independientemente del control glucémico)
3. **Antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos** (finerenona, si persiste albuminuria)
4. **Agonistas del receptor de GLP-1** (si se necesita control glucémico adicional o para beneficio cardiovascular)

**Evidencia de los iSGLT2:**

El metaanálisis SMART-C de 2026, que incluyó 70.361 participantes de 10 ensayos, demostró que los iSGLT2 reducen el riesgo de progresión de ERC en un **38%** (HR 0,62; IC 95%: 0,57-0,68), de forma consistente en todos los subgrupos de TFGe y albuminuria, incluyendo pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² y aquellos con albuminuria mínima.

**Importancia de la titulación del IECA/ARA-II:**

Un error frecuente es mantener dosis bajas de IECA/ARA-II cuando el paciente sigue teniendo albuminuria significativa. El beneficio antiproteinúrico es **dosis-dependiente**, y la titulación a dosis máxima tolerada es fundamental para maximizar la nefroprotección.

**El papel de la finerenona:**

La finerenona es un ARM no esteroideo que ha demostrado reducir la progresión de ERC y los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y albuminuria persistente a pesar del tratamiento con IECA/ARA-II. A diferencia de la espironolactona, tiene menor riesgo de hiperpotasemia y efectos antiandrogénicos.

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. La **albuminuria persistente** se define como UACR 30-299 mg/g en al menos 2 de 3 muestras en 3-6 meses [1,3.]
2. La clasificación KDIGO combina **TFGe (G1-G5)** y **albuminuria (A1-A3)** para estratificar el riesgo.
3. Los **IECA/ARA-II deben titularse a dosis máxima tolerada**, no solo a la dosis que controla la PA.
4. Los **iSGLT2 son de primera línea** en DM2 con ERC y TFGe ≥20 ml/min/1,73 m², independientemente del control glucémico.
5. El **descenso inicial del TFGe del 5-15%** con iSGLT2 es esperado y no indica suspensión.
6. La **finerenona** está indicada si persiste albuminuria ≥30 mg/g a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima.
7. El objetivo de PA en diabetes con ERC es **<130/80 mmHg** (o <120 mmHg sistólica si se mide de forma estandarizada).
8. La **reducción de albuminuria >30-50%** se asocia con mejor pronóstico renal y cardiovascular.
9. La **restricción de sodio** (<2 g/día) potencia el efecto de los fármacos del SRAA.
10. Los **arGLP-1** (semaglutida, liraglutida) tienen beneficio cardiovascular y renal adicional.

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Inercia terapéutica**: Mantener dosis bajas de IECA/ARA-II cuando el paciente sigue teniendo albuminuria significativa.
- **No añadir iSGLT2** porque la HbA1c ya está controlada. Los beneficios renales y cardiovasculares son independientes del control glucémico.
- **Suspender el iSGLT2** por un descenso inicial leve del TFGe (5-15%), que es un efecto hemodinámico esperado y reversible.

- **Falsos positivos de albuminuria**: No considerar que infecciones urinarias, ejercicio intenso, fiebre o menstruación pueden elevar el UACR de forma transitoria.
- **No confirmar la albuminuria** con una segunda muestra antes de establecer el diagnóstico.
- **Miedo a la hiperpotasemia**: No iniciar o titular IECA/ARA-II por temor a la hiperpotasemia, cuando el potasio basal es normal. **Miedo a la hiperpotasemia**: No iniciar o titular IECA/ARA-II por temor a la hiperpotasemia, cuando el potasio basal es normal. Los captores de potasio son una herramienta posible para poder usar farmacos nefroprotectores cuando el potasio es alto.
- **No monitorizar** creatinina y potasio tras iniciar o titular IECA/ARA-II o añadir finerenona.

## 14. LO QUE DEBES RECORDAR

Lo primero es la **extensión de las indicaciones de los iSGLT2**. El metaanálisis SMART-C de 2026 demostró que los iSGLT2 reducen la progresión de ERC de forma consistente en **todos los subgrupos de TFGe y albuminuria**, incluyendo pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² y aquellos con albuminuria mínima o ausente. Esto apoya su uso rutinario en todo el espectro de la ERC.

El segundo es el reconocimiento de la **semaglutida** como fármaco con beneficio renal demostrado. La FDA ha aprobado semaglutida para reducir el riesgo de progresión de ERC en pacientes con DM2 y ERC, basándose en los resultados del ensayo FLOW.

El tercero es la **simplificación del algoritmo terapéutico**. Las guías actuales recomiendan iniciar simultáneamente IECA/ARA-II + iSGLT2 + metformina en pacientes con DM2 y ERC, sin necesidad de escalonamiento secuencial.

Finalmente, se enfatiza la importancia del **cribado anual** de albuminuria y TFGe en todos los pacientes con diabetes, ya que la detección temprana permite intervenciones que pueden prevenir la progresión a enfermedad renal terminal.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Mujer de 64 años con DM2 de 8 años de evolución, HTA y UACR de 152 mg/g confirmado en dos determinaciones. TFGe >90 ml/min/1,73 m². ¿Cuál es el estadio de ERC según la clasificación KDIGO?

A) G1A1

B) G1A2

C) G2A2

D) G3aA2

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Con TFGe >90 ml/min/1,73 m² (G1) y UACR 152 mg/g (A2: 30-299 mg/g), la paciente se clasifica como **ERC estadio G1A2**. Aunque la función de filtrado está conservada, la presencia de albuminuria define la ERC y confiere riesgo cardiovascular elevado.

---

**Pregunta 2**

**¿Cuál es la combinación terapéutica inicial recomendada para un paciente con DM2, HTA y albuminuria persistente según las guías ADA/KDIGO 2024?**

A) Solo Metformina y control de dieta

B) IECA/ARA-II a dosis bajas y un diurético tiazídico

C) IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada + iSGLT2

D) Solo iSGLT2 y suspender otros antihipertensivos

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Las guías ADA/KDIGO 2024 recomiendan **IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada + iSGLT2** como tratamiento de primera línea en pacientes con DM2, HTA y albuminuria. El IECA/ARA-II debe titularse para maximizar el efecto antiproteinúrico, no solo para controlar la PA.

---

**Pregunta 3**

**¿Cuál es el descenso de TFGe esperable y aceptable tras iniciar un iSGLT2?**

A) No debe haber ningún descenso

B) 5-15%, que es un efecto hemodinámico reversible

C) >30%, que indica nefroprotección

D) 50%, que requiere suspensión inmediata

**Respuesta correcta: B**

Comentario: El descenso inicial del TFGe del **5-15%** tras iniciar un iSGLT2 es un efecto hemodinámico esperado y reversible que refleja la reducción de la presión intraglomerular. No es indicación de suspensión. Solo debe considerarse suspensión si el descenso es >30% o hay síntomas de hipovolemia severa.

---

**Pregunta 4**

**¿Cuándo está indicado añadir finerenona en un paciente con DM2 y ERC?**

A) Como tratamiento de primera línea en todos los pacientes

B) Si persiste albuminuria ≥30 mg/g a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada

C) Solo si hay hiperpotasemia

D) Solo si el TFGe es <15 ml/min/1,73 m²

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La **finerenona** está indicada en pacientes con DM2 y ERC con **albuminuria persistente (≥30 mg/g) a pesar del tratamiento con IECA/ARA-II a dosis máxima**, con potasio sérico normal. Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD demostraron reducción de progresión de ERC y eventos cardiovasculares.

---

**Pregunta 5**

**¿Por qué los iSGLT2 se recomiendan en pacientes con DM2 y ERC independientemente del nivel de HbA1c?**

A) Porque sus beneficios renales y cardiovasculares son independientes del control glucémico

B) Porque son los hipoglucemiantes más potentes

C) Porque no tienen efectos secundarios

D) Porque son los únicos fármacos aprobados para ERC

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Los iSGLT2 tienen **beneficios renales y cardiovasculares independientes del control glucémico**. Deben usarse incluso si los objetivos de HbA1c ya están alcanzados, ya que su mecanismo de nefroprotección (reducción de la presión intraglomerular) es independiente de la glucemia.

---

**Pregunta 6**

**¿Cuál es el objetivo de presión arterial recomendado en pacientes con diabetes y ERC según las guías actuales?**

A) <150/90 mmHg

B) <140/90 mmHg

C) <130/80 mmHg (o <120 mmHg sistólica si se mide de forma estandarizada)

D) <110/70 mmHg

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Las guías KDIGO recomiendan un objetivo de PA sistólica **<120 mmHg** si se mide de forma estandarizada, mientras que otras guías recomiendan **<130/80 mmHg**. En cualquier caso, el objetivo es más estricto que en la población general.

---

**Pregunta 7**

**¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la titulación de IECA/ARA-II es correcta?**

A) Deben mantenerse a dosis bajas para evitar hipotensión

B) Deben titularse a la dosis máxima tolerada para maximizar el efecto antiproteinúrico

C) Solo deben usarse si hay hipertensión severa

D) Están contraindicados si hay albuminuria

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Los IECA/ARA-II deben titularse a la **dosis máxima aprobada y tolerada** para maximizar el efecto antiproteinúrico, no solo para controlar la PA. El beneficio sobre la albuminuria es dosis-dependiente.

---

**Pregunta 8**

**Según el metaanálisis SMART-C de 2026, ¿en qué subgrupos de pacientes los iSGLT2 reducen la progresión de ERC?**

A) Solo en pacientes con TFGe >60 ml/min/1,73 m²

B) Solo en pacientes con albuminuria severa (>300 mg/g)

C) Solo en pacientes sin diabetes

D) En todos los subgrupos de TFGe y albuminuria, incluyendo TFGe <30 y albuminuria mínima

**Respuesta correcta: D**

Comentario: El metaanálisis SMART-C de 2026 demostró que los iSGLT2 reducen la progresión de ERC de forma consistente en **todos los subgrupos de TFGe y albuminuria**, incluyendo pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² y aquellos con albuminuria mínima o ausente.

---

**Pregunta 9**

**¿Cuál de las siguientes es una causa de falso positivo de albuminuria que debe considerarse antes de confirmar el diagnóstico?**

A) Ayuno prolongado

B) Infección urinaria activa

C) Hipoglucemia

D) Tratamiento con metformina

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Antes de confirmar el diagnóstico de albuminuria persistente, deben descartarse causas de elevación transitoria del UACR: infección urinaria activa, ejercicio intenso en las 24 horas previas, fiebre, menstruación, insuficiencia cardíaca descompensada e hiperglucemia severa. Por ello, se requieren al menos 2 de 3 muestras positivas en un período de 3-6 meses para confirmar el diagnóstico.

---

**Pregunta 10**

**¿Qué recomendación sobre la ingesta de sodio forma parte del tratamiento nefroprotector en un paciente con diabetes y ERC albuminúrica?**

A) Menos de 2 g de sodio al día

B) Entre 4 y 5 g de sodio al día

C) No es necesario limitar el sodio si recibe un IECA

D) Aumentar el sodio para evitar el descenso inicial del TFGe con iSGLT2

**Respuesta correcta: A**

Comentario: En la ERC diabética se recomienda una ingesta de sodio inferior a 2 g/día (aproximadamente 5 g de sal). La restricción de sodio mejora el control tensional y potencia el efecto antiproteinúrico del bloqueo del SRAA.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

**1. ¿Cumple la paciente los criterios para el diagnóstico de albuminuria persistente?**

Sí. La albuminuria persistente se define como UACR entre 30-299 mg/g (categoría A2) en al menos 2 de 3 muestras recolectadas en un período de 3-6 meses.La paciente presenta:

- Primera determinación: UACR 152 mg/g
- Segunda determinación (8 semanas después): UACR 168 mg/g

Ambos valores están en el rango A2 (30-299 mg/g), confirmando albuminuria persistente moderadamente aumentada.

**2. ¿Qué estadio de enfermedad renal crónica presenta según la clasificación KDIGO?**

**Estadio G1A2:**

- G1: TFGe ≥90 ml/min/1,73 m² (función renal normal o alta)

- A2: Albuminuria moderadamente aumentada (30-299 mg/g)

La clasificación KDIGO combina el TFGe (estadios G1-G5) con la albuminuria (categorías A1-A3) para estratificar el riesgo de progresión renal y eventos cardiovasculares. Aunque el TFGe está conservado, la presencia de albuminuria define la ERC y confiere un riesgo moderado de progresión.

**3. ¿Cuál es el objetivo de presión arterial recomendado para este perfil de paciente?**

**Según las guías KDIGO 2024 y ADA:**

- PA sistólica <120 mmHg si se mide de forma estandarizada (medición automatizada en consulta)
- <130/80 mmHg según otras guías y en medición convencional

**La paciente tiene 136/84 mmHg, por lo que no alcanza el objetivo y requiere intensificación del tratamiento antihipertensivo.**

**4. ¿Qué implicaciones tiene la albuminuria para el riesgo cardiovascular?**

**La albuminuria es un predictor independiente de:**

- Eventos cardiovasculares mayores (infarto, ictus, muerte cardiovascular)
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Progresión a enfermedad renal terminal
- Mortalidad por todas las causas

**Por cada duplicación del UACR, el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta aproximadamente un 30-40%. La albuminuria refleja disfunción endotelial sistémica, no solo daño renal.**

---

**Respuestas a la Pausa 2**

**1. ¿Es suficiente la dosis actual de Enalapril (10 mg) si la paciente tolera bien el fármaco?**

No. Los IECA/ARA-II deben titularse a la dosis máxima aprobada y tolerada para maximizar el efecto antiproteinúrico, no solo para controlar la presión arterial

El beneficio sobre la albuminuria es dosis-dependiente:

- Enalapril: Dosis máxima 40 mg/día (o 20 mg/12h)
- Debe titularse progresivamente con monitorización de creatinina y potasio

**En esta paciente, con buena tolerancia y potasio normal (4,3 mEq/L), está indicado aumentar a Enalapril 20 mg/día como mínimo.**

**2. ¿Qué nuevo "pilar" farmacológico debería añadirse para reducir el riesgo de progresión renal?**

**Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2):**

Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) son ahora tratamiento de primera línea en pacientes con DM2 y ERC con TFGe ≥20 ml/min/1,73 m², independientemente del nivel de HbA1c.

**Beneficios demostrados:**

- Reducción del 38% en progresión de ERC
- Reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Reducción de mortalidad cardiovascular
- Efecto nefroprotector independiente del control glucémico

**3. ¿Qué papel juega la finerenona en este contexto?**

La finerenona (ARM no esteroideo) está indicada como tercer pilar si persiste albuminuria ≥30 mg/g a pesar del tratamiento optimizado con IECA/ARA-II a dosis máxima + iSGLT2.

**En esta paciente, se debe:**

1. Primero optimizar IECA (titular a dosis máxima)
2. Añadir iSGLT2
3. Reevaluar albuminuria a los 3-6 meses
4. Si persiste UACR ≥30 mg/g, añadir finerenona
5. ¿Qué recomendaciones sobre la ingesta de sodio son necesarias?

**Se recomienda una ingesta de sodio <2000 mg/día (aproximadamente 5 g de sal) para:**

- Potenciar el efecto antiproteinúrico de los IECA/ARA-II
- Mejorar el control de la presión arterial
- Reducir la retención de líquidos

La restricción de sodio es especialmente importante porque una dieta alta en sodio atenúa el efecto de los bloqueadores del SRAA.

---

**Respuestas a la Pausa 3**

**1. ¿Qué descenso de TFGe es esperable tras iniciar un iSGLT2?**

**Un descenso del 5-15% del TFGe es esperable y aceptable tras iniciar un iSGLT2**

**Este descenso:**

- Es un efecto hemodinámico reversible
- Refleja la reducción de la presión intraglomerular (mecanismo nefroprotector)
- Se estabiliza en 2-4 semanas
- Es reversible tras suspender el fármaco

- No indica daño renal ni es indicación de suspensión

**2. ¿Cuándo debe suspenderse el iSGLT2 por deterioro de función renal?**

**Indicaciones de suspensión:**

- Descenso del TFGe >30% respecto al basal
- Síntomas de hipovolemia severa
- Hiperpotasemia significativa (>5,5 mEq/L persistente)
- Inicio de terapia renal sustitutiva (diálisis)
- Cetoacidosis diabética (suspensión temporal)

**No suspender por:**

- Descenso del TFGe del 5-15%
- TFGe que cae por debajo del umbral de inicio (puede continuarse hasta diálisis)

**3. ¿Qué monitorización es necesaria tras iniciar el tratamiento?**

Monitorización recomendada:

**A las 2-4 semanas de iniciar/titular IECA o añadir finerenona:**

- Creatinina sérica y TFGe
- Potasio sérico

**A las 4-6 semanas de iniciar iSGLT2:**

- Creatinina sérica y TFGe (para documentar el descenso inicial esperado)
- Glucemia (ajustar otros antidiabéticos si hay riesgo de hipoglucemia)

**A los 3-6 meses:**

- UACR (para evaluar respuesta al tratamiento)
- HbA1c
- Perfil lipídico

4. ¿Cuándo considerar añadir finerenona?

**Indicaciones para añadir finerenona:**

- Paciente con DM2 y ERC
- Albuminuria persistente ≥30 mg/g a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada
- Potasio sérico ≤4,8 mEq/L (para minimizar riesgo de hiperpotasemia)
- TFGe ≥25 ml/min/1,73 m²

**En esta paciente, si tras 3-6 meses de tratamiento optimizado (IECA a dosis máxima + iSGLT2) el UACR persiste ≥30 mg/g, estaría indicado añadir finerenona 10-20 mg/día.**

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

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.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

de Boer IH, Khunti K, Sadusky 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). Kidney Int. 2022;102(5):974-989.

Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol.* 2017;46(6):462-472

Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al.; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):274-282.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87.

Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis. JAMA. 2026;335(3):233-244.

Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, Ruff CT, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(1):15-28.

Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-121.

# CASO 2. Proteinuria franca y deterioro de la TFG en diabetes mal controlada: la terapia de cuatro pilares

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Clasificar la enfermedad renal diabética avanzada según la clasificación KDIGO (estadios G y A).
2. Reconocer la macroalbuminuria (UACR ≥300 mg/g) como marcador de alto riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.
3. Aplicar la "terapia de cuatro pilares" para la nefroprotección: bloqueo del SRAA, iSGLT2, finerenona y arGLP-1.
4. Individualizar los objetivos de HbA1c según el estadio de ERC y el riesgo de hipoglucemia.
5. Ajustar la dosis de metformina según el TFGe y reconocer cuándo debe suspenderse.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **American Diabetes Association (ADA)** y **KDIGO** recomiendan un enfoque integral y multimodal para el manejo de la diabetes y la enfermedad renal crónica avanzada, basado en múltiples "pilares terapéuticos" que van más allá del control glucémico

**Pilares del tratamiento:**

1. **Bloqueo del SRAA:** Un IECA o ARA-II es el tratamiento de primera línea para la hipertensión en pacientes con diabetes y albuminuria (UACR ≥30 mg/g), titulado a la **dosis máxima tolerada**. En pacientes con UACR ≥300 mg/g, los IECA/ARA-II han demostrado reducir la progresión a insuficiencia renal terminal.
2. **Inhibidores de SGLT2:** Se recomienda tratar a los pacientes con DM2, ERC y TFGe ≥20 ml/min/1,73 m² con un iSGLT2 con beneficio renal o cardiovascular demostrado. Una vez iniciado, puede continuarse incluso con TFGe más bajos.
3. **Antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos (ns-MRA):** La finerenona puede añadirse al tratamiento con IECA/ARA-II e iSGLT2 en pacientes con DM2 y albuminuria persistente (>30 mg/g) para reducir la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares. Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD demostraron reducciones del 18% y 13% en los desenlaces renales y cardiovasculares compuestos, respectivamente.

4. **Metformina:** Se recomienda en pacientes con DM2 y TFGe ≥30 ml/min/1,73 m². La dosis debe reducirse a **1000 mg/día máximo** cuando el TFGe está entre 30-45 ml/min/1,73 m², y en algunos pacientes con TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² con alto riesgo de acidosis láctica.

**Objetivos glucémicos:**

KDIGO recomienda un objetivo de HbA1c **individualizado entre 6,5% y 8,0%** en pacientes con diabetes y ERC no tratados con diálisis.Para pacientes con ERC avanzada (estadios G3-G4) y mayor riesgo de hipoglucemia, un objetivo de **7,5% a 8,0%** puede ser más apropiado, especialmente si reciben insulina o sulfonilureas.

**Monitorización:**

Se recomienda evaluación glucémica semestral en pacientes estables que alcanzan objetivos, y trimestral en aquellos con manejo intensivo o que no alcanzan metas.En pacientes con UACR ≥300 mg/g, la función renal debe monitorizarse al menos dos veces al año.

**Presión arterial:**

El objetivo de PA en pacientes con diabetes, ERC y albuminuria es **130/80 mmHg** o **120 mmHg sistólica** si se mide de forma estandarizada.

---

**American Diabetes Association (ADA) y KDIGO**

La **enfermedad renal diabética avanzada** (estadio de macroalbuminuria) representa un punto de inflexión en la historia natural de la nefropatía diabética. A diferencia de los estadios iniciales, donde el objetivo es prevenir el daño, en esta fase el objetivo es **frenar activamente la progresión** hacia la enfermedad renal terminal.

La presencia concomitante de **retinopatía diabética** refuerza el origen diabético de la nefropatía, ya que ambas complicaciones microvasculares comparten mecanismos fisiopatológicos comunes (hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, activación de la vía de los polioles).

En un paciente con DM2, macroalbuminuria (UACR ≥300 mg/g) y TFGe reducido, el tratamiento debe incluir los cuatro pilares: IECA/ARA-II a dosis máxima + iSGLT2 + finerenona + arGLP-1 (si se necesita control glucémico adicional). El objetivo es reducir la proteinuria ≥30% para frenar la caída del TFGe.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 62 años con **diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución** y larga historia de hipertensión arterial. Acude a consulta por presentar **edemas progresivos en miembros**

**inferiores**. El paciente reconoce un control glucémico deficiente en los últimos dos años debido a "falta de adherencia a la dieta".

**Tratamiento actual:**

- Gliclazida 60 mg/día
- Metformina 1000 mg/12h
- Losartán 100 mg/día
- Atorvastatina 20 mg/día

**Exploración física:**

- **Presión arterial: 154/92 mmHg**
- Peso: 94 kg; IMC: 31,5 kg/m²
- **Edemas con fóvea** en miembros inferiores hasta tercio medio de piernas
- Auscultación cardiopulmonar: Normal

**Analítica de sangre:**

- Glucosa basal: 182 mg/dL
- **HbA1c: 8,9%**
- **Creatinina: 1,6 mg/dL** (TFGe por CKD-EPI: **48 ml/min/1,73 m²**)
- Potasio: 4,6 mEq/L
- Colesterol LDL: 85 mg/dL
- Hemoglobina: 11,8 g/dL

**Análisis de orina:**

- **UACR: 1250 mg/g** (macroalbuminuria severa)
- Sedimento: Sin hematuria

**Fondo de ojo:**

- **Retinopatía diabética proliferativa** (en seguimiento por Oftalmología)

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cómo se clasifica el nivel de albuminuria de este paciente?
2. ¿Qué estadio de Enfermedad Renal Crónica presenta según la clasificación KDIGO?
3. ¿Cuál es el objetivo de control de HbA1c recomendado para un paciente en este estadio de ERC?
4. ¿Qué importancia tiene la presencia de retinopatía diabética proliferativa?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Clasificación de la albuminuria:**

El paciente presenta **UACR de 1250 mg/g**, que corresponde a la categoría **A3 (severamente aumentada)**, anteriormente denominada "macroalbuminuria":

- **A1**: <30 mg/g (normal a ligeramente aumentada)
- **A2**: 30-299 mg/g (moderadamente aumentada)
- **A3**: ≥300 mg/g (severamente aumentada)

**Clasificación KDIGO:**

Con un TFGe de 48 ml/min/1,73 m² y albuminuria A3, el paciente se clasifica como **ERC estadio G3aA3**:

- **G3a**: TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² (disminución leve-moderada)
- **A3**: Albuminuria severamente aumentada (≥300 mg/g)

Esta combinación confiere un **riesgo muy alto** de progresión a enfermedad renal terminal y eventos cardiovasculares

**Objetivos de HbA1c en ERC:**

Según las guías KDIGO, el objetivo de HbA1c debe ser **individualizado entre <6,5% y <8,0%**. Para este paciente con ERC estadio G3a y tratamiento con sulfonilurea (gliclazida), un objetivo de **<7,5% a <8,0%** es apropiado para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

**Importancia de la retinopatía diabética:**

La presencia de **retinopatía diabética proliferativa** refuerza el diagnóstico de **enfermedad renal diabética** (no otra causa de ERC), ya que ambas complicaciones microvasculares suelen coexistir. Sin embargo, si la evolución no es la esperada (deterioro muy rápido, hematuria, ausencia de retinopatía), debe considerarse biopsia renal para descartar otras etiologías.

**7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué fármaco de reciente incorporación (antagonista mineralocorticoide no esteroideo) está indicado para reducir la progresión renal en este paciente?
2. ¿Se debe mantener la Metformina con una TFG de 48 ml/min?
3. ¿Cuál es la recomendación de ingesta proteica diaria para este estadio de ERC?
4. ¿Qué beneficio adicional aportan los arGLP-1 en este contexto?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y PLAN TERAPÉUTICO**

**Diagnóstico:**

**Enfermedad Renal Diabética estadio G3aA3** (TFGe 48 ml/min/1,73 m² con macroalbuminuria severa) en paciente con DM2 de larga evolución, HTA no controlada y retinopatía diabética proliferativa.

**La terapia de cuatro pilares según ADA/KDIGO 2024:**

**1. Bloqueo del SRAA a dosis máxima:**

El Losartán 100 mg/día ya está a dosis máxima. Debe mantenerse con monitorización estrecha de potasio y creatinina.

**2. Inhibidores de SGLT2:**

Añadir **Empagliflozina 10 mg/día** o **Dapagliflozina 10 mg/día**. Los iSGLT2 están indicados en pacientes con DM2 y TFGe ≥20 ml/min/1,73 m², independientemente del nivel de HbA1c.

Beneficios demostrados:

- Reducción del 38% en progresión de ERC
- Reducción del riesgo de insuficiencia renal terminal
- Reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Efecto nefroprotector independiente del control glucémico

**3. Finerenona (ARM no esteroideo):**

Añadir **Finerenona 10 mg/día** (dosis inicial para TFGe 25-60 ml/min/1,73 m²).

Indicaciones:

- DM2 con ERC y albuminuria persistente (UACR ≥30 mg/g) a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima
- Potasio sérico ≤4,8 mEq/L (o ≤5,0 mEq/L según FDA)
- TFGe ≥25 ml/min/1,73 m²

Beneficios demostrados (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD):

- Reducción del 23% en el desenlace renal compuesto
- Reducción del 20% en enfermedad renal terminal
- Reducción del 18% en el desenlace cardiovascular compuesto

**4. Agonistas del receptor de GLP-1:**

Considerar añadir **Semaglutida** o **Liraglutida** para:

- Optimizar el control glucémico
- Reducción de peso (beneficio adicional en paciente con IMC 31,5)
- Beneficio cardiovascular demostrado
- Posible beneficio renal adicional (ensayo FLOW con semaglutida)

**Ajustes adicionales:**

- **Metformina**: Reducir a **1000 mg/día** (dosis máxima recomendada para TFGe 30-45 ml/min/1,73 m²). Dado que el TFGe es 48 ml/min, puede mantenerse a 1000 mg/12h, pero con monitorización estrecha.

- **Gliclazida**: Considerar suspender si se añade iSGLT2 y arGLP-1, para reducir el riesgo de hipoglucemia y simplificar el régimen.
- **Dieta**: Restricción proteica a **0,8 g/kg/día** y restricción de sodio a **<2 g/día**.

**Plan terapéutico:**

1. Mantener Losartán 100 mg/día
2. Añadir **Empagliflozina 10 mg/día**
3. Añadir **Finerenona 10 mg/día** (con control de potasio a las 4 semanas)
4. Iniciar **Semaglutida 0,25 mg/semana** (titular progresivamente)
5. Reducir Metformina a 1000 mg/día
6. Suspender Gliclazida (si el control glucémico mejora con los nuevos fármacos)
7. Control analítico a las 4-6 semanas: creatinina, potasio, UACR

**9. PAUSA 9. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO**

Antes de continuar:

1. ¿Qué parámetros deben monitorizarse tras iniciar finerenona?
2. ¿Cuál es el objetivo de reducción de proteinuria?
3. ¿Cuándo debe suspenderse la finerenona?
4. ¿Qué frecuencia de monitorización renal se recomienda en este estadio?

---

**10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO**

**Control a las 4 semanas:**

- PA: 142/88 mmHg (mejoría)
- Creatinina: 1,7 mg/dL (TFGe 45 ml/min/1,73 m²) → Descenso del 6%, esperado y aceptable
- **Potasio: 5,0 mEq/L** (aceptable, continuar finerenona)
- UACR: 980 mg/g (reducción del 22%)
- HbA1c: Pendiente
- Peso: 92 kg (pérdida de 2 kg)

**Interpretación:**

El descenso inicial del TFGe del 5-10% es un efecto hemodinámico esperado con iSGLT2 y finerenona, no una indicación de suspensión. El potasio de 5,0 mEq/L es aceptable; se puede continuar finerenona con monitorización.

**Control a los 6 meses:**

- PA: 128/78 mmHg (objetivo alcanzado)
- Creatinina: 1,65 mg/dL (TFGe 45 ml/min/1,73 m²) → **Estabilización**

- Potasio: 4,8 mEq/L
- **UACR: 780 mg/g** (reducción del **37%** respecto al basal)
- **HbA1c: 7,5%** (mejoría significativa)
- Peso: 89 kg (pérdida de 5 kg)

**Valoración:**

La reducción de la proteinuria >30% se asocia con un **excelente pronóstico renal a largo plazo**. La estabilización del TFGe indica que la estrategia de nefroprotección está siendo efectiva.

**Pronóstico:**

Con la terapia de cuatro pilares optimizada, se espera:

- Reducción del 40-50% en el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal
- Reducción del 20-30% en eventos cardiovasculares
- Estabilización o enlentecimiento de la caída del TFGe

---

## 11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

**La revolución en el manejo de la enfermedad renal diabética avanzada**

El manejo de la ERD avanzada ha experimentado una transformación radical con la incorporación de nuevos fármacos con beneficio renal y cardiovascular demostrado, independientemente de su efecto sobre la glucemia.

**Los cuatro pilares de la nefroprotección en 2026:**

1. **Bloqueo del SRAA** (IECA o ARA-II a dosis máxima tolerada)
2. **Inhibidores de SGLT2** (independientemente del control glucémico)
3. **Finerenona** (si persiste albuminuria ≥30 mg/g)
4. **Agonistas del receptor de GLP-1** (para control glucémico adicional y beneficio cardiovascular)

**Evidencia de la finerenona:**

El análisis combinado FIDELITY de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD (13.026 pacientes) demostró que la finerenona reduce:

- **23%** el riesgo del desenlace renal compuesto (insuficiencia renal, descenso sostenido ≥57% del TFGe, muerte renal)
- **20%** el riesgo de enfermedad renal terminal
- **18%** el riesgo del desenlace cardiovascular compuesto
- **22%** el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca

**Mecanismos complementarios:**

Los iSGLT2 y la finerenona actúan por **vías fisiopatológicas diferentes y complementarias**:

- **iSGLT2**: Efecto hemodinámico (reducción de la presión intraglomerular)
- **Finerenona**: Efecto antiinflamatorio y antifibrótico (bloqueo del receptor mineralocorticoide)

La combinación de ambos ofrece beneficios aditivos, y el uso concomitante de iSGLT2 reduce el riesgo de hiperpotasemia asociado a finerenona.

**Manejo de la hiperpotasemia:**

La finerenona puede causar hiperpotasemia, especialmente en pacientes con ERC avanzada. Recomendaciones:

- Iniciar con potasio ≤4,8-5,0 mEq/L
- Control de potasio a las 4 semanas de cada cambio de dosis
- Continuar si potasio ≤5,5 mEq/L
- Suspender temporalmente si potasio >5,5 mEq/L; reiniciar a dosis menor cuando potasio ≤5,0 mEq/L
- Añadir nuevos quelantes de potasio para poder dar finerenona y no tener que suspender. Actualmente la recomendación es disminuir dosis 10 mg de finerenona y añadir patiromer o ciclosilicato de circonio para controlar potasio.
-

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. La **macroalbuminuria** (UACR ≥300 mg/g) define la categoría A3 y confiere muy alto riesgo de progresión renal.
2. La clasificación KDIGO combina **TFGe (G1-G5)** y **albuminuria (A1-A3)** para estratificar el riesgo.
3. Los **cuatro pilares** de la nefroprotección en DM2 con ERC son: IECA/ARA-II + iSGLT2 + finerenona + arGLP-1.
4. La **finerenona** está indicada si persiste albuminuria ≥30 mg/g a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima.
5. La finerenona reduce el riesgo de **enfermedad renal terminal en un 20%** y el desenlace cardiovascular en un 18%.
6. El objetivo de HbA1c en ERC estadio G3-G4 es **individualizado (<6,5% a <8,0%)**, generalmente <7,5-8,0% para minimizar hipoglucemia.

7. La **metformina** debe reducirse a 1000 mg/día máximo cuando el TFGe es 30-45 ml/min/1,73 m².

8. El objetivo de reducción de proteinuria es **≥30%** para frenar la progresión renal.

9. La **retinopatía diabética** coexistente refuerza el diagnóstico de enfermedad renal diabética.

10. El **potasio** debe monitorizarse a las 4 semanas de iniciar o titular finerenona.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **No añadir iSGLT2** porque el TFGe está "demasiado bajo". Los iSGLT2 están indicados con TFGe ≥20 ml/min/1,73 m² y pueden continuarse hasta diálisis.
- **No añadir finerenona** por miedo a la hiperpotasemia, cuando el potasio basal es ≤4,8 mEq/L.
- **No monitorizar el potasio** tras iniciar finerenona o aumentar la dosis de ARA-II.
- **Utilizar dosis de metformina superiores a 1000 mg/día** cuando el TFGe es <45 ml/min/1,73 m².
- **Objetivos de HbA1c demasiado estrictos** (<7%) en pacientes con ERC avanzada y tratamiento con insulina o sulfonilureas, aumentando el riesgo de hipoglucemia.
- **No considerar biopsia renal** si la evolución es atípica (deterioro muy rápido, hematuria, ausencia de retinopatía).
- **Suspender el iSGLT2** por un descenso inicial leve del TFGe (5-15%), que es un efecto hemodinámico esperado.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es la **extensión de las indicaciones de finerenona**. Un ensayo reciente (FINE-ONE) demostró que la finerenona también reduce la albuminuria en pacientes con **diabetes tipo 1 y ERC**, con una reducción del 25% en el UACR respecto a placebo (Heerspink).

El segundo es la **aprobación de semaglutida para ERC**. La FDA ha aprobado semaglutida para reducir el riesgo de progresión de ERC en pacientes con DM2 y ERC, basándose en los resultados del ensayo FLOW, que demostró una reducción del 24% en el desenlace renal compuesto.

El tercero es el reconocimiento de que los **beneficios de iSGLT2 y finerenona son aditivos**. El análisis de subgrupos de FIDELITY demostró que los beneficios de finerenona se mantienen en pacientes que ya reciben iSGLT2, y que el uso concomitante de iSGLT2 reduce el riesgo de hiperpotasemia asociado a finerenona.

Finalmente, se enfatiza la importancia de la **monitorización frecuente** (al menos semestral) de la función renal y la albuminuria en pacientes con UACR ≥300 mg/g, ya que estos pacientes tienen el mayor riesgo de progresión y el mayor beneficio potencial del tratamiento intensivo.

---

**15. AUTOEVALUACIÓN**

**Pregunta 1**

**Varón de 62 años con DM2 de 15 años de evolución, HTA y UACR de 1250 mg/g. TFGe 48 ml/min/1,73 m². ¿Cuál es el estadio de ERC según la clasificación KDIGO?**

A) G2A2

B) G3aA2

C) G3aA3

D) G3bA3

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Con TFGe 48 ml/min/1,73 m² (G3a: 45-59) y UACR 1250 mg/g (A3: ≥300 mg/g), el paciente se clasifica como **ERC estadio G3aA3**. Esta combinación confiere un riesgo muy alto de progresión a enfermedad renal terminal.

---

**Pregunta 2**

**Un paciente con DM2 y proteinuria de 1200 mg/g presenta una TFGe de 40 ml/min. ¿Cuál es la estrategia de primera línea para reducir la progresión renal?**

A) Solo dieta hipoproteica estricta

B) IECA/ARA-II a dosis máxima tolerada + iSGLT2 + Finerenona

C) Suspender el bloqueo del SRAA por riesgo de hiperpotasemia

D) Iniciar diuréticos de asa como único tratamiento

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La estrategia de primera línea incluye los **cuatro pilares de la nefroprotección**: IECA/ARA-II a dosis máxima + iSGLT2 + finerenona (+ arGLP-1 si se necesita control glucémico adicional). Esta combinación ha demostrado reducir significativamente la progresión a enfermedad renal terminal.

---

**Pregunta 3**

**¿Cuál es la dosis máxima recomendada de metformina cuando el TFGe está entre 30-45 ml/min/1,73 m²?**

A) 1000 mg/día

B) 1500 mg/día

C) 2000 mg/día

D) Está contraindicada

**Respuesta correcta: A**

Comentario: La metformina puede mantenerse con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m², pero la dosis debe reducirse a **1000 mg/día máximo** cuando el TFGe está entre 30-45 ml/min/1,73 m² para minimizar el riesgo de acidosis láctica.

---

**Pregunta 4**

**¿Cuál es el objetivo de reducción de proteinuria para frenar la progresión de la enfermedad renal diabética?**

A) Cualquier reducción es suficiente

B) Reducción ≥30%

C) Reducción ≥50%

D) Normalización completa (<30 mg/g)

**Respuesta correcta: B**

Comentario: El objetivo es reducir la proteinuria **≥30%** respecto al basal. Esta reducción se asocia con un mejor pronóstico renal a largo plazo y menor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.

---

**Pregunta 5**

**¿Cuál es el nivel de potasio máximo aceptable para continuar el tratamiento con finerenona?**

A) ≤5,5 mEq/L

B) ≤5,0 mEq/L

C) ≤4,5 mEq/L

D) ≤6,0 mEq/L

**Respuesta correcta: A**

Comentario: La finerenona puede continuarse mientras el potasio sea **≤5,5 mEq/L**. Si el potasio supera 5,5 mEq/L, debe suspenderse temporalmente y reiniciarse a dosis menor cuando el potasio sea ≤5,0 mEq/L.

---

**Pregunta 6**

**¿Cuál es el objetivo de HbA1c recomendado para un paciente con DM2 y ERC estadio G3a que recibe tratamiento con sulfonilurea?**

A) <6,5%

B) <7,0%

C) <7,5% a <8,0%

D) <9,0%

**Respuesta correcta: C**

Comentario: En pacientes con ERC estadio G3-G4 y tratamiento con fármacos que causan hipoglucemia (sulfonilureas, insulina), un objetivo de HbA1c de **<7,5% a <8,0%** es apropiado para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

---

**Pregunta 7**

**¿Qué hallazgo clínico refuerza el diagnóstico de enfermedad renal diabética frente a otras causas de ERC?**

A) Hematuria macroscópica

B) Riñones de tamaño aumentado

C) Proteinuria <300 mg/g

D) Retinopatía diabética coexistente

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La presencia de **retinopatía diabética** coexistente refuerza el diagnóstico de enfermedad renal diabética, ya que ambas complicaciones microvasculares comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. La ausencia de retinopatía en un paciente con proteinuria severa debe hacer sospechar otras etiologías.

---

**Pregunta 8**

**Según el análisis FIDELITY, ¿cuál es la reducción del riesgo de enfermedad renal terminal con finerenona?**

A) 10%

B) 20%

C) 30%

D) 40%

**Respuesta correcta: B**

**Comentario:** El análisis combinado FIDELITY de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD demostró que la finerenona reduce el riesgo de enfermedad renal terminal en un

20% (HR 0,80; IC 95%: 0,64-0,99). Además, reduce el desenlace renal compuesto en un 23% y el desenlace cardiovascular compuesto en un 14%.

---

**Pregunta 9**

**¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la combinación de iSGLT2 y finerenona es correcta?**

A) Están contraindicados en combinación por riesgo de hipotensión severa

B) Actúan por mecanismos idénticos, por lo que no hay beneficio aditivo

C) Los beneficios son aditivos y el uso de iSGLT2 reduce el riesgo de hiperpotasemia por finerenona

D) La finerenona debe suspenderse siempre que se inicie un iSGLT2

**Respuesta correcta: C**

**Comentario:** Los iSGLT2 y la finerenona actúan por mecanismos complementarios: los iSGLT2 tienen efecto hemodinámico (reducción de la presión intraglomerular), mientras que la finerenona tiene efecto antiinflamatorio y antifibrótico (bloqueo del receptor mineralocorticoide). El análisis de subgrupos de FIDELITY demostró que los beneficios de finerenona se mantienen en pacientes que ya reciben iSGLT2, y que el uso concomitante de iSGLT2 reduce el riesgo de hiperpotasemia asociado a finerenona.

---

**Pregunta 10**

**¿Cuál es la ingesta proteica diaria recomendada en un paciente con diabetes y ERC G3aA3 que no está en diálisis?**

A) 0,4 g/kg/día

B) 0,8 g/kg/día

C) 1,5 g/kg/día

D) Más de 2 g/kg/día para evitar sarcopenia

**Respuesta correcta: B**

**Comentario: En pacientes con diabetes y ERC no dializados, el caso recomienda una ingesta proteica aproximada de 0,8 g/kg/día. Una restricción excesiva puede favorecer malnutrición, mientras que una ingesta elevada puede aumentar la carga de hiperfiltración.**

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cómo se clasifica el nivel de albuminuria de este paciente?**

**El paciente presenta UACR de 1250 mg/g, que corresponde a la categoría A3 (severamente aumentada), anteriormente denominada "macroalbuminuria":**

- A1: <30 mg/g (normal a ligeramente aumentada)
- A2: 30-299 mg/g (moderadamente aumentada)
- A3: ≥300 mg/g (severamente aumentada)

**La macroalbuminuria indica daño glomerular significativo y confiere un riesgo muy alto de progresión a enfermedad renal terminal y eventos cardiovasculares.**

2. **¿Qué estadio de Enfermedad Renal Crónica presenta según la clasificación KDIGO?**

**Estadio G3aA3:**

- G3a: TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² (el paciente tiene 48 ml/min/1,73 m²)
- A3: Albuminuria severamente aumentada (≥300 mg/g)

**Esta combinación sitúa al paciente en la categoría de riesgo muy alto según el mapa de calor KDIGO, con indicación de tratamiento intensivo y monitorización frecuente.**

3. **¿Cuál es el objetivo de control de HbA1c recomendado para un paciente en este estadio de ERC?**

**Según las guías KDIGO, el objetivo de HbA1c debe ser individualizado entre <6,5% y <8,0%**

**Para este paciente con:**

- ERC estadio G3a
- Tratamiento con sulfonilurea (gliclazida) → riesgo de hipoglucemia
- Diabetes de larga evolución (15 años)
- Complicaciones microvasculares establecidas (retinopatía proliferativa)

**Un objetivo de <7,5% a <8,0% es apropiado para minimizar el riesgo de hipoglucemia mientras se mantiene un control glucémico razonable.**

4. **¿Qué importancia tiene la presencia de retinopatía diabética proliferativa?**

**La presencia de retinopatía diabética proliferativa tiene varias implicaciones:**

- Refuerza el diagnóstico de enfermedad renal diabética: La coexistencia de retinopatía y nefropatía diabética es muy frecuente, ya que ambas complicaciones microvasculares comparten mecanismos fisiopatológicos (hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, disfunción endotelial).

- Hace menos probable otra etiología de ERC: En un paciente con DM2 de larga evolución, proteinuria progresiva y retinopatía diabética, la probabilidad de que la ERC sea de origen diabético es muy alta.
- Indica enfermedad microvascular avanzada: La retinopatía proliferativa es un estadio avanzado que requiere tratamiento oftalmológico específico (fotocoagulación, anti-VEGF).
- Sugiere mayor riesgo cardiovascular: Los pacientes con retinopatía diabética tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

---

**Respuestas a la Pausa 2**

**1. ¿Qué fármaco de reciente incorporación (antagonista mineralocorticoide no esteroideo) está indicado para reducir la progresión renal en este paciente?**

**Finerenona**

La finerenona es un antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo (ARM-ns) que ha demostrado reducir la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y albuminuria**.**

**Indicaciones:**

- DM2 con ERC y albuminuria persistente (UACR ≥30 mg/g) a pesar de IECA/ARA-II a dosis máxima
- Potasio sérico ≤4,8-5,0 mEq/L
- TFGe ≥25 ml/min/1,73 m²

**Dosificación:**

- TFGe ≥60 ml/min/1,73 m²: Iniciar con 20 mg/día
- TFGe 25-59 ml/min/1,73 m²: Iniciar con 10 mg/día

**Ventajas sobre espironolactona:**

- Menor riesgo de hiperpotasemia
- Sin efectos antiandrogénicos (ginecomastia, disfunción eréctil)
- Mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide

**2. ¿Se debe mantener la Metformina con una TFG de 48 ml/min?**

**Sí, pero con ajuste de dosis.**

**Según las guías KDIGO/ADA:**

- TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²: Metformina puede usarse sin ajuste de dosis (máximo 2000-2550 mg/día)
- TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²: Reducir dosis a máximo 1000 mg/día
- TFGe <30 ml/min/1,73 m²: Suspender metformina

El paciente tiene TFGe de 48 ml/min/1,73 m², por lo que puede mantenerse la metformina. Sin embargo, dado que está cerca del umbral de 45 ml/min, es prudente:

- Reducir a 1000 mg/día (en lugar de 2000 mg/día)
- Monitorizar TFGe frecuentemente
- Suspender temporalmente en situaciones de riesgo de acidosis láctica (deshidratación, contraste yodado, cirugía)

**3. ¿Cuál es la recomendación de ingesta proteica diaria para este estadio de ERC?**

Se recomienda una ingesta proteica de 0,8 g/kg de peso corporal al día en pacientes con ERC estadio G3 o superior que no están en diálisis.

**Para este paciente de 94 kg:**

- Ingesta proteica recomendada: 94 × 0,8 = 75 g de proteína/día

**Justificación:**

- La restricción proteica moderada reduce la carga de trabajo renal
- Disminuye la producción de productos de desecho nitrogenados
- Puede enlentecer la progresión de la ERC

**Importante:**

- No se recomienda restricción proteica severa (<0,6 g/kg/día) por riesgo de desnutrición
- En pacientes en diálisis, la recomendación es diferente (mayor ingesta proteica)

**4. ¿Qué beneficio adicional aportan los arGLP-1 en este contexto?**

Los agonistas del receptor de GLP-1 (semaglutida, liraglutida, dulaglutida) aportan múltiples beneficios en este paciente.

**Control glucémico:**

- Reducción de HbA1c de 1,0-1,5%
- Bajo riesgo de hipoglucemia (no estimulan secreción de insulina en normoglucemia)

**Pérdida de peso:**

- Reducción de 3-6 kg (beneficio adicional en paciente con IMC 31,5)
- Mejora de la resistencia a la insulina

**Beneficio cardiovascular:**

- Reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE)
- Reducción de mortalidad cardiovascular (demostrado para liraglutida y semaglutida)

**Beneficio renal:**

- El ensayo FLOW demostró que semaglutida reduce el desenlace renal compuesto en un 24%

- Reducción de albuminuria

---

**Respuestas a la Pausa 3**

**1. ¿Qué parámetros deben monitorizarse tras iniciar finerenona?**

**Monitorización recomendada tras iniciar finerenona:**

**A las 4 semanas de iniciar o titular:**

- Potasio sérico (parámetro más importante)
- Creatinina sérica y TFGe

**Posteriormente:**

- Potasio y creatinina cada 4 semanas durante los primeros 3 meses
- Después, cada 3,4 meses si estable

**Umbrales de acción para potasio:**

- ≤5,5 mEq/L: Continuar finerenona
- >5,5 mEq/L: Suspender temporalmente
- ≤5,0 mEq/L: Reiniciar a dosis menor

**Factores que aumentan el riesgo de hiperpotasemia:**

- TFGe más bajo
- Potasio basal más alto
- Uso concomitante de IECA/ARA-II (obligatorio en estos pacientes)
- Suplementos de potasio
- Dieta rica en potasio

2. ¿Cuál es el objetivo de reducción de proteinuria?

**El objetivo es reducir la proteinuria ≥30% respecto al valor basal.**

**Justificación:**

- La reducción de la proteinuria ≥30% se asocia con mejor pronóstico renal a largo plazo
- Cada reducción del 30% en la albuminuria se asocia con una reducción del 25-30% en el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal
- La proteinuria es un marcador de daño glomerular activo y un objetivo terapéutico modificable

**En este paciente:**

- UACR basal: 1250 mg/g
- Objetivo: Reducción a <875 mg/g (reducción ≥30%)
- Resultado a los 6 meses: 780 mg/g (reducción del 37%) → Objetivo alcanzado

**3. ¿Cuándo debe suspenderse la finerenona?**

**Indicaciones de suspensión de finerenona:**

**Suspensión temporal:**

- Potasio >5,5 mEq/L: Suspender hasta que potasio ≤5,0 mEq/L, luego reiniciar a dosis menor
- Situaciones de riesgo de hiperpotasemia aguda: Deshidratación severa, enfermedad aguda intercurrente

**Suspensión definitiva:**

- Hiperpotasemia recurrente a pesar de ajustes de dosis
- Reacción adversa severa
- Inicio de terapia renal sustitutiva (diálisis)
- TFGe <25 ml/min/1,73 m² de forma sostenida (según ficha técnica, aunque puede continuarse en algunos casos)

**No suspender por:**

- Descenso leve del TFGe (5-15%)
- Potasio ≤5,5 mEq/L

**4. ¿Qué frecuencia de monitorización renal se recomienda en este estadio?**

**Según las guías KDIGO, la frecuencia de monitorización depende del estadio de ERC y la categoría de albuminuria:**

**Para ERC estadio G3aA3 (este paciente):**

- TFGe y UACR: Al menos 2 veces al año (cada 6 meses)
- Potasio: Cada 3,4 meses (más frecuente si recibe finerenona o IECA/ARA-II)
- HbA1c: Cada 3-6 meses según control

**Monitorización adicional tras cambios de tratamiento:**

- A las 2-4 semanas de iniciar/titular IECA/ARA-II o finerenona
- A las 4-6 semanas de iniciar iSGLT2

**Indicaciones de monitorización más frecuente:**

- Deterioro rápido del TFGe (>5 ml/min/año)
- Proteinuria en aumento
- Hiperpotasemia recurrente
- Cambios en el tratamiento

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

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.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

de Boer IH, Khunti K, Sadusky 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). Kidney Int. 2022;102(5):974-989.

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis. JAMA. 2026;335(3):233-244.

Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-121.

Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022;43(6):474-484.

Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int. 2023;103(1):196-206.

Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose

Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. Diabetes Care. 2022;45(12):2991-2998.

Heerspink HJL, Birkenfeld AL, Cherney DZI, Colhoun HM, Groop PH, Ji L, et al. Finerenone in Type 1 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2026;394(10):947-957.

# CASO 3. Diabético con fracaso renal agudo tras uso de contraste yodado: prevención y manejo del CA-AKI

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Aplicar los criterios diagnósticos KDIGO para el fracaso renal agudo asociado a contraste (CA-AKI).
2. Identificar los factores de riesgo principales para CA-AKI en pacientes diabéticos con ERC.
3. Implementar las estrategias de prevención basadas en hidratación con cristaloides isotónicos.
4. Manejar adecuadamente la metformina y los iSGLT2 en el contexto de procedimientos con contraste.
5. Reconocer cuándo la profilaxis con hidratación intravenosa está indicada según el TFGe.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

El **fracaso renal agudo asociado a contraste (CA-AKI)** es una complicación reconocida tras la administración intravascular de medios de contraste yodados. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que el riesgo real de CA-AKI ha sido **sobreestimado históricamente**, y que muchos casos atribuidos al contraste pueden deberse a otros factores coincidentes (hipotensión, medicamentos, ateroembolia).

El **American College of Radiology (ACR)** y la **National Kidney Foundation (NKF)** han establecido que el riesgo de CA-AKI es mínimo en pacientes con TFGe ≥45 ml/min/1,73 m², y que las estrategias profilácticas solo están claramente indicadas en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

La ERC preexistente es el factor de riesgo más importante para CA-AKI. La diabetes amplifica el riesgo solo en presencia de ERC. La hidratación con cristaloides isotónicos es la única medida preventiva con evidencia sólida. La metformina no aumenta el riesgo de CA-AKI, pero debe manejarse con precaución por el riesgo de acidosis láctica si ocurre AKI.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 68 años con **diabetes mellitus tipo 2 de 20 años de evolución** e hipertensión arterial. Su función renal basal conocida hace 3 meses mostraba una creatinina de 1,4 mg/dL (TFGe 52 ml/min/1,73 m²).

**Tratamiento habitual:**

- Metformina 1000 mg/12h
- Empagliflozina 10 mg/día
- Valsartán 160 mg/día
- Atorvastatina 40 mg/día

**Evento precipitante:**

Hace 48 horas se le realizó una **tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste yodado intravenoso** para estudio de dolor abdominal. El paciente **no recibió hidratación profiláctica previa**. Hoy acude a urgencias por disminución del ritmo urinario y malestar general.

**Exploración física:**

- Presión arterial: 130/75 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 78 lpm
- Sin edemas
- Auscultación cardiopulmonar: Normal

**Analítica actual:**

- **Creatinina: 2,1 mg/dL** (basal: 1,4 mg/dL → aumento de 0,7 mg/dL)
- TFGe: 32 ml/min/1,73 m² (basal: 52 ml/min/1,73 m²)
- Potasio: 5,1 mEq/L
- Sodio: 138 mEq/L
- pH venoso: 7,35
- Lactato: 1,8 mmol/L (normal)

**Análisis de orina:**

- Sedimento: Normal, sin cilindros
- Proteinuria: Negativa

## 5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cumple el paciente los criterios diagnósticos de Fracaso Renal Agudo asociado a Contraste (CA-AKI)?

2. ¿Cuáles son los dos factores de riesgo principales que presentaba este paciente antes del procedimiento?

3. ¿Qué medicación debería haberse suspendido o manejado de forma especial antes de la administración del contraste?

4. ¿Por qué es importante distinguir entre CA-AKI y CI-AKI?

---

## 6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

**Criterios diagnósticos de CA-AKI:**

Según los criterios KDIGO, el CA-AKI se define como cualquiera de los siguientes dentro de las 48 horas posteriores a la exposición al contraste:

1. Aumento absoluto de creatinina sérica **≥0,3 mg/dL**
2. Aumento porcentual de creatinina **≥50%** (≥1,5 veces el basal)
3. Diuresis reducida a **≤0,5 mL/kg/hora** durante al menos 6 horas

**En este paciente:**

- Creatinina basal: 1,4 mg/dL
- Creatinina actual: 2,1 mg/dL
- **Aumento absoluto: 0,7 mg/dL** (>0,3 mg/dL) ✓
- **Aumento porcentual: 50%** (2,1/1,4 = 1,5) ✓
- Tiempo desde exposición: 48 horas ✓

**El paciente cumple criterios de CA-AKI**.

**Factores de riesgo para CA-AKI:**

El paciente presentaba **dos factores de riesgo principales**:

1. **Enfermedad Renal Crónica preexistente** (TFGe 52 ml/min/1,73 m²): Es el factor de riesgo más importante. Niveles más bajos de función renal se asocian con mayor riesgo.
2. **Diabetes mellitus con nefropatía diabética**: La diabetes por sí sola no es un factor de riesgo independiente, pero **amplifica la susceptibilidad** en pacientes con ERC subyacente.

**Otros factores de riesgo presentes:**

- Uso de ARA-II (Valsartán)
- Uso de iSGLT2 (Empagliflozina)
- Ausencia de hidratación profiláctica

**Distinción entre CA-AKI y CI-AKI:**

Es importante distinguir entre:

- **CA-AKI (Contrast-Associated AKI)**: Deterioro de función renal que ocurre tras la administración de contraste, independientemente de si el contraste fue la causa.
- **CI-AKI (Contrast-Induced AKI)**: Deterioro de función renal causado directamente por el contraste.

La mayoría de los estudios no pueden distinguir entre ambos, y la incidencia real de CI-AKI probablemente ha sido sobreestimada.

**7. PAUSA 2. PREVENCIÓN Y MANEJO DE MEDICAMENTOS**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Cuál es la medida preventiva más eficaz para evitar el CA-AKI en pacientes de riesgo?
2. ¿Durante cuánto tiempo debe suspenderse la Metformina tras la administración de contraste en este paciente?
3. ¿Qué riesgo específico presentan los iSGLT2 en el contexto de procedimientos con contraste?
4. ¿En qué pacientes está indicada la profilaxis con hidratación intravenosa?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO**

**Diagnóstico:**

**Fracaso Renal Agudo asociado a Contraste (CA-AKI) estadio 1 KDIGO** sobre una ERC estadio G3aA1 de base, en paciente diabético que no recibió hidratación profiláctica.

**Estrategias de prevención que debieron aplicarse:**

Según las guías VA/DoD 2025 (Schwartz) y ACR 2025:

**1. Indicaciones de profilaxis con hidratación IV:**

- **TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis obligatoria
- **TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis recomendada, especialmente si hay factores de riesgo adicionales (diabetes con nefropatía, insuficiencia cardíaca)
- **TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis generalmente no necesaria

**Este paciente tenía TFGe de 52 ml/min/1,73 m²**, pero al ser diabético con nefropatía, se considera de **mayor riesgo** y la profilaxis debió considerarse.

**2. Protocolo de hidratación recomendado:**

**Para estudios urgentes (ambulatorios):**

- 3 mL/kg de suero salino isotónico (0,9%) durante 1 hora pre-procedimiento
- Continuar a 1-1,5 mL/kg/hora durante el procedimiento
- 6 mL/kg adicionales durante 2-6 horas post-procedimiento

**Para estudios programados (hospitalizados):**

- Suero salino isotónico a 1 mL/kg/hora durante 6-12 horas pre-procedimiento
- Continuar durante el procedimiento
- Mantener 6-12 horas post-procedimiento

**3. Manejo de medicamentos:**

**Metformina:**

Según el ACR 2025:

- **TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI**: No es necesario suspender la metformina antes ni después del contraste IV
- **TFGe <30 ml/min/1,73 m² o AKI**: Suspender metformina en el momento del procedimiento y no reiniciar hasta 48 horas después, tras confirmar estabilidad de función renal

**Importante**: La metformina **no aumenta el riesgo de CA-AKI**. La preocupación es el riesgo de **acidosis láctica** si ocurre AKI severo, ya que la metformina se acumula cuando la función renal está comprometida.

**iSGLT2 y ARA-II:**

- No hay evidencia suficiente para recomendar la suspensión rutinaria de IECA/ARA-II antes del contraste.
- Los iSGLT2 pueden contribuir a hipovolemia; se recomienda precaución y asegurar hidratación adecuada
- En el contexto de AKI establecido, se recomienda suspensión temporal de ambos

**Tratamiento del CA-AKI establecido:**

El tratamiento es fundamentalmente de **soporte**:

1. **Hidratación intravenosa**: Suero salino fisiológico (0,9%) para optimizar el volumen intravascular
2. **Suspensión temporal de fármacos**:
   - Metformina: Suspender hasta confirmar recuperación de función renal
   - iSGLT2: Suspender temporalmente
   - ARA-II: Suspender temporalmente para favorecer la recuperación de la presión de filtración glomerular
3. **Evitar nefrotóxicos adicionales**: AINEs, aminoglucósidos, contraste adicional
4. **Monitorización**: Creatinina y potasio cada 24-48 horas

**9. PAUSA 3. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

Antes de continuar:

1. ¿Cuál es el pronóstico habitual del CA-AKI?

2. ¿Cuándo debe reiniciarse la medicación suspendida?
3. ¿Qué complicaciones pueden ocurrir si el CA-AKI es severo?
4. ¿Qué seguimiento se recomienda tras un episodio de CA-AKI?

---

## 10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

**Manejo aplicado:**

- Hidratación IV con suero salino 0,9% a 1 mL/kg/hora
- Suspensión temporal de Valsartán, Metformina y Empagliflozina
- Monitorización de creatinina, potasio y diuresis
- Evitar nefrotóxicos adicionales

**Evolución:**

**A las 24 horas:**

- Creatinina: 2,3 mg/dL (pico)
- Potasio: 5,3 mEq/L
- Diuresis: 1,2 mL/kg/hora (adecuada)

**A las 72 horas:**

- **Creatinina: 1,5 mg/dL** (descenso significativo)
- Potasio: 4,6 mEq/L
- Lactato: 1,2 mmol/L (normal)

**Al alta (día 5):**

- Creatinina: 1,4 mg/dL (retorno al basal)
- TFGe: 52 ml/min/1,73 m²
- Se reinicia Valsartán 160 mg/día
- Se reinicia Metformina 1000 mg/día (dosis reducida por TFGe 30-45)
- Se reinicia Empagliflozina 10 mg/día

**Pronóstico:**

La mayoría de los casos de CA-AKI son **transitorios y reversibles**, con recuperación de la función renal basal en 7-14 días. Sin embargo, el CA-AKI se asocia con:

- Mayor riesgo de progresión de ERC a largo plazo
- Mayor mortalidad hospitalaria
- Mayor estancia hospitalaria
- Mayor riesgo de eventos cardiovasculares

---

## 11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

**Evolución del concepto de nefropatía por contraste:**

El riesgo de CA-AKI ha sido **históricamente sobreestimado**. Estudios recientes con grupos control adecuados sugieren que la incidencia real de CI-AKI (causado directamente por el contraste) es mucho menor de lo que se pensaba.

El ACR y la NKF han concluido que:

- El riesgo de CA-AKI es **mínimo** en pacientes con TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²
- Las estrategias profilácticas **solo están claramente indicadas** en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m²
- En pacientes con TFGe 30-44 ml/min/1,73 m², la profilaxis debe considerarse según factores de riesgo adicionales

**Factores de riesgo principales:**

1. **ERC preexistente**: Factor más importante; a menor TFGe, mayor riesgo
2. **Diabetes con nefropatía**: Amplifica el riesgo en presencia de ERC
3. **Insuficiencia cardíaca**
4. **Hipovolemia**
5. **Uso de nefrotóxicos concomitantes** (AINEs)
6. **Procedimientos intraarteriales** (mayor riesgo que IV)
7. **Alto volumen de contraste**

**Hidratación como piedra angular:**

La hidratación con cristaloides isotónicos es la **única medida preventiva con evidencia sólida**. El ensayo PRESERVE (Weisbord) demostró que el bicarbonato sódico no es superior al suero salino 0,9%.

**Manejo de la metformina:**

La evidencia actual indica que:

- La metformina **no aumenta el riesgo de CA-AKI**
- El riesgo es la **acidosis láctica** si ocurre AKI severo
- En pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI, **no es necesario suspender** la metformina
- Las recomendaciones del ACR son **menos restrictivas** que las de la FDA

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. El **CA-AKI** se define como aumento de creatinina ≥0,3 mg/dL o ≥50% dentro de las 48 horas tras la exposición al contraste.

2. La **ERC preexistente** es el factor de riesgo más importante para CA-AKI; la diabetes amplifica el riesgo solo en presencia de ERC.

3. La **hidratación con cristaloides isotónicos** es la única medida preventiva con evidencia sólida.

4. El **bicarbonato sódico no es superior** al suero salino 0,9% para prevención (ensayo PRESERVE) [3.]

5. La profilaxis con hidratación IV está **claramente indicada** solo en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

6. La **metformina no aumenta el riesgo de CA-AKI**; la preocupación es la acidosis láctica si ocurre AKI.

7. En pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI, **no es necesario suspender** la metformina antes del contraste IV.

8. El riesgo de CA-AKI es **mayor con procedimientos intraarteriales** (angiografía) que con contraste IV.

9. La **N-acetilcisteína no ha demostrado beneficio** en la prevención de CA-AKI.

10. La mayoría de los casos de CA-AKI son **transitorios y reversibles** en 7-14 días.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Sobreestimar el riesgo de CA-AKI** y evitar estudios con contraste clínicamente necesarios en pacientes con ERC moderada.
- **No administrar hidratación profiláctica** en pacientes de alto riesgo (TFGe <30 ml/min/1,73 m² o diabéticos con TFGe <45 ml/min/1,73 m²).
- **Suspender rutinariamente la metformina** en todos los pacientes antes del contraste, cuando solo es necesario en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² o AKI.
- **Confiar en la hidratación oral exclusiva** en pacientes de alto riesgo; la hidratación IV es el estándar.
- **Realizar estudios con contraste en pacientes deshidratados** o con uso concomitante de AINEs.
- **No monitorizar la creatinina a las 48-72 horas** en pacientes de alto riesgo expuestos a contraste.
- **Administrar N-acetilcisteína** como profilaxis, cuando no ha demostrado beneficio.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es el reconocimiento de que el **riesgo de CA-AKI ha sido sobreestimado**. El ACR y la NKF enfatizan que los estudios con contraste clínicamente indicados no deben evitarse por temor al CA-AKI, especialmente en pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m².

El segundo es la **simplificación del manejo de la metformina**. Las guías ACR 2025 establecen que en pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI, no es necesario suspender la metformina antes ni después del contraste IV.

El tercero es el reconocimiento de que los **umbrales de TFGe para profilaxis** son:

- TFGe <30 ml/min/1,73 m²: Profilaxis obligatoria
- TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²: Profilaxis según factores de riesgo
- TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²: Profilaxis generalmente no necesaria

Finalmente, se enfatiza que la **hidratación con cristaloides isotónicos** sigue siendo la única medida preventiva con evidencia sólida, y que el bicarbonato sódico no ofrece ventajas sobre el suero salino 0,9%.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Varón de 68 años con DM2 y TFGe basal de 52 ml/min/1,73 m². Se le realiza TC con contraste IV. A las 48 horas, la creatinina aumenta de 1,4 a 2,1 mg/dL. ¿Cumple criterios de CA-AKI?

A) No, porque el aumento es <1 mg/dL

B) Sí, porque el aumento es ≥0,3 mg/dL dentro de las 48 horas

C) No, porque el TFGe basal era >45 ml/min/1,73 m²

D) Solo si hay oliguria asociada

**Respuesta correcta: B**

Comentario: El CA-AKI se define según criterios KDIGO como aumento de creatinina **≥0,3 mg/dL** o **≥50%** dentro de las 48 horas tras la exposición al contraste. Este paciente presenta un aumento de 0,7 mg/dL (50%), cumpliendo ambos criterios.

---

**Pregunta 2**

¿Cuál es el protocolo de hidratación profiláctica más recomendado para prevenir el CA-AKI en un paciente diabético con TFGe de 40 ml/min?

A) Hidratación oral con abundante agua tras la prueba

B) Suero salino fisiológico IV (0,9%) 1-3 mL/kg/h antes y después de la prueba

C) Bicarbonato sódico oral 24 horas antes

D) No requiere hidratación si la glucemia está controlada

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La hidratación con **cristaloides isotónicos IV** (suero salino 0,9%) es la única medida preventiva con evidencia sólida. El protocolo recomendado es 1-3 mL/kg/hora comenzando antes del procedimiento y continuando después. El bicarbonato sódico no es superior al suero salino (ensayo PRESERVE).

---

**Pregunta 3**

Según las guías ACR 2025, ¿en qué pacientes es necesario suspender la metformina antes de la administración de contraste IV?

A) En todos los pacientes diabéticos

B) Solo en pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m²

C) Solo en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² o con AKI

D) Nunca es necesario suspender la metformina

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Según el ACR 2025, en pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI, **no es necesario suspender** la metformina antes ni después del contraste IV. Solo debe suspenderse en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² o con AKI establecido.

---

**Pregunta 4**

¿Cuál es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CA-AKI?

A) Diabetes mellitus

B) Hipertensión arterial

C) Enfermedad renal crónica preexistente

D) Edad avanzada

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La **ERC preexistente** es el factor de riesgo más importante para CA-AKI. La diabetes por sí sola no es un factor de riesgo independiente, pero amplifica la susceptibilidad en pacientes con ERC subyacente.

---

**Pregunta 5**

¿Por qué la metformina es una preocupación en el contexto de procedimientos con contraste?

A) Porque puede causar acidosis láctica si ocurre AKI severo

B) Porque aumenta directamente el riesgo de CA-AKI

C) Porque interactúa con el contraste yodado

D) Porque causa hipoglucemia severa

**Respuesta correcta:A**

Comentario: La metformina **no aumenta el riesgo de CA-AKI**. La preocupación es que, si ocurre AKI severo, la metformina puede acumularse (ya que se excreta por vía renal) y causar **acidosis láctica**, una complicación potencialmente mortal.

---

**Pregunta 6**

¿En qué pacientes está claramente indicada la profilaxis con hidratación IV antes del contraste según las guías ACR/NKF?

A) Todos los pacientes diabéticos

B) Pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m²

C) Pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m²

D) Todos los pacientes mayores de 65 años

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Según el consenso ACR/NKF, la profilaxis con hidratación IV está **claramente indicada** en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m². En pacientes con TFGe 30-44 ml/min/1,73 m², debe considerarse según factores de riesgo adicionales (diabetes con nefropatía, insuficiencia cardíaca).

---

**Pregunta 7**

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la N-acetilcisteína en la prevención de CA-AKI es correcta?

A) Es el tratamiento de elección junto con la hidratación

B) Es superior al bicarbonato sódico

C) Solo es útil en pacientes diabéticos

D) No ha demostrado beneficio en la prevención de CA-AKI

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La **N-acetilcisteína no ha demostrado beneficio** en la prevención de CA-AKI en estudios recientes bien diseñados. La hidratación con cristaloides isotónicos sigue siendo la única medida preventiva con evidencia sólida.

---

**Pregunta 8**

¿Cuál es el pronóstico habitual del CA-AKI?

A) Progresión invariable a enfermedad renal terminal

B) Transitorio y reversible en la mayoría de los casos

C) Requiere diálisis en más del 50% de los casos

D) Mortalidad superior al 30%

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La mayoría de los casos de CA-AKI son **transitorios y reversibles**, con recuperación de la función renal basal en 7-14 días. Sin embargo, el CA-AKI se asocia con mayor riesgo de progresión de ERC a largo plazo y mayor mortalidad hospitalaria.

---

**Pregunta 9**

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el riesgo de CA-AKI según el tipo de procedimiento es correcta?

A) El riesgo es mayor con contraste intraarterial (angiografía) que con contraste IV

B) El riesgo es igual para contraste IV y contraste intraarterial

C) El riesgo es mayor con contraste IV que con contraste intraarterial

D) El tipo de procedimiento no influye en el riesgo

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El riesgo de CA-AKI es **mayor con procedimientos intraarteriales** (angiografía coronaria, angiografía periférica) que con la administración de contraste IV. Esto puede deberse a la mayor concentración de contraste que llega a los riñones y al perfil de riesgo más alto de los pacientes que requieren estos procedimientos.

---

**Pregunta 10**

¿Qué afirmación es correcta sobre el bicarbonato sódico para prevenir el fracaso renal agudo asociado a contraste?

A) Es claramente superior al suero salino fisiológico

B) Sustituye a la hidratación intravenosa con cristaloides

C) No ha demostrado superioridad frente al suero salino 0,9%

D) Debe administrarse de forma rutinaria a todo paciente que recibe contraste

**Respuesta correcta: C**

Comentario: El ensayo PRESERVE no demostró superioridad del bicarbonato sódico frente al suero salino fisiológico para prevenir el CA-AKI. La hidratación con cristaloides isotónicos sigue siendo la medida preventiva con evidencia más sólida.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cumple el paciente los criterios diagnósticos de CA-AKI?**

**Sí, cumple los criterios.** Según la definición KDIGO/ACR:

- Creatinina basal: 1,4 mg/dL
- Creatinina actual: 2,1 mg/dL
- **Aumento absoluto: 0,7 mg/dL** (criterio: ≥0,3 mg/dL)
- **Aumento porcentual: 50%** (criterio: ≥50% o ≥1,5 veces el basal)
- **Tiempo desde exposición: 48 horas** (criterio: dentro de 48-72 horas)

El paciente cumple criterios de **CA-AKI estadio 1 KDIGO** (aumento de creatinina 1,5-1,9 veces el basal o ≥0,3 mg/dL).

2. **¿Cuáles son los dos factores de riesgo principales que presentaba este paciente?**

Los dos factores de riesgo principales son:

**a) Enfermedad Renal Crónica preexistente (TFGe 52 ml/min/1,73 m²):**

- Es el **factor de riesgo más importante** para CA-AKI
- A menor TFGe, mayor riesgo de CA-AKI
- El riesgo aumenta significativamente con TFGe <45 ml/min/1,73 m² y es muy alto con TFGe <30 ml/min/1,73 m²

**b) Diabetes mellitus con nefropatía diabética:**

- La diabetes **por sí sola no es un factor de riesgo independiente** si la función renal es normal
- Sin embargo, **amplifica significativamente el riesgo** en pacientes con ERC subyacente
- La combinación de diabetes + ERC confiere un riesgo particularmente elevado

**Otros factores de riesgo presentes en este paciente:**

- Uso de ARA-II (Valsartán): Puede comprometer la autorregulación renal
- Uso de iSGLT2 (Empagliflozina): Efecto diurético y hemodinámico
- Ausencia de hidratación profiláctica: Factor modificable crítico
- Edad avanzada (68 años)

3. **¿Qué medicación debería haberse suspendido o manejado de forma especial antes de la administración del contraste?**

**Metformina:**

Según las guías ACR 2025, el manejo depende del TFGe:

- **TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI**: No es necesario suspender la metformina antes ni después del contraste IV
- **TFGe <30 ml/min/1,73 m² o AKI establecido**: Suspender metformina en el momento del procedimiento y no reiniciar hasta 48 horas después, tras confirmar estabilidad de función renal

En este paciente con TFGe de 52 ml/min/1,73 m², según las guías actuales, **no era estrictamente necesario suspender la metformina**. Sin embargo, dado que tenía factores de riesgo adicionales (diabetes con ERC), una aproximación más conservadora sería:

- Suspender el día del procedimiento
- Reiniciar tras confirmar estabilidad de función renal a las 48 horas

**iSGLT2 (Empagliflozina):**

- No hay recomendaciones específicas de suspensión rutinaria
- Pueden contribuir a hipovolemia por su efecto glucosúrico y natriurético
- Se recomienda asegurar hidratación adecuada
- En el contexto de AKI establecido, se recomienda suspensión temporal

**ARA-II (Valsartán):**

- No hay evidencia suficiente para recomendar suspensión rutinaria antes del contraste
- Pueden comprometer la autorregulación renal al bloquear la vasoconstricción de la arteriola eferente
- En el contexto de AKI establecido, se recomienda suspensión temporal

4. **¿Por qué es importante distinguir entre CA-AKI y CI-AKI?**

Es fundamental distinguir entre ambos conceptos:

**CA-AKI (Contrast-Associated AKI):**

- Definición **correlativa/temporal**: Deterioro de función renal que ocurre tras la administración de contraste
- **No implica causalidad**: El contraste puede ser coincidente, no causal
- Incluye casos donde otros factores (hipotensión, ateroembolia, medicamentos, enfermedad subyacente) son los verdaderos responsables

**CI-AKI (Contrast-Induced AKI):**

- Definición **causal**: Deterioro de función renal causado directamente por el contraste
- Requiere demostrar que el contraste fue el agente etiológico
- Es mucho más difícil de establecer con certeza

**Implicaciones clínicas:**

- La incidencia real de **CI-AKI probablemente ha sido sobreestimada** históricamente

- Estudios con grupos control adecuados (pacientes similares sin contraste) muestran que muchos casos de "nefropatía por contraste" ocurren con frecuencia similar en pacientes que no reciben contraste
- Esto ha llevado a una **reevaluación del riesgo real** y a recomendaciones menos restrictivas sobre el uso de contraste en pacientes con ERC moderada

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Cuál es la medida preventiva más eficaz para evitar el CA-AKI en pacientes de riesgo?**

La **hidratación con cristaloides isotónicos intravenosos** es la única medida preventiva con evidencia sólida:

**Protocolo recomendado:**

*Para estudios programados (pacientes hospitalizados):*

- Suero salino isotónico (0,9%) a 1 mL/kg/hora
- Comenzar 6-12 horas antes del procedimiento
- Continuar durante el procedimiento
- Mantener 6-12 horas después del procedimiento

*Para estudios urgentes o ambulatorios:*

- 3 mL/kg de suero salino isotónico durante 1 hora pre-procedimiento
- Continuar a 1-1,5 mL/kg/hora durante el procedimiento
- 6 mL/kg adicionales durante 2-6 horas post-procedimiento

**Evidencia:**

- El ensayo **PRESERVE** demostró que el bicarbonato sódico **no es superior** al suero salino 0,9%
- La **N-acetilcisteína no ha demostrado beneficio** en estudios bien diseñados
- La hidratación oral es inferior a la hidratación IV en pacientes de alto riesgo

**Indicaciones de profilaxis según TFGe:**

- **TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis obligatoria
- **TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis recomendada, especialmente con factores de riesgo adicionales
- **TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²**: Profilaxis generalmente no necesaria

2. **¿Durante cuánto tiempo debe suspenderse la Metformina tras la administración de contraste en este paciente?**

Según las guías ACR 2025:

**En pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² sin AKI:**

- **No es necesario suspender** la metformina antes ni después del contraste IV
- Esta es una recomendación menos restrictiva que las guías previas

**En pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² o con AKI:**

- Suspender metformina en el momento del procedimiento
- **No reiniciar hasta 48 horas después**
- Reiniciar solo tras confirmar que la función renal se mantiene estable (creatinina no ha aumentado significativamente)

**En este paciente específico:**

- TFGe basal: 52 ml/min/1,73 m² (>30)
- Según las guías actuales, no era obligatorio suspender la metformina
- Sin embargo, dado que desarrolló AKI, la metformina debe suspenderse y no reiniciarse hasta confirmar recuperación de función renal

**Justificación:**

- La metformina **no aumenta el riesgo de CA-AKI**
- El riesgo es la **acidosis láctica** si ocurre AKI severo, ya que la metformina se excreta por vía renal y puede acumularse
- La acidosis láctica por metformina es rara pero potencialmente mortal

3. **¿Qué riesgo específico presentan los iSGLT2 en el contexto de procedimientos con contraste?**

Los iSGLT2 presentan varios riesgos potenciales en este contexto:

**a) Contribución a la hipovolemia:**

- Los iSGLT2 tienen efecto glucosúrico y natriurético
- Pueden causar depleción de volumen intravascular
- La hipovolemia es un factor de riesgo conocido para CA-AKI

**b) Efecto hemodinámico renal:**

- Los iSGLT2 reducen la presión intraglomerular (efecto nefroprotector a largo plazo)
- En el contexto agudo de exposición a contraste, este efecto puede comprometer la capacidad de autorregulación renal

**c) Riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica:**

- En situaciones de estrés (procedimientos, ayuno prolongado), los iSGLT2 pueden precipitar cetoacidosis
- Este riesgo es independiente del CA-AKI pero relevante en el contexto perioperatorio

**Recomendaciones prácticas:**

- No hay guías específicas que recomienden suspensión rutinaria de iSGLT2 antes del contraste
- Se recomienda asegurar hidratación adecuada para contrarrestar el efecto diurético
- En el contexto de AKI establecido, se recomienda suspensión temporal
- Reiniciar cuando la función renal se haya estabilizado

4. **¿En qué pacientes está indicada la profilaxis con hidratación intravenosa?**

Según el consenso ACR/NKF y las guías VA/DoD 2025:

**Profilaxis claramente indicada:**

- **TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: Todos los pacientes

**Profilaxis recomendada (considerar según factores de riesgo):**

- **TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²** con:
  - Diabetes mellitus con nefropatía
  - Insuficiencia cardíaca
  - Procedimientos intraarteriales (angiografía)
  - Alto volumen de contraste previsto
  - Uso concomitante de nefrotóxicos

**Profilaxis generalmente no necesaria:**

- **TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²**: El riesgo de CA-AKI es mínimo

**Consideraciones especiales:**

- En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hidratación debe ser más cautelosa para evitar sobrecarga de volumen
- En procedimientos urgentes donde no hay tiempo para hidratación prolongada, se recomienda un protocolo abreviado

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Cuál es el pronóstico habitual del CA-AKI?**

El pronóstico del CA-AKI es generalmente favorable:

**Evolución típica:**

- La mayoría de los casos son **transitorios y reversibles**
- La creatinina suele alcanzar su pico a las 48-72 horas
- La recuperación de la función renal basal ocurre típicamente en **7-14 días**
- Solo una minoría de pacientes (<1,2%) requiere diálisis

**Sin embargo, el CA-AKI se asocia con:**

- **Mayor mortalidad hospitalaria** (incluso en casos leves)

- **Mayor estancia hospitalaria**
- **Mayor riesgo de eventos cardiovasculares** a corto y largo plazo
- **Mayor riesgo de progresión de ERC** a largo plazo
- **Mayor riesgo de enfermedad renal terminal** en pacientes con ERC previa

**Factores de mal pronóstico:**

- AKI severo (estadio 3 KDIGO)
- Necesidad de diálisis
- ERC previa avanzada
- Comorbilidades múltiples (diabetes, insuficiencia cardíaca)
- Edad avanzada

2. **¿Cuándo debe reiniciarse la medicación suspendida?**

**Metformina:**

- Reiniciar **48 horas después** del procedimiento
- Solo tras confirmar que la creatinina se ha estabilizado o retornado al basal
- Si persiste AKI, mantener suspendida hasta recuperación

**iSGLT2:**

- Reiniciar cuando la función renal se haya estabilizado
- Generalmente a los 3-5 días si hay recuperación del AKI
- Asegurar hidratación adecuada al reiniciar

**ARA-II/IECA:**

- Reiniciar cuando la función renal se haya estabilizado
- Generalmente a los 3-7 días
- Monitorizar creatinina y potasio tras reinicio
- Si la creatinina aumenta >30% tras reinicio, considerar reducción de dosis

**En este paciente específico:**

- Creatinina retornó al basal (1,4 mg/dL) al día 5
- Se reinició Valsartán al día 5
- Se reinició Metformina y Empagliflozina tras confirmar estabilidad

3. **¿Qué complicaciones pueden ocurrir si el CA-AKI es severo?**

**Complicaciones agudas:**

- **Sobrecarga de volumen**: Edema pulmonar, insuficiencia cardíaca
- **Hiperpotasemia**: Arritmias cardíacas potencialmente mortales
- **Acidosis metabólica**: Especialmente si hay acidosis láctica por metformina
- **Uremia**: Encefalopatía, pericarditis, sangrado

- **Necesidad de diálisis**: En casos severos (<1,2%)

**Complicaciones a largo plazo:**

- **Progresión de ERC**: El AKI es un factor de riesgo para deterioro de función renal a largo plazo
- **Enfermedad renal terminal**: Mayor riesgo en pacientes con ERC previa
- **Eventos cardiovasculares**: Mayor riesgo de infarto, ictus, muerte cardiovascular
- **Mortalidad**: Aumentada incluso en casos de AKI leve

4. **¿Qué seguimiento se recomienda tras un episodio de CA-AKI?**

**Seguimiento a corto plazo (primeras semanas):**

- Creatinina y potasio cada 24-48 horas hasta estabilización
- Monitorización de diuresis
- Evitar nefrotóxicos adicionales
- Evitar nuevos estudios con contraste si es posible

**Seguimiento a medio plazo (1-3 meses):**

- Control de función renal a las 2-4 semanas
- Evaluación de recuperación completa vs. daño residual
- Ajuste de medicación según función renal

**Seguimiento a largo plazo:**

- Monitorización de función renal cada 3-6 meses
- Evaluación de progresión de ERC
- Optimización de nefroprotección (IECA/ARA-II, iSGLT2)
- Precauciones especiales en futuros procedimientos con contraste

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013;17(1):204.

ACR Manual on Contrast Media 2025.American College of Radiology.Disponible en https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Contrast-Manual

Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). Crit Care. 2013;17(1):205.

Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2019;380(22):2146-2155.

Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. 2020;294(3):660-668.

Schwartz AR, Sosnov J, Brown J, Delgado C, Fried L, Kurella Tamura M, et al. 2025 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Primary Care Management of Chronic Kidney Disease. Ann Intern Med. 2026;179(3):411-424.

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al.; PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018;378(7):603-614.

Kao TW, Lee KH, Chan WP, Fan KC, Liu CW, Huang YC. Continuous use of metformin in patients receiving contrast medium: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2022;32(5):3045-3055.

# CASO 4. Hipoglucemias recurrentes en diabético con ERC avanzada: el reto del control glucémico seguro

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Comprender los mecanismos fisiopatológicos que predisponen a la hipoglucemia en la ERC avanzada.
2. Reconocer las limitaciones de la HbA1c como marcador de control glucémico en pacientes con ERC.
3. Ajustar adecuadamente las dosis de insulina según el estadio de ERC.
4. Identificar los fármacos antidiabéticos contraindicados en ERC avanzada.
5. Establecer objetivos glucémicos individualizados y seguros en pacientes frágiles con ERC.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **hipoglucemia** es una complicación frecuente y potencialmente mortal en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada. A medida que la función renal declina, se producen cambios metabólicos profundos que alteran tanto la farmacocinética de los fármacos antidiabéticos como la homeostasis de la glucosa.

El riñón desempeña un papel crucial en el metabolismo de la glucosa: es responsable del **30-80% del aclaramiento de la insulina exógena** y contribuye significativamente a la gluconeogénesis (aproximadamente el 20-25% de la producción endógena de glucosa en ayunas). Cuando la TFGe cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m², estos mecanismos se deterioran, prolongando la acción de la insulina y reduciendo la capacidad de contrarregulación ante la hipoglucemia.

En la ERC avanzada, "menos es más" en el tratamiento antidiabético. La hipoglucemia es un marcador de mal pronóstico y mayor mortalidad cardiovascular. Los objetivos de HbA1c deben individualizarse (generalmente 7,5-8,5% en ERC G4-G5), y las dosis de insulina deben reducirse un 25-50% cuando la TFGe cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 72 años con **diabetes mellitus tipo 2 de 22 años de evolución** y enfermedad renal crónica estadio G4 (última TFGe 22 ml/min/1,73 m²).

**Tratamiento actual:**

- Insulina glargina 24 UI/noche
- Insulina lispro 6 UI antes de cada comida principal (dosis fija)
- Metformina 500 mg/día

**Motivo de consulta:**

Acude a urgencias por un episodio de **desorientación y sudoración profusa** resuelto tras la ingesta de zumo de frutas. Refiere que en las últimas dos semanas ha presentado mareos similares, especialmente en ayunas, con valores de glucemia capilar de entre 55 y 65 mg/dL. El paciente ha perdido **3 kg de peso** en el último mes por falta de apetito.

**Exploración física:**

- Presión arterial: 142/84 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 88 lpm
- IMC: 23,5 kg/m² (pérdida de peso reciente)
- Palidez cutáneo-mucosa
- Sin edemas

**Analítica actual:**

- **Glucosa basal: 62 mg/dL** (hipoglucemia)
- **HbA1c: 6,4%** (aparentemente "excelente" control)
- Creatinina: 2,8 mg/dL
- **TFGe: 20 ml/min/1,73 m²** (ERC estadio G4)
- Potasio: 5,2 mEq/L
- **Hemoglobina: 10,2 g/dL** (anemia)
- **Albúmina: 3,2 g/dL** (malnutrición proteica)

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Qué mecanismos fisiopatológicos explican el aumento del riesgo de hipoglucemia en la ERC avanzada?
2. ¿Es adecuado el objetivo de HbA1c de 6,4% para este paciente?
3. ¿Qué fármaco de su tratamiento actual está contraindicado con su filtrado glomerular actual?
4. ¿Por qué la HbA1c puede no reflejar adecuadamente el control glucémico en este paciente?

## 6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL

**Mecanismos de hipoglucemia en ERC avanzada:**

La ERC avanzada predispone a la hipoglucemia a través de múltiples mecanismos:

**1. Reducción del aclaramiento renal de insulina:**

- El riñón es responsable del **30-80% del aclaramiento de la insulina exógena**
- Con TFGe <30 ml/min/1,73 m², la vida media de la insulina se prolonga significativamente
- Las dosis de insulina que eran apropiadas con función renal normal se vuelven excesivas

**2. Disminución de la gluconeogénesis renal:**

- El riñón contribuye al **20-25% de la producción endógena de glucosa** en ayunas
- En ERC avanzada, esta capacidad se reduce, comprometiendo la respuesta contrarreguladora

**3. Alteración de la degradación de insulina:**

- La uremia interfiere con la degradación hepática y periférica de la insulina
- Esto prolonga aún más la acción de la insulina exógena

**4. Malnutrición y reducción de la ingesta:**

- La anorexia urémica es frecuente en ERC avanzada
- La reducción de la ingesta calórica depleciona las reservas de glucógeno hepático
- La pérdida de masa muscular reduce la capacidad de gluconeogénesis

**5. Alteración de la respuesta contrarreguladora:**

- La neuropatía autonómica (frecuente en diabéticos de larga evolución) reduce la liberación de glucagón y catecolaminas
- Esto compromete la capacidad de recuperación ante la hipoglucemia

**Limitaciones de la HbA1c en ERC:**

La HbA1c puede **subestimar** el control glucémico real en ERC debido a:

- **Anemia**: Menor vida media del eritrocito → menor tiempo de glicación → HbA1c falsamente baja
- **Uso de eritropoyetina**: Aumento de eritrocitos jóvenes → HbA1c falsamente baja
- **Uremia**: Puede interferir con algunos métodos de medición
- **Transfusiones**: Alteran la interpretación

En este paciente, la HbA1c de 6,4% probablemente **subestima** el riesgo de hipoglucemia y no refleja los episodios de glucemia baja que está experimentando.

## 7. PAUSA 2. AJUSTE TERAPÉUTICO

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Cómo deben ajustarse las dosis de insulina a medida que progresa la ERC?
2. ¿Qué objetivo de HbA1c es apropiado para este paciente?
3. ¿Qué tecnología de monitorización podría ayudar a prevenir estos episodios?
4. ¿Qué otros fármacos antidiabéticos son seguros en ERC avanzada?

---

## 8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO TERAPÉUTICO

**Diagnóstico:**

**Hipoglucemias recurrentes de origen iatrogénico** en paciente con:

- ERC estadio G4 (TFGe 20 ml/min/1,73 m²)
- Malnutrición proteico-calórica (albúmina 3,2 g/dL, pérdida de peso)
- Anemia de enfermedad renal crónica (Hb 10,2 g/dL)
- Sobretratamiento con insulina (dosis no ajustadas a función renal)
- Uso de metformina contraindicada (TFGe <30 ml/min/1,73 m²)

**Factores contribuyentes identificados:**

1. **Metformina en TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: Contraindicada por riesgo de acidosis láctica.
2. **Dosis de insulina no ajustadas**: Las dosis fueron establecidas con función renal superior
3. **Insulina prandial en dosis fijas**: No se adapta a la ingesta variable del paciente
4. **Malnutrición**: Reduce las reservas de glucógeno y la capacidad de contrarregulación
5. **Objetivo de HbA1c demasiado estricto**: 6,4% es inapropiado para este perfil de paciente

**Manejo terapéutico:**

**1. Suspensión de Metformina:**

- Obligatoria con TFGe <30 ml/min/1,73 m²
- El riesgo de acidosis láctica aumenta significativamente
- No hay beneficio que justifique el riesgo en este estadio

**2. Ajuste de Insulina basal:**

Según las guías KDIGO/ADA, se recomienda:

- **TFGe 30-50 ml/min/1,73 m²**: Reducir dosis de insulina un **25%**
- **TFGe 10-30 ml/min/1,73 m²**: Reducir dosis de insulina un **25-50%**
- **TFGe <10 ml/min/1,73 m² o diálisis**: Reducir dosis un **50%** o más

En este paciente (TFGe 20 ml/min/1,73 m²):

- Insulina glargina: Reducir de 24 UI a **14 UI/noche** (reducción del 40%)
- Titular según glucemias en ayunas (objetivo: 100-150 mg/dL)

**3. Ajuste de Insulina prandial:**

- Abandonar el esquema de dosis fijas
- Pasar a **dosis basadas en la ingesta real** de hidratos de carbono
- Si el paciente no come o come poco, **omitir o reducir** la dosis prandial
- Considerar ratio insulina/carbohidratos individualizada

**4. Individualización del objetivo de HbA1c:**

Para pacientes con:

- ERC estadio G4-G5
- Edad avanzada (>70 años)
- Diabetes de larga evolución (>20 años)
- Complicaciones microvasculares establecidas
- Riesgo alto de hipoglucemia
- Expectativa de vida limitada

**El objetivo de HbA1c recomendado es 7,5-8,5%** (o incluso <8,5% en pacientes muy frágiles)

**5. Monitorización Continua de Glucosa (MCG):**

- Permite detectar hipoglucemias asintomáticas (especialmente nocturnas)
- Proporciona información sobre variabilidad glucémica
- Facilita el ajuste fino de las dosis de insulina
- Especialmente útil cuando la HbA1c no es fiable

**6. Soporte nutricional:**

- Evaluación por nutricionista especializado en ERC
- Asegurar ingesta calórica y proteica adecuada
- Considerar suplementos nutricionales si es necesario

**9. PAUSA 3. FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN LA ERC**

Antes de continuar:

1. ¿Qué fármacos antidiabéticos son seguros en ERC estadio G4-G5?
2. ¿Cuáles requieren ajuste de dosis?
3. ¿Cuáles están contraindicados?
4. ¿Qué papel tienen los iSGLT2 en ERC avanzada?

---

## 10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

**Cambios realizados:**

1. Suspensión de Metformina
2. Reducción de insulina glargina de 24 UI a 14 UI/noche
3. Insulina lispro solo si realiza ingesta completa (2-4 UI según cantidad)
4. Colocación de sistema de Monitorización Continua de Glucosa
5. Derivación a nutrición para optimización de ingesta

**Evolución:**

**Semana 1:**

- MCG revela múltiples episodios de hipoglucemia nocturna inadvertida (glucosa <70 mg/dL durante 2,3 horas)
- Se reduce insulina glargina a 12 UI/noche

**Semana 4:**

- Desaparecen los episodios de hipoglucemia sintomática
- Glucemias estables entre 110-180 mg/dL
- Tiempo en rango (70-180 mg/dL): 75%
- Tiempo por debajo de rango (<70 mg/dL): <1%

**Mes 3:**

- HbA1c: 7,8% (objetivo alcanzado)
- Peso estable (recuperación de 1 kg)
- Albúmina: 3,4 g/dL (mejoría nutricional)
- Sin nuevos episodios de hipoglucemia
- Mejor calidad de vida

---

## 11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

**El "fenómeno del riñón quemado" (burned-out diabetes):**

Un concepto importante en la diabetes con ERC avanzada es el llamado **"burned-out diabetes"** o diabetes "quemada". A medida que la función renal declina:

- Los requerimientos de insulina **disminuyen** (no aumentan)
- La HbA1c puede **mejorar paradójicamente** sin cambios en el tratamiento
- El riesgo de hipoglucemia **aumenta significativamente**

Este fenómeno se debe a la combinación de:

- Reducción del aclaramiento de insulina
- Disminución de la gluconeogénesis renal

- Anorexia urémica con reducción de la ingesta
- Menor masa muscular (sarcopenia urémica)

**Importancia pronóstica de la hipoglucemia en ERC:**

La hipoglucemia en pacientes con ERC no es solo un evento incómodo; es un **marcador de mal pronóstico**:

- Se asocia con **mayor mortalidad cardiovascular**
- Aumenta el riesgo de **arritmias** (especialmente en pacientes con hiperpotasemia concomitante)
- Predispone a **caídas y fracturas** (especialmente en ancianos)
- Puede precipitar **eventos cerebrovasculares**
- Se asocia con **deterioro cognitivo** acelerado

**Fármacos antidiabéticos en ERC:**

**Ajuste de fármacos según TFGe**

| Fármaco | TFGe >45 | TFGe 30-45 | TFGe 15-30 | TFGe 15/ Diálisis |
|---|---|---|---|---|
| Metformina | Sin ajuste | Máx 1000 mg/día | Contraindicada | Contraindicada |
| iSGLT2 | Sin ajuste | Continuar si ya iniciado | Continuar si ya iniciado* | Suspender |
| arGLP-1 | Sin ajuste | Sin ajuste | Precaución | Precaución |
| iDPP-4 | Sin ajuste | Ajuste según fármaco | Ajuste de dosis | Ajuste de dosis |
| Sulfonilureas | Precaución | Evitar | Contraindicadas | Contraindicadas |
| Insulina | Sin ajuste | Reducir 25% | Reducir 25-50% | Reducir 50% |

*Los iSGLT2 pueden continuarse hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² si ya estaban iniciados, por su beneficio cardio-renal, aunque el efecto glucémico es mínimo*

**Monitorización alternativa a la HbA1c:**

Cuando la HbA1c no es fiable, se pueden utilizar:

- **Monitorización Continua de Glucosa (MCG)**: Proporciona información sobre tiempo en rango, variabilidad y episodios de hipoglucemia
- **Fructosamina**: Refleja el control glucémico de las últimas 2,3 semanas (menos afectada por la anemia)
- **Albúmina glicada**: Alternativa a la HbA1c, menos afectada por la vida media del eritrocito
- **Glucemia media estimada**: A partir de datos de MCG

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. El riñón es responsable del **30-80% del aclaramiento de la insulina exógena**; en ERC avanzada, la vida media de la insulina se prolonga.
2. La **gluconeogénesis renal** contribuye al 20-25% de la producción de glucosa en ayunas; en ERC avanzada, esta capacidad se reduce.
3. En ERC estadio G4-G5, las dosis de insulina deben **reducirse un 25-50%** respecto a las dosis con función renal normal.
4. La **metformina está contraindicada** con TFGe <30 ml/min/1,73 m² por riesgo de acidosis láctica.
5. La HbA1c puede **subestimar** el control glucémico real en ERC debido a la anemia y la menor vida media del eritrocito.
6. El objetivo de HbA1c en ERC avanzada debe ser **menos estricto (7,5-8,5%)** para evitar hipoglucemias.
7. La **hipoglucemia en ERC es un marcador de mal pronóstico** y mayor mortalidad cardiovascular.
8. Las **sulfonilureas están contraindicadas** en ERC avanzada por su larga vida media y alto riesgo de hipoglucemia
9. Los **iSGLT2 pueden continuarse** hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² por su beneficio cardio-renal, aunque el efecto glucémico es mínimo
10. La **Monitorización Continua de Glucosa** es especialmente útil en ERC cuando la HbA1c no es fiable.

---

## 13. ERRORES FRECUENTES

- **Mantener objetivos de HbA1c estrictos (<7%)** en pacientes con ERC estadio G4-G5, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia fatal.
- **No ajustar las dosis de insulina** a pesar de descensos significativos en el filtrado glomerular.
- **Continuar metformina** con TFGe <30 ml/min/1,73 m², exponiendo al paciente a riesgo de acidosis láctica.
- **Usar sulfonilureas** en ERC avanzada, que tienen vida media prolongada y alto riesgo de hipoglucemia severa.
- **Interpretar una HbA1c baja como buen control** sin considerar que puede estar falsamente reducida por la anemia.
- **Atribuir la pérdida de peso solo a la diabetes**, ignorando la malnutrición urémica que predispone a la hipoglucemia.
- **Usar dosis fijas de insulina prandial** en pacientes con ingesta variable por anorexia urémica.
- **No considerar la MCG** en pacientes con ERC avanzada donde la HbA1c no es fiable.

---

## 14. LO QUE DEBES RECORDAR

Lo primero es el reconocimiento del **"burned-out diabetes"** como un fenómeno clínico real que requiere reducción activa de las dosis de insulina a medida que progresa la ERC.

El segundo es la **individualización de los objetivos de HbA1c** según el perfil del paciente. Las guías KDIGO 2022 y ADA 2024,2026 enfatizan que en pacientes con ERC avanzada, comorbilidades múltiples y riesgo alto de hipoglucemia, los objetivos deben ser menos estrictos (7,5-8,5% o incluso <8,5%).

El tercero es el papel creciente de la **Monitorización Continua de Glucosa** en pacientes con ERC, especialmente cuando la HbA1c no es fiable. Las métricas de tiempo en rango y tiempo por debajo de rango proporcionan información más útil que la HbA1c en estos pacientes.

El cuarto es la **continuación de los iSGLT2** hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² en pacientes que ya los estaban tomando, dado su beneficio cardio-renal demostrado, aunque el efecto glucémico sea mínimo en este estadio.

Finalmente, se enfatiza que la **hipoglucemia es un marcador de fragilidad y mal pronóstico** en pacientes con ERC, y que su prevención debe ser una prioridad terapéutica, incluso a costa de un control glucémico menos estricto.

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Varón de 72 años con DM2 de 22 años de evolución y ERC estadio G4 (TFGe 20 ml/min/1,73 m²). Presenta hipoglucemias recurrentes con HbA1c de 6,4%. ¿Cuál es la causa principal de la prolongación del efecto de la insulina?

A) Reducción del aclaramiento renal y degradación de la insulina

B) Aumento de la producción de glucagón

C) Aumento de la resistencia periférica a la insulina

D) Mejora de la sensibilidad hepática a la glucosa

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El riñón es responsable del **30-80% del aclaramiento de la insulina exógena**. En ERC avanzada, la vida media de la insulina se prolonga significativamente debido a la reducción del aclaramiento renal y la alteración de la degradación de insulina por la uremia.

**Pregunta 2**

¿Cuál es el objetivo de HbA1c recomendado para un paciente de 72 años con DM2 de larga evolución, ERC estadio G4 y riesgo alto de hipoglucemia?

A) <6,5%

B) <7,0%

C) 7,5-8,5%

D) >9,0%

**Respuesta correcta: C**

Comentario: En pacientes con ERC avanzada, edad avanzada, diabetes de larga evolución y riesgo alto de hipoglucemia, las guías KDIGO/ADA recomiendan objetivos de HbA1c **menos estrictos (7,5-8,5%)** para minimizar el riesgo de hipoglucemia, que se asocia con mayor mortalidad cardiovascular.

**Pregunta 3**

¿Cuál de los siguientes fármacos está contraindicado en un paciente con TFGe de 20 ml/min/1,73 m²?

A) Insulina glargina

B) Metformina

C) Linagliptina

D) Semaglutida

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La **metformina está contraindicada** con TFGe <30 ml/min/1,73 m² por el riesgo de acidosis láctica. La insulina puede usarse con ajuste de dosis. La linagliptina no requiere ajuste en ERC. La semaglutida puede usarse con precaución.

---

**Pregunta 4**

¿Qué ajuste de dosis de insulina se recomienda en un paciente con TFGe de 20 ml/min/1,73 m²?

A) Reducir la dosis un 25-50%

B) Mantener la misma dosis

C) Aumentar la dosis un 25%

D) Suspender la insulina

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Según las guías KDIGO/ADA, en pacientes con TFGe 10-30 ml/min/1,73 m², se recomienda **reducir la dosis de insulina un 25-50%** debido a la prolongación de su vida media por reducción del aclaramiento renal.

---

**Pregunta 5**

¿Por qué la HbA1c puede subestimar el control glucémico real en pacientes con ERC avanzada?

A) Por la hiperglucemia persistente

B) Por la acidosis metabólica

C) Por la hipoalbuminemia

D) Por la anemia y menor vida media del eritrocito

**Respuesta correcta: D**

Comentario: En ERC avanzada, la **anemia** (frecuente por déficit de eritropoyetina) reduce la vida media del eritrocito, lo que significa menos tiempo para la glicación de la hemoglobina. Esto resulta en una HbA1c **falsamente baja** que no refleja el control glucémico real ni los episodios de hipoglucemia.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre las sulfonilureas en ERC avanzada es correcta?

A) Son el tratamiento de elección por su bajo coste

B) Están contraindicadas por su larga vida media y alto riesgo de hipoglucemia

C) Requieren aumento de dosis para mantener la eficacia

D) Son más seguras que la insulina

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Las **sulfonilureas están contraindicadas** en ERC avanzada porque tienen metabolitos activos de larga vida media que se acumulan, aumentando significativamente el riesgo de hipoglucemia severa y prolongada.

---

**Pregunta 7**

¿Qué tecnología de monitorización es especialmente útil en pacientes con ERC avanzada donde la HbA1c no es fiable?

A) Glucemia capilar una vez al día

B) Monitorización Continua de Glucosa (MCG)

C) Fructosamina mensual

D) Glucosuria

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La **Monitorización Continua de Glucosa** permite detectar hipoglucemias asintomáticas (especialmente nocturnas), evaluar la variabilidad glucémica y calcular el tiempo en rango, proporcionando información más útil que la HbA1c cuando esta no es fiable.

**Pregunta 8**

¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los iSGLT2 en ERC avanzada es correcta?

A) Pueden continuarse hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² por su beneficio cardio-renal

B) Están absolutamente contraindicados con TFGe <45 ml/min/1,73 m²

C) Su efecto glucémico aumenta a medida que disminuye la TFGe

D) Deben iniciarse en todos los pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m²

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Según las guías KDIGO 2022, los iSGLT2 **pueden continuarse** hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² en pacientes que ya los estaban tomando, dado su beneficio cardio-renal demostrado. Sin embargo, el efecto glucémico es mínimo en este estadio, y no se recomienda iniciarlos con TFGe <20 ml/min/1,73 m².

---

**Pregunta 9**

¿Cuál es la implicación pronóstica de la hipoglucemia recurrente en pacientes con ERC avanzada?

A) No tiene implicaciones pronósticas significativas

B) Se asocia con mejor control glucémico y menor mortalidad

C) Es un marcador de mal pronóstico y mayor mortalidad cardiovascular

D) Solo es relevante si causa pérdida de conciencia

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La hipoglucemia en pacientes con ERC es un **marcador de mal pronóstico** que se asocia con mayor mortalidad cardiovascular, mayor riesgo de arritmias, caídas, fracturas y deterioro cognitivo. Por ello, su prevención debe ser una prioridad terapéutica.

---

**Pregunta 10**

¿Qué describe mejor el fenómeno de "burned-out diabetes" en la ERC avanzada?

A) Aumento progresivo de las necesidades de insulina por resistencia extrema

B) Descenso de las necesidades de insulina y mayor riesgo de hipoglucemia a medida que progresa la ERC

C) Pérdida completa del efecto de la insulina exógena

D) Normalización de la glucemia por recuperación de la función de las células beta

**Respuesta correcta: B**

Comentario: En la ERC avanzada disminuyen el aclaramiento renal de insulina y la gluconeogénesis renal. Esto puede reducir las necesidades de insulina y favorecer hipoglucemias recurrentes, fenómeno descrito como "burned-out diabetes".

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Qué mecanismos fisiopatológicos explican el aumento del riesgo de hipoglucemia en la ERC avanzada?**

Los principales mecanismos son:

**a) Reducción del aclaramiento renal de insulina:**

- El riñón es responsable del **30-80% del aclaramiento de la insulina exógena**
- Con TFGe <30 ml/min/1,73 m², la vida media de la insulina se prolonga significativamente (de 4-6 minutos a 10-15 minutos o más)
- Las dosis de insulina que eran apropiadas con función renal normal se vuelven excesivas

- Este es el mecanismo más importante y mejor documentado

**b) Disminución de la gluconeogénesis renal:**

- El riñón contribuye al **20-25% de la producción endógena de glucosa** en ayunas
- En ERC avanzada, esta capacidad se reduce significativamente
- Esto compromete la respuesta contrarreguladora ante la hipoglucemia
- El paciente pierde una fuente importante de glucosa endógena

**c) Alteración de la degradación de insulina:**

- La uremia interfiere con la degradación hepática y periférica de la insulina
- Las toxinas urémicas inhiben las enzimas responsables de la degradación de insulina
- Esto prolonga aún más la acción de la insulina exógena

**d) Malnutrición y reducción de la ingesta:**

- La **anorexia urémica** es frecuente en ERC avanzada (presente en este paciente con pérdida de 3 kg)
- La reducción de la ingesta calórica depleciona las reservas de glucógeno hepático
- La pérdida de masa muscular (sarcopenia urémica) reduce la capacidad de gluconeogénesis
- La hipoalbuminemia (3,2 g/dL en este paciente) es un marcador de malnutrición

**e) Alteración de la respuesta contrarreguladora:**

- La neuropatía autonómica (frecuente en diabéticos de larga evolución) reduce la liberación de glucagón y catecolaminas
- Esto compromete la capacidad de recuperación ante la hipoglucemia
- Los pacientes pueden no percibir los síntomas de alarma (hipoglucemia inadvertida)

2. **¿Es adecuado el objetivo de HbA1c de 6,4% para este paciente?**

**No, es inadecuado y peligroso.**

Una HbA1c de 6,4% en un paciente con:

- ERC estadio G4 (TFGe 20 ml/min/1,73 m²)
- Edad avanzada (72 años)
- Diabetes de larga evolución (22 años)
- Complicaciones establecidas (nefropatía diabética)
- Episodios de hipoglucemia recurrente
- Malnutrición (albúmina 3,2 g/dL)
- Anemia (Hb 10,2 g/dL)

...indica **sobretratamiento** y alto riesgo de hipoglucemia fatal.

**Objetivos recomendados según KDIGO 2022/ADA 2024:**

- Para pacientes con ERC G4-G5, edad avanzada y riesgo alto de hipoglucemia: **HbA1c 7,5-8,5%**
- En pacientes muy frágiles o con expectativa de vida limitada: **HbA1c <8,5%** puede ser aceptable
- El objetivo debe individualizarse priorizando la **seguridad sobre el control estricto**

**Además, la HbA1c puede estar falsamente baja** en este paciente debido a:

- Anemia (menor vida media del eritrocito)
- Posible uso de eritropoyetina
- Uremia

3. **¿Qué fármaco de su tratamiento actual está contraindicado con su filtrado glomerular actual?**

**La Metformina está contraindicada.**

Según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024:

- **TFGe ≥45 ml/min/1,73 m²**: Metformina sin restricción
- **TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²**: Dosis máxima 1000 mg/día, monitorización frecuente
- **TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: **Contraindicada**
- **TFGe <15 ml/min/1,73 m² o diálisis**: Absolutamente contraindicada

Este paciente tiene TFGe de 20 ml/min/1,73 m², por lo que la metformina debe **suspenderse inmediatamente**.

**Riesgo principal**: Acidosis láctica por metformina

- La metformina se excreta sin metabolizar por vía renal
- En ERC avanzada, se acumula y puede inhibir la gluconeogénesis hepática
- Esto predispone a acidosis láctica, especialmente en situaciones de estrés (infección, deshidratación, hipoxia)
- La acidosis láctica por metformina tiene una mortalidad del 30-50%

4. **¿Por qué la HbA1c puede no reflejar adecuadamente el control glucémico en este paciente?**

La HbA1c tiene **limitaciones importantes** en ERC avanzada:

**Factores que causan HbA1c falsamente BAJA:**

- **Anemia**: Este paciente tiene Hb 10,2 g/dL
  - Menor vida media del eritrocito = menos tiempo para glicación
  - Aumento de eritrocitos jóvenes (reticulocitos) = menos hemoglobina glicada
- **Uso de eritropoyetina (EPO)**:
  - Estimula la producción de eritrocitos jóvenes

- Reduce artificialmente la HbA1c

- **Transfusiones recientes**:
  - Introducen eritrocitos con diferente grado de glicación
- **Hemólisis**:
  - Frecuente en uremia
  - Reduce la vida media del eritrocito

**Factores que causan HbA1c falsamente ALTA:**

- **Carbamilación de la hemoglobina** por uremia (interfiere con algunos métodos de medición)
- **Acidosis metabólica**

**Implicación clínica:**

En este paciente, la HbA1c de 6,4% probablemente **subestima** el riesgo real de hipoglucemia. Los episodios de glucemia de 55-65 mg/dL que refiere no se reflejan adecuadamente en la HbA1c.

**Alternativas de monitorización:**

- Monitorización Continua de Glucosa (MCG)
- Fructosamina (refleja control de 2,3 semanas)
- Albúmina glicada
- Glucemia media estimada a partir de MCG

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Cómo deben ajustarse las dosis de insulina a medida que progresa la ERC?**

Según las guías KDIGO 2022 y la evidencia disponible:

**Recomendaciones de ajuste de dosis de insulina según TFGe:**

| TFGe (ml/min/1,73 m²) | Ajuste de dosis de insulina |
|---|---|
| >50 | Sin ajuste necesario |
| 30-50 | Reducir dosis un 25% |
| 10-30 | Reducir dosis un 25-50% |
| <10 o diálisis | Reducir dosis un 50% o más |

**En este paciente (TFGe 20 ml/min/1,73 m²):**

- **Insulina basal (glargina)**: Reducir de 24 UI a **12-14 UI/noche** (reducción del 40-50%)
- **Insulina prandial (lispro)**: Abandonar dosis fijas; usar esquema basado en ingesta real

**Principios adicionales:**

- **Titular según glucemias**, no según dosis previas
- **Objetivo de glucemia en ayunas**: 100-150 mg/dL (más permisivo que en población general)
- **Monitorización frecuente**: Glucemia capilar o MCG
- **Flexibilidad prandial**: Si el paciente no come, omitir o reducir significativamente la insulina prandial
- **Vigilar hipoglucemias nocturnas**: Son frecuentes y pueden ser asintomáticas

2. **¿Qué objetivo de HbA1c es apropiado para este paciente?**

Según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024:

**Factores que determinan el objetivo individualizado:**

| Factor | Este paciente | Implicación |
|---|---|---|
| Edad | 72 años | Objetivo menos estricto |
| Duración de diabetes | 22 años | Objetivo menos estricto |
| Estadio de ERC | G4 (TFGe 20) | Objetivo menos estricto |
| Riesgo de hipoglucemia | Alto (episodios recurrentes) | Objetivo menos estricto |
| Complicaciones | Nefropatía establecida | Objetivo menos estricto |
| Estado nutricional | Malnutrición | Objetivo menos estricto |
| Expectativa de vida | Limitada | Objetivo menos estricto |

**Objetivo recomendado para este paciente: HbA1c 7,5-8,5%**

**Justificación:**

- Evitar hipoglucemias (asociadas con mayor mortalidad cardiovascular)
- Priorizar calidad de vida sobre control estricto
- Reconocer que los beneficios del control intensivo tardan años en manifestarse
- Aceptar que la HbA1c puede no ser fiable en este contexto

3. **¿Qué tecnología de monitorización podría ayudar a prevenir estos episodios?**

**La Monitorización Continua de Glucosa (MCG)** es especialmente útil en este contexto:.

**Ventajas de la MCG en ERC avanzada:**

- **Detección de hipoglucemias asintomáticas**: Especialmente nocturnas, que son frecuentes en estos pacientes
- **Información sobre variabilidad glucémica**: Más útil que la HbA1c cuando esta no es fiable
- **Tiempo en rango (TIR)**: Objetivo >70% del tiempo entre 70-180 mg/dL
- **Tiempo por debajo de rango (TBR)**: Objetivo <4% del tiempo <70 mg/dL y <1% <54 mg/dL
- **Alertas de hipoglucemia**: Permiten intervención precoz
- **Ajuste fino de dosis**: Facilita la titulación de insulina

**Métricas de MCG recomendadas en ERC:**

4.

| Métrica | Objetivo general | Objetivo en ERC avanzada/frágil |
|---|---|---|
| Tiempo en rango (70-180 mg/dL) | >70% | >50% aceptable |
| Tiempo por debajo de rango (<70 mg/dL) | <4% | <1% (prioridad) |
| Tiempo muy por debajo (<54 mg/dL) | <1% | 0% (ideal) |
| Glucosa media | Variable | 150-180 mg/dL aceptable |

**4¿Qué otros fármacos antidiabéticos son seguros en ERC avanzada?**

**Fármacos seguros o con ajuste en ERC G4-G5:**

**a) Inhibidores de DPP-4:**

- **Linagliptina**: No requiere ajuste (excreción biliar)
- **Sitagliptina, saxagliptina, alogliptina**: Requieren reducción de dosis

**b) Agonistas del receptor de GLP-1:**

- **Semaglutida, dulaglutida, liraglutida**: Pueden usarse con precaución
- No requieren ajuste de dosis, pero experiencia limitada en TFGe <15

- Vigilar tolerancia gastrointestinal (náuseas pueden empeorar malnutrición)

**c) iSGLT2:**

- Pueden **continuarse** hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² si ya estaban iniciados
- Beneficio cardio-renal demostrado
- Efecto glucémico mínimo en ERC avanzada
- No iniciar con TFGe <20 ml/min/1,73 m²

**d) Insulina:**

- Siempre puede usarse
- Requiere ajuste de dosis (reducción 25-50%)
- Es el tratamiento de elección en ERC avanzada

**Fármacos contraindicados en ERC G4-G5:**

- **Metformina**: Contraindicada con TFGe <30 ml/min/1,73 m²
- **Sulfonilureas**: Contraindicadas (vida media prolongada, alto riesgo de hipoglucemia)
- **Glinidas**: Precaución extrema (repaglinida puede usarse con ajuste)

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Qué fármacos antidiabéticos son seguros en ERC estadio G4-G5?**

**Fármacos seguros:**

| Fármaco | Seguridad en ERC G4-G5 | Comentarios |
|---|---|---|
| Insulina | Segura con ajuste | Reducir dosis 25-50% |
| Linagliptina | Segura sin ajuste | Excreción biliar |
| Repaglinida | Segura con precaución | Metabolismo hepático |
| iSGLT2 | Continuar si ya iniciados | Hasta TFGe 20; beneficio cardio-renal |
| arGLP-1 | Usar con precaución | Vigilar tolerancia GI |

2. **¿Cuáles requieren ajuste de dosis?**

| Fármaco | Ajuste en ERC G4 | Ajuste en ERC G5/Diálisis |
|---|---|---|
| Sitagliptina | 25 mg/día | 25 mg/día |
| Saxagliptina | 2,5 mg/día | 2,5 mg/día |
| Alogliptina | 6,25 mg/día | 6,25 mg/día |

| | | |
|---|---|---|
| Insulina | Reducir 25-50% | Reducir 50% |

3. **¿Cuáles están contraindicados?**

| **Fármaco** | **Motivo de contraindicación** |
|---|---|
| Metformina | Riesgo de acidosis láctica |
| Sulfonilureas | Vida media prolongada, hipoglucemia severa |
| Acarbosa | Acumulación de metabolitos |

4. **¿Qué papel tienen los iSGLT2 en ERC avanzada?**

Según las guías KDIGO 2022:

- **Pueden continuarse** hasta TFGe 20 ml/min/1,73 m² en pacientes que ya los estaban tomando
- El **beneficio cardio-renal** persiste incluso cuando el efecto glucémico es mínimo
- **No iniciar** con TFGe <20 ml/min/1,73 m²
- **Suspender** cuando se inicia diálisis. Si el paciente tiene el isglt2 en contexto de insuficiencia cardiaca, no se debe suspender aunque esté en diálisis puesto que no está contraindicado
- En este paciente con TFGe 20 ml/min/1,73 m², si estuviera tomando un iSGLT2, podría continuarse

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

de Boer IH, Khunti K, Sadusky 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). Kidney Int. 2022;102(5):974-989.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S132-S149.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S150-S165.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S277-S296.

Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. Endocr Rev. 2020;41(5):756-774.

Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022;79(5):728-736.

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603.

Kaminski CY, Galindo RJ, Navarrete JE, Zabala Z, Moazzami B, Gerges A, et al. Assessment of Glycemic Control by Continuous Glucose Monitoring, Hemoglobin A1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in Patients With End-Stage Kidney Disease and Burnt-Out Diabetes. Diabetes Care. 2024;47(2):267-271.

Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. J Clin Med. 2015;4(5):948-964.

# CASO 5. Acidosis láctica asociada a metformina en paciente con ERC: una emergencia metabólica prevenible

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer los criterios diagnósticos de la acidosis láctica asociada a metformina (MALA).
2. Identificar las contraindicaciones de la metformina según el filtrado glomerular.
3. Comprender los factores desencadenantes que precipitan la acumulación tóxica de metformina.
4. Aplicar el tratamiento de emergencia, incluyendo las indicaciones de hemodiálisis según las recomendaciones EXTRIP. (Calello y cols)
5. Educar a los pacientes sobre las "reglas de los días de enfermedad" para prevenir esta complicación.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **acidosis láctica asociada a metformina (MALA)** es una complicación rara pero potencialmente mortal del tratamiento con este fármaco, con una mortalidad que puede alcanzar el **30-50%** en casos graves. Aunque la incidencia real es baja (aproximadamente 3-10 casos por 100.000 pacientes-año), su gravedad exige un alto índice de sospecha en pacientes diabéticos que presentan acidosis metabólica con anión gap elevado.

La metformina es un fármaco seguro cuando se utiliza respetando sus contraindicaciones. Sin embargo, la acumulación del fármaco en situaciones de **deterioro agudo de la función renal** (por deshidratación, sepsis, uso de contrastes yodados o fármacos nefrotóxicos) puede desencadenar una acidosis láctica grave. El riñón es la única vía de eliminación de la metformina, que se excreta sin metabolizar; por tanto, cualquier reducción del filtrado glomerular prolonga su vida media y favorece su acumulación.

La MALA debe sospecharse en cualquier paciente en tratamiento con metformina que presente acidosis metabólica con anión gap elevado y lactato >5 mmol/L. La hemodiálisis es el tratamiento de elección en casos graves (pH <7,1 o lactato >20 mmol/L) y no debe retrasarse. La metformina está contraindicada con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Mujer de 71 años con **diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución**, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica (última creatinina de 1,8 mg/dL; TFGe basal 32 ml/min/1,73 m²).

**Tratamiento habitual:**

- Metformina 850 mg cada 12 horas
- Enalapril 20 mg/día

**Motivo de consulta:**

Acude a urgencias por un cuadro de **48 horas de evolución** de diarrea líquida profusa, náuseas y vómitos. La familia refiere que la paciente se encuentra muy debilitada, confusa y con una respiración "agitada".

**Exploración física:**

- Presión arterial: **95/55 mmHg** (hipotensión)
- Frecuencia cardíaca: **110 lpm** (taquicardia)
- Frecuencia respiratoria: 28 rpm
- Saturación $O_2$: 96% (aire ambiente)
- **Respiración de Kussmaul** (taquipnea profunda)
- **Deshidratación mucocutánea severa**
- Glasgow: 13/15 (confusión)

**Analítica de urgencias:**

- Glucosa: 140 mg/dL
- **Creatinina: 4,2 mg/dL** (basal 1,8 mg/dL → FRA sobre ERC)
- Urea: 180 mg/dL
- **Potasio: 5,8 mEq/L** (hiperpotasemia)
- Sodio: 134 mEq/L
- Cloro: 98 mEq/L

**Gasometría arterial:**

- **pH: 7,12** (acidosis severa)
- $pCO_2$: 24 mmHg (compensación respiratoria)
- $HCO_3^-$: 8 mmol/L
- **Anion gap: 26 mmol/L** (elevado; normal 8-12)
- **Lactato: 12 mmol/L** (muy elevado; normal <2)

## 5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cumple la paciente los criterios diagnósticos de acidosis láctica asociada a metformina (MALA)?
2. ¿Cuál es la contraindicación absoluta para el uso de metformina según el filtrado glomerular?
3. ¿Qué factor desencadenante ha precipitado el cuadro en este caso?
4. ¿Por qué la metformina causa acidosis láctica cuando se acumula?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Criterios diagnósticos de MALA:**

La acidosis láctica asociada a metformina se define por la tríada de:

1. **Antecedente de toma de metformina**
2. **Acidosis metabólica severa** (pH <7,35 o bicarbonato <22 mmol/L)
3. **Hiperlactatemia** (lactato >5 mmol/L)

Esta paciente cumple los tres criterios:

- Toma metformina 850 mg/12h
- pH 7,12 con $HCO_3^-$ 8 mmol/L
- Lactato 12 mmol/L

**Fisiopatología de la MALA:**

La metformina ejerce su efecto antidiabético inhibiendo parcialmente el **complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial** en el hepatocito, lo que reduce la gluconeogénesis hepática. En condiciones normales, este efecto es beneficioso y seguro.

Sin embargo, cuando la metformina se acumula (por insuficiencia renal o sobredosis):

1. **Inhibición excesiva de la fosforilación oxidativa** → El metabolismo celular se desvía hacia la vía anaerobia
2. **Producción masiva de lactato** → Acidosis láctica tipo B
3. **Inhibición de la gluconeogénesis hepática** → El hígado no puede metabolizar el lactato (ciclo de Cori bloqueado)
4. **Círculo vicioso**: La acidosis empeora la función cardiovascular → hipoperfusión tisular → más lactato

**Factor desencadenante en este caso:**

La paciente tenía una **función renal limítrofe** (TFGe 32 ml/min/1,73 $m^2$), muy cerca del umbral de contraindicación. El cuadro de **gastroenteritis aguda** con diarrea y vómitos provocó:

1. **Deshidratación severa** → Hipoperfusión renal

2. **Fracaso renal agudo prerrenal** (creatinina de 1,8 a 4,2 mg/dL)
3. **Acumulación de metformina** → La vida media pasó de 4-8 horas a >24 horas
4. **Acidosis láctica** por acumulación tóxica

**7. PAUSA 2. AJUSTE TERAPÉUTICO**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Es útil la administración de bicarbonato sódico intravenoso en este escenario?
2. ¿Cuál es el tratamiento de elección para eliminar la metformina y corregir la acidosis en casos graves?
3. ¿Cuáles son las indicaciones del grupo EXTRIP para iniciar diálisis en MALA?
4. ¿Qué modalidad de diálisis es preferible?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO TERAPÉUTICO**

**Diagnóstico definitivo:**

**Acidosis láctica asociada a metformina (MALA)** precipitada por:

- Fracaso renal agudo prerrenal secundario a gastroenteritis deshidratante
- Uso de metformina en paciente con TFGe limítrofe (32 ml/min/1,73 m²)
- Continuación del fármaco durante el episodio de enfermedad aguda

**Manejo terapéutico de emergencia:**

El tratamiento debe ser **inmediato y agresivo** en una unidad de cuidados críticos:

**1. Suspensión inmediata de metformina:**

- Interrumpir permanentemente el fármaco
- Suspender también el Enalapril (contribuye al FRA)
- Evitar cualquier otro fármaco nefrotóxico

**2. Soporte hemodinámico:**

- Hidratación intravenosa intensiva con cristaloides isotónicos
- Objetivo: Restaurar la perfusión tisular y renal
- Monitorización hemodinámica invasiva si hay inestabilidad
- Vasopresores si persiste hipotensión a pesar de fluidos

**3. Terapia de Reemplazo Renal (TRR):**

Es el **tratamiento definitivo** de la MALA grave. La hemodiálisis es altamente eficaz porque:

- La metformina tiene **bajo peso molecular** (129 Da)
- **Baja unión a proteínas plasmáticas** (<10%)
- **Alto volumen de distribución** (pero se elimina eficientemente)

- La diálisis también corrige la acidosis y elimina el lactato

**Indicaciones de diálisis según EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning):**

| Indicación | Criterio |
|---|---|
| Lactato | >20 mmol/L |
| pH | ≤7,0 |
| Fracaso del tratamiento convencional | Acidosis que no mejora con soporte |
| Shock | Inestabilidad hemodinámica persistente |
| Disminución del nivel de conciencia | Encefalopatía |
| Insuficiencia renal | TFGe 45 ml/min/1,73 m² |

**Modalidad de diálisis preferida:**

- **Hemodiálisis intermitente (HDI)**: Preferible si el paciente está hemodinámicamente estable; mayor aclaramiento de metformina
- **Terapias continuas (HDFVVC)**: En pacientes con inestabilidad hemodinámica severa
- **Duración**: Sesiones prolongadas (6-8 horas) o repetidas debido al rebote de metformina desde los tejidos

**4. Bicarbonato sódico:**

- Su uso es **controvertido** y **no debe retrasar la diálisis**
- Puede considerarse si pH <7,1 como medida puente para mejorar la estabilidad hemodinámica
- Riesgos: Sobrecarga de sodio, hipopotasemia, acidosis intracelular paradójica
- Dosis: 1,2 mEq/kg IV lento, con monitorización estrecha

**9. PAUSA 3. PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN**

Antes de continuar:

1. ¿Cómo se podría haber prevenido este episodio?
2. ¿Qué son las "reglas de los días de enfermedad"?
3. ¿Cuándo puede reiniciarse la metformina tras un episodio de MALA?
4. ¿Qué alternativas terapéuticas existen para esta paciente?

---

**10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO**

**Evolución inmediata:**

Ante la gravedad de la acidosis (pH 7,12) y el lactato de 12 mmol/L, se inicia **hemodiálisis de urgencia**:

- **Sesión 1** (6 horas): pH mejora a 7,28, lactato desciende a 6 mmol/L
- **Sesión 2** (4 horas, 12 horas después): pH 7,38, lactato 2,1 mmol/L
- La función renal comienza a recuperarse tras la rehidratación adecuada

**Evolución a las 72 horas:**

- pH: 7,42
- Lactato: 1,8 mmol/L
- Creatinina: 2,1 mg/dL (en descenso)
- Potasio: 4,5 mEq/L
- Estado mental: Alerta y orientada
- Hemodinámica: Estable sin vasopresores

**Alta hospitalaria:**

La paciente es dada de alta con las siguientes indicaciones:

1. **Metformina contraindicada de forma permanente** (ERC estadio G3b con TFGe basal 32 ml/min/1,73 m²)
2. Nuevo régimen antidiabético: Insulina basal + iDPP-4 (linagliptina)
3. Reinicio de Enalapril a dosis reducida tras estabilización de función renal
4. **Educación sobre "reglas de los días de enfermedad"**
5. Seguimiento nefrológico estrecho

---

**11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO**

**Contraindicaciones de la metformina según función renal:**

Según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024:

| TFGe (ml/min/1,73 m²) | Recomendación | Dosis máxima |
|---|---|---|
| ≥60 | Sin restricción | 2550 mg/día |
| 45-59 | Continuar con precaución | 2000 mg/día |
| 30-44 | Reducir dosis, monitorizar | 1000 mg/día |
| 30 | Contraindicada | - |
| Diálisis | Contraindicada | - |

**Importante**: Esta paciente tenía TFGe de 32 ml/min/1,73 m², muy cerca del límite. Aunque técnicamente podía tomar metformina a dosis reducida, el margen de seguridad era mínimo y cualquier deterioro agudo de la función renal la exponía a MALA.

**"Reglas de los días de enfermedad" (Sick Day Rules):**

Los pacientes en tratamiento con metformina deben ser educados para **suspender temporalmente el fármaco** en situaciones que puedan causar deshidratación o deterioro de la función renal:

1. **Vómitos o diarrea** que impidan la ingesta oral
2. **Fiebre alta** (>38,5°C)
3. **Reducción significativa de la ingesta de líquidos**
4. **Antes de procedimientos con contraste yodado**
5. **Antes de cirugías mayores**
6. **Durante enfermedades agudas graves** (neumonía, infección urinaria, etc.)

**Reinicio de metformina:**

- Solo cuando la función renal se haya estabilizado
- Confirmar TFGe >30 ml/min/1,73 m² (idealmente >45)
- Asegurar hidratación adecuada
- En esta paciente, la metformina está **contraindicada de forma permanente** debido a su ERC basal

**Diferencia entre MALA y acidosis láctica tipo A:**

Es importante distinguir:

- **MALA (tipo B)**: La metformina es la causa directa; puede haber hipoperfusión secundaria a la acidosis
- **Acidosis láctica tipo A**: Causada por hipoperfusión tisular (shock, sepsis); la metformina puede ser un factor contribuyente pero no la causa primaria

En la práctica, muchos casos son **mixtos**: un paciente con sepsis (tipo A) que además toma metformina (tipo B). El tratamiento es similar, pero el pronóstico de la MALA pura es mejor si se trata precozmente.

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. La MALA se define por la tríada: **antecedente de metformina + acidosis metabólica severa + lactato >5 mmol/L.**
2. La metformina está **contraindicada con TFGe <30 ml/min/1,73 m²**.

3. La metformina se excreta **sin metabolizar por vía renal**; cualquier deterioro del filtrado prolonga su vida media.

4. El mecanismo de la acidosis es la **inhibición del complejo I mitocondrial** con desviación hacia metabolismo anaerobio.

5. La **hemodiálisis es el tratamiento de elección** en MALA grave (pH ≤7,0, lactato >20 mmol/L, shock).

6. La metformina tiene **bajo peso molecular y baja unión a proteínas**, lo que la hace altamente dializable.

7. El **bicarbonato no debe retrasar la diálisis**; su uso es controvertido y solo como medida puente.

8. Las **"reglas de los días de enfermedad"** son fundamentales para prevenir la MALA.

9. La mortalidad de la MALA puede alcanzar el **30-50%** si no se trata precozmente.

10. Tras un episodio de MALA, la metformina suele estar **contraindicada de forma permanente** si la función renal basal es limítrofe.

---

## 13. ERRORES FRECUENTES

- **Continuar la metformina** en pacientes cuya TFGe ha descendido de forma mantenida por debajo de 30 ml/min/1,73 m².
- **No educar a los pacientes** sobre las "reglas de los días de enfermedad" para suspender temporalmente la metformina.
- **Atribuir la acidosis láctica solo a sepsis**, ignorando el papel de la metformina acumulada.
- **Retrasar el inicio de la diálisis** intentando corregir el cuadro únicamente con fluidos y bicarbonato en casos de acidosis extrema.
- **No monitorizar la función renal** en pacientes con TFGe limítrofe (30-45 ml/min/1,73 m²) que toman metformina.
- **Reiniciar la metformina** tras un episodio de MALA sin confirmar que la función renal se ha estabilizado.
- **Usar dosis plenas de metformina** en pacientes con TFGe 30-45 ml/min/1,73 m² (dosis máxima: 1000 mg/día).
- **No considerar la MALA** en el diagnóstico diferencial de acidosis metabólica con anión gap elevado en diabéticos.

---

## 14. LO QUE DEBES RECORDAR

Lo primero es que la **incidencia real de MALA es baja** cuando se respetan las contraindicaciones. Los estudios poblacionales muestran que la metformina es un fármaco seguro en pacientes con TFGe >30 ml/min/1,73 m² y sin factores de riesgo adicionales.

El segundo es la importancia de las **"reglas de los días de enfermedad"**. La educación del paciente es la medida preventiva más eficaz. Los pacientes deben saber que deben suspender temporalmente la metformina ante cualquier situación que pueda causar deshidratación o deterioro de la función renal.

El tercero es el papel de la **hemodiálisis precoz**. Las recomendaciones EXTRIP han establecido criterios claros para iniciar diálisis en MALA, y la evidencia muestra que la diálisis temprana (dentro de las primeras 6 horas) mejora significativamente la supervivencia.

El cuarto es la **flexibilización de las contraindicaciones** en las guías recientes. Las guías KDIGO 2022 y ADA 2024 permiten el uso de metformina con TFGe 30-44 ml/min/1,73 m² a dosis reducida (máximo 1000 mg/día), aunque con monitorización estrecha. Sin embargo, el umbral de TFGe <30 ml/min/1,73 m² sigue siendo una contraindicación absoluta.

Finalmente, se reconoce que muchos casos de "MALA" son en realidad **acidosis láctica mixta** (tipo A + tipo B) en pacientes con sepsis u otras causas de hipoperfusión que además toman metformina. El tratamiento es similar, pero el pronóstico depende de la causa subyacente.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Mujer de 71 años con DM2 y ERC (TFGe basal 32 ml/min/1,73 m²) en tratamiento con metformina. Ingresa por gastroenteritis con deshidratación severa. Presenta pH 7,12, lactato 12 mmol/L y creatinina 4,2 mg/dL. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Cetoacidosis diabética

B) Acidosis láctica asociada a metformina (MALA)

C) Acidosis tubular renal tipo IV

D) Intoxicación por salicilatos

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La tríada de antecedente de metformina + acidosis metabólica severa (pH 7,12) + hiperlactatemia (12 mmol/L) define la MALA. El fracaso renal agudo por deshidratación ha provocado la acumulación del fármaco. La cetoacidosis diabética cursaría con hiperglucemia marcada y cetonemia.

---

**Pregunta 2**

¿Cuál es la contraindicación absoluta para el uso de metformina según el filtrado glomerular?

A) TFGe <60 ml/min/1,73 m²

B) TFGe <45 ml/min/1,73 m²

C) TFGe <30 ml/min/1,73 m²

D) TFGe <15 ml/min/1,73 m²

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024, la metformina está **contraindicada con TFGe <30 ml/min/1,73 m²**. Con TFGe 30-44 ml/min/1,73 m² puede usarse a dosis reducida (máximo 1000 mg/día) con monitorización estrecha.

---

**Pregunta 3**

¿Cuál es el mecanismo por el cual la metformina causa acidosis láctica cuando se acumula?

A) Estimulación de la gluconeogénesis hepática

B) Inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial

C) Aumento de la secreción de insulina

D) Bloqueo de los receptores de glucagón

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La metformina inhibe el **complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial**. Cuando se acumula, esta inhibición es excesiva, desviando el metabolismo celular hacia la vía anaerobia con producción masiva de lactato. Además, bloquea la gluconeogénesis hepática, impidiendo el metabolismo del lactato.

---

**Pregunta 4**

¿Cuál es el tratamiento de elección en un paciente con MALA grave (pH 7,0, lactato 25 mmol/L)?

A) Hemodiálisis de urgencia

B) Hidratación intensiva con cristaloides únicamente

C) Bicarbonato sódico intravenoso a altas dosis

D) Insulina intravenosa en perfusión

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La **hemodiálisis es el tratamiento de elección** en MALA grave. La metformina es altamente dializable (bajo peso molecular, baja unión a proteínas). Según las recomendaciones EXTRIP, la diálisis está indicada con pH ≤7,0 o lactato >20 mmol/L. El bicarbonato no debe retrasar la diálisis.

---

**Pregunta 5**

¿Por qué la metformina es altamente dializable?

A) Por su alto peso molecular

B) Por su alta unión a proteínas plasmáticas

C) Por su metabolismo hepático extenso

D) Por su bajo peso molecular y baja unión a proteínas

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La metformina tiene **bajo peso molecular (129 Da)** y **baja unión a proteínas plasmáticas (<10%)**, lo que la hace altamente dializable. Se excreta sin metabolizar por vía renal, por lo que la diálisis puede eliminarla eficientemente.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál de las siguientes situaciones NO es una indicación para suspender temporalmente la metformina según las "reglas de los días de enfermedad"?

A) Diarrea y vómitos que impiden la ingesta oral

B) Fiebre de 37,5°C con buen estado general

C) Antes de un procedimiento con contraste yodado

D) Neumonía que requiere hospitalización

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Las "reglas de los días de enfermedad" indican suspender la metformina ante situaciones que puedan causar deshidratación o deterioro de la función renal: vómitos/diarrea severos, fiebre alta (>38,5°C), reducción significativa de la ingesta, procedimientos con contraste, cirugías mayores o enfermedades agudas graves. Una fiebre leve con buen estado general no requiere suspensión.

---

**Pregunta 7**

Según las recomendaciones EXTRIP, ¿cuál de los siguientes criterios indica diálisis en MALA?

A) pH ≤7,0

B) Lactato >5 mmol/L

C) Creatinina >2 mg/dL

D) Glucemia >300 mg/dL

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Según EXTRIP, las indicaciones de diálisis en MALA incluyen: **lactato >20 mmol/L, pH ≤7,0**, fracaso del tratamiento convencional, shock, disminución del nivel de conciencia o insuficiencia renal (TFGe <45 ml/min/1,73 m²). Un lactato >5 mmol/L define MALA pero no indica diálisis por sí solo.

**Pregunta 8**

¿Cuál es la mortalidad aproximada de la MALA grave sin tratamiento adecuado?

A) 30-50%

B) 15-20%

C) 5-10%

D) 70-90%

**Respuesta correcta: A**

Comentario: La mortalidad de la MALA grave puede alcanzar el **30-50%** si no se trata precozmente. La hemodiálisis temprana (dentro de las primeras 6 horas) mejora significativamente la supervivencia. Por ello, es fundamental un alto índice de sospecha y tratamiento agresivo.

---

**Pregunta 9**

Tras un episodio de MALA en una paciente con TFGe basal de 32 ml/min/1,73 m², ¿cuál es la recomendación respecto a la metformina?

A) Reiniciar a dosis reducida tras estabilización

B) Reiniciar a dosis plena si la creatinina se normaliza

C) Contraindicada de forma permanente

D) Reiniciar solo si la paciente lo solicita

**Respuesta correcta: C**

Comentario: En una paciente con TFGe basal de 32 ml/min/1,73 m² (muy cerca del umbral de contraindicación) que ha sufrido un episodio de MALA, la metformina está **contraindicada de forma permanente**. El riesgo de recurrencia es alto y existen alternativas terapéuticas más seguras.

---

**Pregunta 10**

En una acidosis láctica grave asociada a metformina, ¿qué papel tiene el bicarbonato sódico?

A) Es el tratamiento definitivo y evita la necesidad de diálisis

B) Debe administrarse siempre antes de valorar hemodiálisis

C) Puede utilizarse como medida puente en casos seleccionados, pero no debe retrasar la hemodiálisis

D) Está indicado únicamente cuando el lactato es inferior a 5 mmol/L

**Respuesta correcta: C**

Comentario: En la MALA grave la hemodiálisis es el tratamiento de elección cuando se cumplen criterios de gravedad. El bicarbonato tiene un papel controvertido y, si se utiliza, debe considerarse una medida puente; nunca debe retrasar el inicio de la depuración extracorpórea.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cumple la paciente los criterios diagnósticos de MALA?**

**Sí, cumple los tres criterios diagnósticos:**

- **Antecedente de toma de metformina**: Metformina 850 mg/12h
- **Acidosis metabólica severa**: pH 7,12, $HCO_3^-$ 8 mmol/L, anion gap 26 mmol/L
- **Hiperlactatemia**: Lactato 12 mmol/L (criterio: >5 mmol/L)

La combinación de estos tres elementos en el contexto de un fracaso renal agudo (creatinina de 1,8 a 4,2 mg/dL) confirma el diagnóstico de MALA.

2. **¿Cuál es la contraindicación absoluta para el uso de metformina según el filtrado glomerular?**

Según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024:

- **TFGe <30 ml/min/1,73 m²**: Contraindicación absoluta
- **TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²**: Uso con precaución, dosis máxima 1000 mg/día
- **TFGe 45-59 ml/min/1,73 m²**: Uso con precaución, dosis máxima 2000 mg/día
- **TFGe ≥60 ml/min/1,73 m²**: Sin restricción

Esta paciente tenía TFGe basal de 32 ml/min/1,73 m², muy cerca del límite. Aunque técnicamente podía tomar metformina a dosis reducida, el margen de seguridad era mínimo.

3. **¿Qué factor desencadenante ha precipitado el cuadro?**

El factor desencadenante fue la **gastroenteritis aguda con deshidratación severa**, que provocó:

1. **Hipovolemia** → Hipoperfusión renal
2. **Fracaso renal agudo prerrenal** → Creatinina de 1,8 a 4,2 mg/dL
3. **Acumulación de metformina** → La vida media pasó de 4-8 horas a >24 horas
4. **Acidosis láctica** → Inhibición mitocondrial por metformina acumulada
5. **¿Por qué la metformina causa acidosis láctica cuando se acumula?**

La metformina actúa inhibiendo el **complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial** en el hepatocito. Cuando se acumula:

- **Inhibición excesiva de la fosforilación oxidativa** → El metabolismo celular se desvía hacia la vía anaerobia
- **Producción masiva de lactato** → Acidosis láctica tipo B

4. **¿Por qué la metformina causa acidosis láctica cuando se acumula?**

La metformina actúa inhibiendo el **complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial** en el hepatocito. Cuando se acumula:

- **Inhibición excesiva de la fosforilación oxidativa** → El metabolismo celular se desvía hacia la vía anaerobia
- **Producción masiva de lactato** → Acidosis láctica tipo B
- **Bloqueo de la gluconeogénesis hepática** → El hígado no puede metabolizar el lactato a través del ciclo de Cori
- **Círculo vicioso**: La acidosis severa deprime la función cardiovascular → hipoperfusión tisular → más producción de lactato (componente tipo A añadido)

La metformina se excreta **sin metabolizar por vía renal**. En condiciones normales, su vida media es de 4-8 horas. Cuando la función renal se deteriora, la vida media puede prolongarse a >24-48 horas, permitiendo la acumulación tóxica del fármaco.

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Es útil la administración de bicarbonato sódico intravenoso en este escenario?**

El uso de bicarbonato sódico en la MALA es **controvertido** y tiene limitaciones importantes:

**Argumentos en contra:**

- **No trata la causa**: No elimina la metformina ni detiene la producción de lactato
- **Acidosis intracelular paradójica**: El $CO_2$ generado difunde al interior celular, empeorando la acidosis intracelular

- **Sobrecarga de sodio y volumen**: Puede precipitar edema pulmonar
- **Hipopotasemia**: El bicarbonato desplaza el potasio al interior celular
- **Desviación de la curva de disociación de la hemoglobina**: Dificulta la liberación de $O_2$ a los tejidos

**Cuando puede considerarse:**

- Como **medida puente** mientras se prepara la diálisis
- Si el pH es <7,0-7,1 y hay inestabilidad hemodinámica severa
- Dosis: 1,2 mEq/kg IV lento, con monitorización estrecha

**Mensaje clave**: El bicarbonato **nunca debe retrasar el inicio de la diálisis**, que es el tratamiento definitivo.

2. **¿Cuál es el tratamiento de elección para eliminar la metformina y corregir la acidosis en casos graves?**

La **hemodiálisis** es el tratamiento de elección por varias razones:

**Características de la metformina que la hacen dializable:**

- **Bajo peso molecular**: 129 Da (fácilmente filtrable)
- **Baja unión a proteínas plasmáticas**: <10% (la fracción libre es dializable)
- **Hidrosoluble**: Se distribuye en el agua corporal
- **Sin metabolismo hepático**: Se excreta intacta por vía renal

**Beneficios de la hemodiálisis en MALA:**

- **Elimina la metformina** de forma eficiente
- **Corrige la acidosis** mediante el aporte de bicarbonato del líquido de diálisis
- **Elimina el lactato** acumulado
- **Corrige las alteraciones electrolíticas** (hiperpotasemia)
- **Permite el control de volumen** si hay sobrecarga

**Consideraciones técnicas:**

- **Sesiones prolongadas** (6-8 horas) o repetidas debido al rebote de metformina desde los tejidos
- **Monitorización del lactato** post-diálisis para detectar rebote
- **Hemodiálisis intermitente (HDI)**: Preferible si el paciente está estable; mayor aclaramiento
- **Terapias continuas (HDFVVC)**: En pacientes con inestabilidad hemodinámica severa

3. **¿Cuáles son las indicaciones del grupo EXTRIP para iniciar diálisis en MALA?**

El grupo **EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning)** ha establecido recomendaciones basadas en evidencia para el uso de técnicas extracorpóreas en intoxicaciones, incluyendo la MALA:

**Indicaciones de diálisis en MALA según EXTRIP:**

| Indicación | Criterio específico | Nivel de recomendación |
|---|---|---|
| Lactato muy elevado | >20 mmol/L | Fuerte |
| Acidosis severa | pH ≤7,0 | Fuerte |
| Fracaso del tratamiento convencional | Acidosis que no mejora con soporte | Fuerte |
| Shock | Inestabilidad hemodinámica persistente | Fuerte |
| Alteración del nivel de conciencia | Encefalopatía, coma | Fuerte |
| Insuficiencia renal | TFGe 45 ml/min/1,73 m² | Condicional |

**En esta paciente:**

- pH 7,12 (cercano al umbral de 7,0)
- Lactato 12 mmol/L (elevado pero <20 mmol/L)
- Hipotensión (95/55 mmHg)
- Confusión
- FRA severo (creatinina 4,2 mg/dL)

Aunque no cumple estrictamente el criterio de pH ≤7,0 o lactato >20 mmol/L, la **combinación de factores** (acidosis severa + shock + encefalopatía + FRA) justifica el inicio de diálisis.

4. **¿Qué modalidad de diálisis es preferible?**

**Hemodiálisis intermitente (HDI):**

- **Preferible** si el paciente está hemodinámicamente estable
- Mayor aclaramiento de metformina por unidad de tiempo
- Permite corrección rápida de la acidosis
- Sesiones de 6-8 horas recomendadas

**Terapias continuas (HDFVVC, HDVVC):**

- Indicadas en pacientes con **inestabilidad hemodinámica severa**
- Menor eficiencia por hora, pero mejor tolerancia hemodinámica
- Puede requerir mayor duración total de tratamiento

**Consideración del rebote:**

- La metformina tiene un **alto volumen de distribución** (1-5 L/kg)
- Tras la diálisis, puede haber **rebote de niveles plasmáticos** por redistribución desde los tejidos
- Se recomienda **monitorizar el lactato** 2-4 horas post-diálisis
- Pueden ser necesarias **sesiones repetidas**

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Cómo se podría haber prevenido este episodio?**

Este episodio era **prevenible** mediante varias estrategias:

**A nivel del prescriptor:**

- **Reevaluación periódica de la función renal**: La paciente tenía TFGe de 32 ml/min/1,73 m², muy cerca del límite de contraindicación
- **Considerar alternativas**: Con TFGe tan limítrofe, podría haberse considerado cambiar a otro antidiabético más seguro
- **Ajuste de dosis**: Si se mantenía metformina, la dosis máxima debería ser 1000 mg/día (no 1700 mg/día)

**A nivel del paciente (educación):**

- **"Reglas de los días de enfermedad"**: La paciente debería haber suspendido la metformina al inicio de la gastroenteritis
- **Reconocimiento de signos de alarma**: Deshidratación, confusión, respiración agitada
- **Consulta precoz**: Acudir a urgencias antes de las 48 horas de evolución

**A nivel del sistema sanitario:**

- **Alertas electrónicas**: Sistemas de prescripción que alerten sobre contraindicaciones
- **Monitorización de función renal**: Controles periódicos en pacientes con TFGe limítrofe
- **Programas de educación**: Para pacientes diabéticos sobre manejo de medicación

2. **¿Qué son las "reglas de los días de enfermedad" (Sick Day Rules)?**

Las **"reglas de los días de enfermedad"** son instrucciones que deben recibir todos los pacientes en tratamiento con metformina (y otros fármacos de riesgo) para **suspender temporalmente la medicación** en situaciones que puedan causar deshidratación o deterioro de la función renal:

**Situaciones en las que suspender la metformina**

1. **Vómitos o diarrea** que impidan la ingesta oral adecuada

2. **Fiebre alta** (>38,5°C) con malestar general
3. **Reducción significativa de la ingesta de líquidos** por cualquier causa
4. **Antes de procedimientos con contraste yodado** (suspender 48h antes y reiniciar 48h después si función renal estable)
5. **Antes de cirugías mayores** (suspender el día de la intervención)
6. **Durante enfermedades agudas graves** (neumonía, infección urinaria complicada, etc.)
7. **Ante cualquier síntoma de deshidratación** (sed intensa, orina oscura, mareo)

**Instrucciones adicionales:**

- **Mantener hidratación adecuada** durante la enfermedad
- **Monitorizar glucemia** más frecuentemente
- **Consultar al médico** si la enfermedad persiste >24-48 horas
- **Reiniciar la metformina** solo cuando se haya recuperado la ingesta oral normal y la hidratación sea adecuada

3. **¿Cuándo puede reiniciarse la metformina tras un episodio de MALA?**

**En general:**

- Solo cuando la **función renal se haya estabilizado**
- Confirmar **TFGe >30 ml/min/1,73 m²** (idealmente >45)
- Asegurar **hidratación adecuada** e ingesta oral normal
- **Esperar al menos 48-72 horas** tras la resolución del episodio agudo

**En esta paciente específica:**

- La metformina está **contraindicada de forma permanente**
- Su TFGe basal era de 32 ml/min/1,73 m², muy cerca del umbral de contraindicación
- Ha sufrido un episodio grave de MALA
- El riesgo de recurrencia es inaceptablemente alto
- Existen alternativas terapéuticas más seguras

4. **¿Qué alternativas terapéuticas existen para esta paciente?**

Dado que la metformina está contraindicada, las opciones para esta paciente con ERC estadio G3b incluyen:

**Fármacos seguros en ERC G3b (TFGe 30-44 ml/min/1,73 m²):**

| Fármaco | Ajuste necesario | Comentarios |
|---|---|---|
| Insulina | Reducir dosis 25% | Opción más segura y eficaz |
| Linagliptina | Sin ajuste | Excreción biliar, no renal |

| | | |
|---|---|---|
| Repaglinida | Precaución | Metabolismo hepático |
| iSGLT2 | Continuar si ya iniciados | Beneficio cardio-renal; efecto glucémico reducido |
| arGLP-1 | Precaución | Vigilar tolerancia GI |
| Insulina | Reducir dosis 25% | Opción más segura y eficaz |
| Linagliptina | Sin ajuste | Excreción biliar, no renal |
| Repaglinida | Precaución | Metabolismo hepático |
| iSGLT2 | Continuar si ya iniciados | Beneficio cardio-renal; efecto glucémico reducido |
| arGLP-1 | Precaución | Vigilar tolerancia GI |

**Régimen recomendado para esta paciente:**

- **Insulina basal** (glargina o degludec) a dosis ajustada
- **Linagliptina 5 mg/día** (no requiere ajuste en ERC)
- Considerar **iSGLT2** por beneficio cardio-renal si tolera
- **Objetivo de HbA1c**: 7,5-8,0% (menos estricto por riesgo de hipoglucemia)

**17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL**

Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1502-1512.

DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-29.

Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(11):1123-1127.

Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Crit Care Med. 2015;43(8):1716-1730.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2022;102(5):974-989.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S183-S215.

Watson KE, Dhaliwal K, Robertshaw S, Verdin N, Benterud E, Lamont N, et al. Consensus Recommendations for Sick Day Medication Guidance for People With Diabetes, Kidney, or Cardiovascular Disease: A Modified Delphi Process. Am J Kidney Dis. 2023;81(5):564-574.

Thammavaranucupt K, Phonyangnok B, Parapiboon W, Wongluechai L, Pichitporn W, Sumrittivanicha J, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. PLoS One. 2022;17(8):e0273678.

Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014;312(24):2668-2675.

Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014;371(24):2309-2319.

# CASO 6. Hiperpotasemia en diabético con ERC y uso de IECA/ARA-II. Cómo mantener la nefroprotección sin sacrificar la seguridad

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Clasificar la hiperpotasemia según su gravedad y reconocer las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas.
2. Identificar los fármacos que contribuyen a la hiperpotasemia en pacientes con ERC y diabetes.
3. Comprender el riesgo de suspender o reducir los inhibidores del SRAA y su impacto en la morbimortalidad.
4. Aplicar las estrategias terapéuticas para controlar el potasio sin sacrificar la nefroprotección, incluyendo los nuevos quelantes de potasio.
5. Educar a los pacientes sobre las fuentes dietéticas de potasio y los errores comunes.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **hiperpotasemia** es una de las complicaciones más frecuentes y temidas en pacientes con enfermedad renal crónica que reciben tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esta complicación representa una **barrera terapéutica** importante, ya que con frecuencia conduce a la reducción de dosis o suspensión de fármacos que han demostrado beneficios cardiorrenales significativos

En pacientes con **ERC y diabetes**, la combinación de múltiples fármacos nefroprotectores (IECA/ARA-II, antagonistas del receptor mineralocorticoide como finerenona, e iSGLT2) es la estrategia óptima según las guías KDIGO 2022 y ADA 2024. Sin embargo, esta combinación aumenta el riesgo de hiperpotasemia, especialmente cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 $m^2$

La llegada de **nuevos quelantes de potasio** (patiromer y ciclosilicato de sodio y circonio) ha revolucionado el manejo de la hiperpotasemia crónica, permitiendo mantener la terapia nefroprotectora completa en pacientes que antes habrían requerido la suspensión de fármacos esenciales.

La hiperpotasemia es la causa más común de discontinuación de fármacos nefroprotectores. La suspensión del bloqueo del SRAA se asocia con aumento de mortalidad y progresión a diálisis. Los nuevos quelantes de potasio permiten mantener la nefroprotección en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 65 años con **diabetes mellitus tipo 2** (12 años de evolución), hipertensión arterial y enfermedad renal crónica estadio G3b (última TFGe basal 35 ml/min/1,73 m²). Acude a consulta para revisión de su tratamiento tras la reciente adición de un antagonista del receptor mineralocorticoide.

**Tratamiento actual:**

- ARA-II: Valsartán 160 mg/día
- Antagonista mineralocorticoide no esteroideo: Finerenona 20 mg/día (añadida hace 4 semanas). Hay que tener cuidado con un Fge < 60 en el que la dosis inicial indicada de finerenona es de 10 mg/dia, aunque se puede subir a 20 mg si hay control de potasio
- iSGLT2: Empagliflozina 10 mg/día
- Otros: Metformina 500 mg/día, Atorvastatina 20 mg/día

**Hallazgos actuales:**

- Presión arterial: 134/82 mmHg
- Analítica de sangre:
  - Creatinina: 1,9 mg/dL (TFGe 33 ml/min/1,73 m²)
  - **Potasio sérico: 5,8 mEq/L** (confirmado en segunda muestra sin hemólisis)
  - Sodio: 138 mEq/L
  - Bicarbonato: 20 mmol/L
  - Glucosa: 135 mg/dL
  - HbA1c: 7,2%
- Electrocardiograma: Ritmo sinusal a 72 lpm, **sin ondas T picudas ni ensanchamiento del QRS**
- Cociente albúmina/creatinina en orina: 180 mg/g

**Contexto clínico:**

El paciente fue derivado a Nefrología hace 6 meses por proteinuria persistente. Se inició tratamiento con valsartán y empagliflozina con buena respuesta (reducción de albuminuria del 40%). Hace 4 semanas se añadió finerenona según las recomendaciones KDIGO para

maximizar la nefroprotección. El paciente refiere que se siente bien, sin síntomas de debilidad muscular ni palpitaciones.

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cómo se clasifica el nivel de hiperpotasemia en este paciente?
2. ¿Qué fármacos de su tratamiento actual contribuyen al aumento del potasio?
3. ¿Cuál es el riesgo de suspender o reducir la dosis de los inhibidores del SRAA?
4. ¿Por qué es importante que el ECG no muestre alteraciones?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Clasificación de la hiperpotasemia:**

La hiperpotasemia se clasifica según la gravedad:

| Clasificación | Potasio sérico (mEq/L) | Riesgo |
|---|---|---|
| Leve | 5,1-5,4 | Bajo |
| Moderada | 5,5-5,9 | Intermedio |
| Grave | ≥6,0 | Alto |
| Emergencia | ≥6,5 o con cambios ECG | Muy alto |

Este paciente presenta **hiperpotasemia moderada** (5,8 mEq/L). Aunque no es una emergencia, requiere intervención activa para:

- Evitar progresión a hiperpotasemia grave
- Permitir la continuidad del tratamiento nefroprotector
- Prevenir complicaciones arrítmicas

**Fármacos que contribuyen a la hiperpotasemia:**

En este paciente, **tres fármacos** contribuyen al aumento del potasio:

1. **Valsartán (ARA-II)**: Bloquea el receptor AT1 de angiotensina II, reduciendo la secreción de aldosterona y, por tanto, la excreción renal de potasio
2. **Finerenona (ARM no esteroideo)**: Bloquea directamente el receptor mineralocorticoide, inhibiendo la acción de la aldosterona en el túbulo colector
3. **Empagliflozina (iSGLT2)**: Aunque paradójicamente tiene un efecto protector contra la hiperpotasemia (ver más adelante), en combinación con los anteriores puede contribuir

**Mecanismo fisiopatológico:**

La excreción renal de potasio depende de:

- **Aldosterona**: Estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo colector
- **Flujo tubular distal**: Mayor flujo = mayor secreción de potasio
- **Oferta de sodio al túbulo distal**: Más sodio = más intercambio Na/K

Cuando se bloquea el SRAA a múltiples niveles (ARA-II + ARM), se reduce drásticamente la capacidad del riñón para excretar potasio, especialmente en pacientes con ERC donde la reserva funcional ya está comprometida.

**Importancia del ECG normal:**

La ausencia de cambios electrocardiográficos es **tranquilizadora** pero no elimina el riesgo:

- Los cambios ECG aparecen típicamente con K >6,0-6,5 mEq/L
- La secuencia clásica es: ondas T picudas → prolongación PR → ensanchamiento QRS → ondas sinusoidales → fibrilación ventricular/asistolia
- Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar arritmias sin cambios ECG previos
- El ECG normal permite un manejo ambulatorio con seguimiento estrecho

**7. PAUSA 2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué nuevos fármacos quelantes de potasio permiten mantener el tratamiento con IECA/ARA-II a pesar de la hiperpotasemia?
2. ¿Qué papel juegan los iSGLT2 en el equilibrio del potasio sérico?
3. ¿Cómo debe ser la restricción dietética de potasio según las evidencias actuales?
4. ¿Cuándo está indicado reducir o suspender los inhibidores del SRAA?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO**

**Diagnóstico:**

**Hiperpotasemia moderada crónica** secundaria a:

- Terapia combinada del SRAA (ARA-II + ARM)
- ERC estadio G3b (TFGe 33 ml/min/1,73 m²)
- Diabetes mellitus tipo 2 (hipoaldosteronismo hiporreninémico)

**Principio fundamental del manejo:**

El objetivo es **controlar el potasio sin sacrificar los beneficios cardiorrenales del bloqueo del SRAA**. La evidencia demuestra que:

- La suspensión del bloqueo del SRAA se asocia con **aumento de mortalidad del 20-30%**

- La discontinuación aumenta el **riesgo de progresión a diálisis**
- Los pacientes que mantienen el tratamiento tienen **mejor pronóstico cardiovascular y renal**

**Estrategias terapéuticas:**

**1. Mantener los iSGLT2:**

Los iSGLT2 tienen un **efecto protector contra la hiperpotasemia** por varios mecanismos:

- Aumentan la oferta de sodio al túbulo distal (natriuresis)
- Esto favorece el intercambio Na/K y la secreción de potasio
- Reducen la incidencia de hiperpotasemia en un 20-30% en ensayos clínicos
- En este paciente, la empagliflozina **debe mantenerse**

**2. Nuevos quelantes de potasio:**

Son la piedra angular del manejo de la hiperpotasemia crónica:

**a) Patiromer (Veltassa®)**

- Polímero no absorbible que intercambia **calcio por potasio** en el colon
- Dosis inicial: 8,4 g/día (puede aumentarse hasta 25,2 g/día)
- Inicio de acción: 7-12 horas
- Bien tolerado; efectos adversos: estreñimiento, hipomagnesemia
- Permite mantener el tratamiento con IECA/ARA-II/ARM

**b) Ciclosilicato de sodio y circonio (SZC, Lokelma®)**

- Cristal inorgánico que atrapa selectivamente potasio intercambiando sodio e hidrógeno
- Dosis inicial: 10 g tres veces al día durante 48h, luego 5-10 g/día
- Inicio de acción: 1,2 horas (más rápido que patiromer)
- Bien tolerado; efectos adversos: edema (por contenido de sodio)
- Útil tanto en manejo agudo como crónico

**3. Optimización de diuréticos:**

Si existe sobrecarga de volumen:

- Añadir **furosemida 20-40 mg/día** para aumentar la potasuria
- Los diuréticos de asa aumentan el flujo tubular distal y la secreción de potasio
- Monitorizar función renal y evitar deshidratación

**4. Corrección de la acidosis metabólica:**

- Si bicarbonato <22 mmol/L, considerar **bicarbonato sódico oral**
- La acidosis desplaza potasio al espacio extracelular
- Dosis: 1,2 g/día (dividido en 2,3 tomas)
- Precaución con la sobrecarga de sodio

**5. Educación dietética:**

La restricción de potasio debe ser **matizada y basada en evidencia**:

- **Evitar**: Sustitutos de la sal (contienen KCl), alimentos procesados con aditivos de potasio, suplementos de potasio
- **Moderar**: Frutas y verduras de alto contenido (plátano, naranja, tomate, patata)
- **No restringir excesivamente**: Las frutas y verduras frescas aportan beneficios cardiovasculares que superan el riesgo de hiperpotasemia leve
- **Técnicas de cocción**: El remojo y la doble cocción reducen el contenido de potasio de los vegetales

**9. PAUSA 3. SEGUIMIENTO Y AJUSTES**

Antes de continuar:

1. ¿Con qué frecuencia debe monitorizarse el potasio tras iniciar un quelante?
2. ¿Cuándo está indicado reducir la dosis de finerenona?
3. ¿Qué hacer si el potasio persiste >6,0 mEq/L a pesar del quelante?
4. ¿Cuáles son los objetivos de potasio a largo plazo?

---

**10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO**

**Plan terapéutico implementado:**

1. **Mantener** valsartán 160 mg/día y finerenona 20 mg/día
2. **Mantener** empagliflozina 10 mg/día
3. **Iniciar** patiromer 8,4 g/día (una vez al día, separado de otros medicamentos)
4. **Educación dietética**: Evitar sustitutos de la sal, moderar frutas de alto contenido en potasio
5. **Control analítico** en 1,2 semanas

**Evolución a las 2 semanas:**

- Potasio sérico: **4,9 mEq/L** (normalizado)
- Creatinina: 1,9 mg/dL (estable)
- Presión arterial: 128/76 mmHg
- Albuminuria: 160 mg/g (en descenso)
- El paciente tolera bien el patiromer, sin estreñimiento significativo

**Evolución a los 3 meses:**

- Potasio sérico: 5,1 mEq/L (leve elevación, dentro de rango aceptable)
- Creatinina: 1,8 mg/dL (estable)
- TFGe: 35 ml/min/1,73 m²

- Albuminuria: 120 mg/g (reducción del 33% respecto al inicio)
- Se mantiene el tratamiento completo sin modificaciones

**Beneficios logrados:**

- **Nefroprotección óptima**: Triple terapia (ARA-II + ARM + iSGLT2) mantenida
- **Control tensional**: PA <130/80 mmHg
- **Reducción de albuminuria**: Marcador de menor riesgo de progresión
- **Seguridad**: Potasio controlado sin eventos adversos

---

**11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO**

**El dilema de la hiperpotasemia en la nefroprotección:**

La hiperpotasemia representa un **conflicto terapéutico** frecuente en Nefrología:

- Por un lado, los inhibidores del SRAA son los fármacos con mayor evidencia de nefroprotección
- Por otro lado, estos mismos fármacos aumentan el riesgo de hiperpotasemia
- Históricamente, la hiperpotasemia conducía a la suspensión de estos fármacos
- Esto privaba a los pacientes de los beneficios cardiorrenales demostrados

**Evidencia sobre la suspensión del bloqueo del SRAA:**

Múltiples estudios observacionales han demostrado que la discontinuación de IECA/ARA-II se asocia con:

- **Aumento de mortalidad**: 20-30% mayor riesgo de muerte
- **Mayor progresión a diálisis**: Pérdida del efecto nefroprotector
- **Más eventos cardiovasculares**: Infarto, ictus, insuficiencia cardíaca
- **Peor control de la proteinuria**: Marcador de daño renal progresivo

Por tanto, el objetivo actual es **mantener el tratamiento** utilizando todas las estrategias disponibles para controlar el potasio.

**Papel de los nuevos quelantes de potasio:**

Los quelantes tradicionales (resinas de intercambio como el poliestireno sulfonato de sodio/calcio) tenían importantes limitaciones:

- Mal sabor y textura
- Efectos gastrointestinales frecuentes (estreñimiento, náuseas)
- Riesgo de necrosis intestinal (raro pero grave)
- Baja adherencia a largo plazo

Los **nuevos quelantes** (patiromer y SZC) han superado estas limitaciones:

| Característica | Patiromer | SZC |
|---|---|---|
| Mecanismo | Intercambio Ca/K | Intercambio Na-H/K |
| Inicio de acción | 7-12 horas | 1,2 horas |
| Uso agudo | No | Sí |
| Uso crónico | Sí | Sí |
| Tolerabilidad | Buena | Buena |
| Efectos adversos | Estreñimiento, hipoMg | Edema (Na) |
| Interacciones | Separar de otros fármacos | Mínimas |

**Efecto protector de los iSGLT2:**

Paradójicamente, los iSGLT2 **reducen** el riesgo de hiperpotasemia a pesar de combinarse con inhibidores del SRAA:

- Aumentan la natriuresis → más sodio llega al túbulo distal
- Esto favorece el intercambio Na/K → mayor secreción de potasio
- En ensayos clínicos (DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY), la incidencia de hiperpotasemia fue menor en el grupo de iSGLT2
- Por tanto, los iSGLT2 deben **mantenerse** en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia

**Restricción dietética de potasio:**

Las recomendaciones actuales son más **matizadas** que las tradicionales:

- La restricción excesiva de frutas y verduras puede ser contraproducente
- Estos alimentos aportan fibra, antioxidantes y beneficios cardiovasculares
- Las principales fuentes de potasio "problemático" son:
  - **Sustitutos de la sal** (contienen KCl en lugar de NaCl)
  - **Alimentos procesados** con aditivos de potasio
  - **Suplementos** de potasio
- Las técnicas de cocción (remojo, doble cocción) reducen el contenido de potasio de los vegetales

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. La hiperpotasemia se clasifica como **leve (5,1-5,4), moderada (5,5-5,9) y grave (≥6,0 mEq/L)**.

2. Los fármacos que más contribuyen a la hiperpotasemia en ERC son **IECA/ARA-II y antagonistas del receptor mineralocorticoide**.
3. La **suspensión del bloqueo del SRAA aumenta la mortalidad** y la progresión a diálisis.
4. Los **iSGLT2 tienen efecto protector** contra la hiperpotasemia al aumentar la natriuresis.
5. Los **nuevos quelantes de potasio** (patiromer, SZC) permiten mantener la nefroprotección en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia.
6. El **patiromer** intercambia calcio por potasio en el colon; inicio de acción 7-12 horas.
7. El **SZC** intercambia sodio-hidrógeno por potasio; inicio de acción 1,2 horas (útil en manejo agudo).
8. La restricción dietética debe centrarse en **sustitutos de la sal y alimentos procesados**, no en eliminar frutas y verduras.
9. Los **cambios ECG** (ondas T picudas, ensanchamiento QRS) aparecen típicamente con K >6,0-6,5 mEq/L.
10. El objetivo de potasio a largo plazo es **<5,5 mEq/L** para permitir la terapia nefroprotectora completa.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Suspender permanentemente el IECA/ARA-II** ante el primer episodio de hiperpotasemia leve sin intentar medidas de rescate.
- **No considerar los nuevos quelantes de potasio** como estrategia para mantener la nefroprotección.
- **Olvidar que los sustitutos de la sal** contienen grandes cantidades de cloruro de potasio.
- **Restringir excesivamente frutas y verduras**, privando al paciente de sus beneficios cardiovasculares.
- **No mantener los iSGLT2**, que tienen efecto protector contra la hiperpotasemia.
- **Ignorar el estreñimiento crónico**, que reduce la eliminación fecal de potasio.
- **No corregir la acidosis metabólica**, que desplaza potasio al espacio extracelular.
- **No monitorizar el potasio** tras iniciar o aumentar dosis de inhibidores del SRAA.
- **Asumir que un ECG normal excluye riesgo** de arritmias por hiperpotasemia.

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es que ha habido un **cambio de paradigma**: De "suspender el IECA ante hiperpotasemia" a "mantener el IECA y tratar la hiperpotasemia". La evidencia sobre el aumento de mortalidad asociado a la suspensión del bloqueo del SRAA ha sido determinante.

El segundo es la **disponibilidad de nuevos quelantes**. Patiromer y SZC están ampliamente disponibles y han demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos. Permiten mantener la terapia nefroprotectora completa en pacientes que antes habrían requerido suspensión de fármacos.

El tercero es el **papel protector de los iSGLT2**. Estos fármacos no solo aportan beneficio cardiorrenal, sino que también reducen el riesgo de hiperpotasemia. Por tanto, deben mantenerse (no suspenderse) en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia.

El cuarto es la **individualización de la restricción dietética**. Las recomendaciones actuales son más matizadas, centrándose en evitar fuentes "problemáticas" de potasio (sustitutos de la sal, procesados) sin restringir excesivamente frutas y verduras frescas.

Finalmente, las guías KDIGO 2022 y ADA 2024 recomiendan la **terapia combinada** (IECA/ARA-II + iSGLT2 + ARM) en pacientes con ERC diabética y albuminuria, aceptando que esto aumenta el riesgo de hiperpotasemia pero enfatizando que este riesgo es manejable con las estrategias disponibles.

---

**15. AUTOEVALUACIÓN**

**Pregunta 1**

Varón de 65 años con DM2 y ERC G3b en tratamiento con valsartán, finerenona y empagliflozina. En control analítico presenta potasio de 5,8 mEq/L con ECG normal. ¿Cómo se clasifica esta hiperpotasemia?

A) Moderada

B) Leve

C) Grave

D) Emergencia

**Respuesta correcta: A**

Comentario: La hiperpotasemia se clasifica como **leve (5,1-5,4 mEq/L), moderada (5,5-5,9 mEq/L) y grave (≥6,0 mEq/L)**. Un potasio de 5,8 mEq/L corresponde a hiperpotasemia moderada. La ausencia de cambios ECG es tranquilizadora pero no cambia la clasificación.

---

**Pregunta 2**

¿Cuál de los siguientes fármacos tiene un efecto protector contra la hiperpotasemia en pacientes con ERC?

A) Valsartán

B) Finerenona

C) Empagliflozina

D) Espironolactona

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Los **iSGLT2 (empagliflozina)** tienen un efecto protector contra la hiperpotasemia al aumentar la natriuresis, lo que favorece el intercambio Na/K en el túbulo distal y la secreción de potasio. Los ARA-II, ARM esteroideos y no esteroideos aumentan el riesgo de hiperpotasemia.

---

**Pregunta 3**

¿Cuál es el principal riesgo de suspender el tratamiento con IECA/ARA-II en un paciente con ERC diabética e hiperpotasemia?

A) Empeoramiento del control glucémico

B) Aumento de la mortalidad y progresión a diálisis

C) Desarrollo de acidosis metabólica

D) Aparición de edemas

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La suspensión del bloqueo del SRAA se asocia con **aumento de mortalidad del 20-30%** y mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal. Por ello, el objetivo actual es mantener el tratamiento utilizando estrategias para controlar el potasio.

---

**Pregunta 4**

¿Cuál de los siguientes quelantes de potasio tiene un inicio de acción más rápido y puede utilizarse en el manejo agudo?

A) Patiromer

B) Poliestireno sulfonato de calcio

C) Ciclosilicato de sodio y circonio (SZC)

D) Resincalcio

**Respuesta correcta: C**

Comentario: El **SZC (Lokelma®)** tiene un inicio de acción de 1,2 horas, lo que lo hace útil tanto en el manejo agudo como crónico de la hiperpotasemia. El patiromer tiene un inicio de acción de 7-12 horas, por lo que es más adecuado para el manejo crónico.

---

**Pregunta 5**

¿Cuál es la principal fuente dietética de potasio que debe evitarse en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia?

A) Frutas frescas

B) Verduras de hoja verde

C) Carnes magras

D) Sustitutos de la sal (sales "light")

**Respuesta correcta: D**

Comentario: Los **sustitutos de la sal** contienen cloruro de potasio (KCl) en lugar de cloruro de sodio y son una fuente importante de potasio "oculto". Las frutas y verduras frescas, aunque contienen potasio, aportan beneficios cardiovasculares que superan el riesgo de hiperpotasemia leve.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál es el mecanismo de acción del patiromer?

A) Intercambio de sodio por potasio en el túbulo renal

B) Aumento de la secreción renal de potasio

C) Inhibición de la absorción intestinal de potasio

D) Intercambio de calcio por potasio en el colon

**Respuesta correcta: D**

Comentario: El **patiromer** es un polímero no absorbible que actúa en el colon intercambiando **calcio por potasio**. El potasio se une al polímero y se excreta en las heces. Este mecanismo es independiente de la función renal.

---

**Pregunta 7**

En un paciente con ERC G3b, hiperpotasemia moderada y tratamiento con ARA-II + ARM + iSGLT2, ¿cuál es la estrategia más adecuada?

A) Suspender todos los fármacos que aumentan el potasio

B) Suspender solo el ARM y mantener el resto

C) Iniciar un quelante de potasio y mantener el tratamiento completo

D) Reducir la dosis de todos los fármacos a la mitad

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La estrategia actual es **mantener el tratamiento nefroprotector completo** e iniciar un quelante de potasio (patiromer o SZC) para controlar la hiperpotasemia. La suspensión de fármacos se asocia con peor pronóstico cardiorrenal.

---

**Pregunta 8**

¿Cuál de los siguientes cambios electrocardiográficos aparece primero en la hiperpotasemia?

A) Ensanchamiento del QRS

B) Ondas T picudas

C) Prolongación del PR

D) Ondas sinusoidales

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La secuencia clásica de cambios ECG en la hiperpotasemia es: **ondas T picudas** (primer signo, K >5,5-6,0) → prolongación del PR → ensanchamiento del QRS → ondas sinusoidales → fibrilación ventricular/asistolia.

---

**Pregunta 9**

¿Cuál es el objetivo de potasio sérico a largo plazo para permitir la terapia nefroprotectora completa?

A) <5,5 mEq/L

B) <4,5 mEq/L

C) <5,0 mEq/L

D) <4,0 mEq/L

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El objetivo de potasio a largo plazo es **<5,5 mEq/L** para permitir la terapia nefroprotectora completa (IECA/ARA-II + ARM + iSGLT2). Valores entre 5,0-5,5 mEq/L son aceptables si el paciente está estable y sin cambios ECG.

---

**Pregunta 10**

¿Cuál es el mecanismo de intercambio del ciclosilicato de sodio y circonio (SZC)?

A) Intercambia calcio por potasio en el colon

B) Intercambia sodio e hidrógeno por potasio y tiene un inicio de acción relativamente rápido

C) Bloquea directamente los canales ROMK renales

D) Inhibe la absorción intestinal de aldosterona

**Respuesta correcta: B**

Comentario: El SZC capta potasio a cambio de sodio e hidrógeno y tiene un inicio de acción más rápido que el patiromer. Esta característica permite utilizarlo cuando se necesita una reducción relativamente rápida del potasio, siempre dentro del contexto clínico adecuado.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cómo se clasifica el nivel de hiperpotasemia en este paciente?**

El potasio de 5,8 mEq/L corresponde a **hiperpotasemia moderada** según la clasificación estándar:

- Leve: 5,1-5,4 mEq/L
- Moderada: 5,5-5,9 mEq/L
- Grave: ≥6,0 mEq/L
- Emergencia: ≥6,5 mEq/L o cualquier valor con cambios ECG

Esta clasificación es importante porque determina la urgencia de la intervención. La hiperpotasemia moderada requiere actuación activa pero permite un manejo ambulatorio con seguimiento estrecho, a diferencia de la grave o emergencia que puede requerir hospitalización.

2. **¿Qué fármacos de su tratamiento actual contribuyen al aumento del potasio?**

Tres fármacos contribuyen directamente a la hiperpotasemia:

- **Valsartán (ARA-II)**: Bloquea el receptor AT1 de angiotensina II, reduciendo la síntesis y liberación de aldosterona. Esto disminuye la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo colector cortical.
- **Finerenona (ARM no esteroideo)**: Bloquea directamente el receptor mineralocorticoide en el túbulo colector, inhibiendo la acción de la aldosterona. Este efecto es aditivo al del ARA-II, ya que actúan en diferentes puntos de la cascada

- **La ERC por sí misma**: Con TFGe de 33 ml/min/1,73 m², la capacidad de excreción renal de potasio está significativamente reducida, amplificando el efecto de los fármacos anteriores.

Paradójicamente, la **empagliflozina** tiene un efecto protector contra la hiperpotasemia al aumentar la natriuresis y favorecer el intercambio Na/K en el túbulo distal.

3. **¿Cuál es el riesgo de suspender o reducir la dosis de los inhibidores del SRAA?**

La evidencia científica demuestra consistentemente que la suspensión del bloqueo del SRAA se asocia con:

- **Aumento de mortalidad cardiovascular**: 20-30% mayor riesgo de muerte
- **Mayor progresión a enfermedad renal terminal**: Pérdida del efecto nefroprotector demostrado
- **Más eventos cardiovasculares mayores**: Infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca
- **Rebote de la proteinuria**: La albuminuria aumenta rápidamente tras la suspensión, marcador de daño renal progresivo
- **Peor control de la presión arterial**: Especialmente relevante en pacientes con ERC diabética

Por tanto, el paradigma actual es **"tratar la hiperpotasemia para mantener la nefroprotección"**, no "suspender la nefroprotección para evitar la hiperpotasemia".

4. **¿Por qué es importante que el ECG no muestre alteraciones?**

La ausencia de cambios electrocardiográficos tiene varias implicaciones:

- **Indica estabilidad de membrana**: Las células cardíacas no están significativamente despolarizadas
- **Permite manejo ambulatorio**: No es necesaria hospitalización urgente
- **Da margen temporal**: Hay tiempo para implementar estrategias de control del potasio
- **No excluye riesgo futuro**: Si el potasio sigue aumentando, pueden aparecer arritmias

Los cambios ECG típicos de hiperpotasemia aparecen generalmente con K >6,0-6,5 mEq/L, aunque existe variabilidad individual. La secuencia clásica es: ondas T picudas → prolongación del PR → pérdida de onda P → ensanchamiento del QRS → patrón sinusoidal → fibrilación ventricular/asistolia.

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Qué nuevos fármacos quelantes de potasio permiten mantener el tratamiento con IECA/ARA-II a pesar de la hiperpotasemia?**

Dos nuevos quelantes han revolucionado el manejo de la hiperpotasemia crónica:

**Patiromer (Veltassa®)**

- Polímero no absorbible de intercambio catiónico
- Mecanismo: Intercambia **calcio por potasio** en el colon
- Dosis: 8,4 g/día inicial, puede aumentarse hasta 25,2 g/día
- Inicio de acción: 7-12 horas (no útil para emergencias)
- Administración: Una vez al día, separado de otros medicamentos (al menos 3 horas)
- Efectos adversos: Estreñimiento (7%), hipomagnesemia (requiere monitorización)
- Ventaja: Bien tolerado a largo plazo, permite mantener IECA/ARA-II/ARM

**Ciclosilicato de sodio y circonio (SZC, Lokelma®)**

- Cristal inorgánico microporoso no absorbible
- Mecanismo: Atrapa selectivamente potasio intercambiando **sodio e hidrógeno**
- Dosis aguda: 10 g tres veces al día durante 48 horas
- Dosis mantenimiento: 5-10 g una vez al día
- Inicio de acción: 1,2 horas (útil tanto en agudo como crónico)
- Efectos adversos: Edema (por contenido de sodio), precaución en insuficiencia cardíaca
- Ventaja: Acción rápida, mínimas interacciones farmacológicas

Ambos quelantes han demostrado en ensayos clínicos que permiten mantener la terapia con inhibidores del SRAA en pacientes que previamente habrían requerido suspensión.

2. **¿Qué papel juegan los iSGLT2 en el equilibrio del potasio sérico?**

Los iSGLT2 tienen un **efecto protector paradójico** contra la hiperpotasemia:

**Mecanismo:**

- Inhiben la reabsorción de sodio y glucosa en el túbulo proximal
- Esto aumenta la **oferta de sodio al túbulo distal**
- Mayor sodio en el túbulo colector = mayor intercambio Na/K
- Resultado: **Aumento de la secreción de potasio**

**Evidencia clínica**

- En el ensayo DAPA-CKD, la incidencia de hiperpotasemia fue menor en el grupo de dapagliflozina
- En EMPA-KIDNEY, empagliflozina redujo el riesgo de hiperpotasemia grave
- Meta-análisis confirman una reducción del 20-30% en eventos de hiperpotasemia

**Implicación práctica:**

- Los iSGLT2 deben **mantenerse** (no suspenderse) en pacientes con tendencia a la hiperpotasemia
- Contrarrestan parcialmente el efecto hiperpotasémico de IECA/ARA-II y ARM
- Son parte fundamental de la estrategia de nefroprotección en ERC diabética

3. **¿Cómo debe ser la restricción dietética de potasio según las evidencias actuales?**

Las recomendaciones actuales son más **matizadas y basadas en evidencia**:

**Fuentes de potasio a EVITAR:**

- **Sustitutos de la sal**: Contienen KCl en lugar de NaCl (pueden aportar 10-13 mEq K/cucharadita)
- **Alimentos procesados**: Muchos contienen aditivos de potasio como conservantes
- **Suplementos de potasio**: Incluyendo algunos suplementos "naturales"

**Fuentes de potasio a MODERAR (no eliminar):**

- Frutas de alto contenido: Plátano, naranja, melón, kiwi
- Verduras de alto contenido: Patata, tomate, espinacas
- Frutos secos y legumbres

**Técnicas para reducir el potasio de los alimentos:**

- **Remojo**: Dejar las verduras en agua durante varias horas
- **Doble cocción**: Hervir, desechar el agua y volver a hervir
- Estas técnicas pueden reducir el contenido de potasio en un 30-50%

**Mensaje clave:**

Las frutas y verduras frescas aportan fibra, antioxidantes, vitaminas y beneficios cardiovasculares. La restricción excesiva puede ser contraproducente. El enfoque debe centrarse en eliminar las fuentes "problemáticas" (sustitutos de sal, procesados) más que en restringir alimentos naturales.

4. **¿Cuándo está indicado reducir o suspender los inhibidores del SRAA?**

La reducción o suspensión debe considerarse solo en situaciones específicas:

**Indicaciones de reducción de dosis:**

- Hiperpotasemia persistente >5,5 mEq/L a pesar de quelantes a dosis máxima
- Deterioro agudo de función renal >30% no explicado por otras causas
- Hipotensión sintomática

**Indicaciones de suspensión temporal:**

- Hiperpotasemia grave (≥6,5 mEq/L) o con cambios ECG
- Fracaso renal agudo severo (necesidad de diálisis)
- Deshidratación severa o enfermedad aguda grave

- Procedimientos quirúrgicos mayores

**Indicaciones de suspensión definitiva:**

- Hiperpotasemia recurrente grave a pesar de todas las medidas
- Angioedema (para IECA)
- Estenosis bilateral de arterias renales
- Embarazo

**Principio fundamental:**

Antes de suspender, agotar todas las estrategias disponibles: quelantes de potasio, optimización de diuréticos, corrección de acidosis, educación dietética. La suspensión debe ser el **último recurso**, no la primera opción.

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Con qué frecuencia debe monitorizarse el potasio tras iniciar un quelante?**

El seguimiento debe ser estrecho inicialmente:

- **Primera semana**: Control a los 3-7 días para evaluar respuesta inicial
- **Primer mes**: Control semanal o cada 2 semanas
- **Estabilización**: Una vez alcanzado el objetivo (<5,5 mEq/L), controles mensuales durante 3 meses
- **Mantenimiento**: Controles cada 3,4 meses si estable

**Situaciones que requieren monitorización más frecuente:**

- Ajustes de dosis del quelante
- Cambios en la medicación (inicio/aumento de IECA/ARA-II/ARM)
- Enfermedades intercurrentes (diarrea, vómitos, infecciones)
- Deterioro de la función renal

2. **¿Cuándo está indicado reducir la dosis de finerenona?**

Según la ficha técnica y las guías:

- **Potasio 5,5-5,9 mEq/L**: Mantener dosis, iniciar quelante, control en 1,2 semanas
- **Potasio ≥6,0 mEq/L**: Suspender temporalmente finerenona hasta K <5,0 mEq/L, luego reiniciar a dosis reducida (10 mg si estaba con 20 mg)
- **Potasio persistentemente elevado** a pesar de quelantes: Considerar reducción permanente de dosis

**Importante:** La finerenona tiene beneficios cardiorrenales demostrados (ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD),, por lo que el objetivo es mantenerla si es posible, no suspenderla ante la primera elevación de potasio.

3. **¿Qué hacer si el potasio persiste >6,0 mEq/L a pesar del quelante?**

Estrategia escalonada:

**Paso 1: Optimizar el quelante**

- Aumentar dosis de patiromer (hasta 25,2 g/día) o SZC (hasta 15 g/día)
- Verificar adherencia y administración correcta
- Considerar cambiar de quelante si no hay respuesta

**Paso 2: Medidas adicionales**

- Añadir o aumentar diurético de asa (furosemida 40-80 mg/día)
- Corregir acidosis metabólica con bicarbonato oral
- Intensificar educación dietética

**Paso 3: Ajustar inhibidores del SRAA**

- Reducir dosis de finerenona (de 20 a 10 mg)
- Si persiste, reducir dosis de ARA-II
- Mantener iSGLT2 (efecto protector)

**Paso 4: Considerar suspensión**

- Solo si todas las medidas anteriores fracasan
- Suspender primero el ARM, luego el ARA-II si es necesario
- Documentar que se agotaron todas las opciones

4. **¿Cuáles son los objetivos de potasio a largo plazo?**

- **Objetivo ideal**: 4,0-5,0 mEq/L
- **Objetivo aceptable**: <5,5 mEq/L (permite mantener terapia completa)
- **Zona de precaución**: 5,5-5,9 mEq/L (requiere intervención activa)
- **Inaceptable**: ≥6,0 mEq/L (requiere ajuste de tratamiento)

El objetivo debe individualizarse según:

- Velocidad de cambio del potasio (más peligroso si aumenta rápidamente)
- Presencia de factores de riesgo arrítmico (cardiopatía, digoxina)
- Tolerancia del paciente a los quelantes
- Beneficio esperado de la terapia nefroprotectora

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc. 2021;96(3):744-762.

Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020;97(1):42-61.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, Sucha E, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2022;80(2):164-173.e1.

Tang C, Wen XY, Lv JC, Shi SF, Zhou XJ, Liu LJ, et al. Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol. 2023;54(5-6):234-244.

Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372(3):211-221.

Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med. 2015;372(3):222-231.

Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZI, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. Circulation. 2022;145(19):1460-1470.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

# CASO 7. Diabético tipo 1 con nefropatía incipiente y retinopatía: el debut de las complicaciones microvasculares

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Establecer el momento adecuado para iniciar el cribado de complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 1.
2. Reconocer la correlación clínica entre retinopatía diabética y nefropatía diabética como marcadores de daño microvascular sistémico.
3. Identificar los objetivos de control glucémico (HbA1c y Tiempo en Rango) para prevenir la progresión de las complicaciones.
4. Aplicar las indicaciones de inicio de IECA/ARA-II en pacientes con albuminuria, incluso con presión arterial normal-alta.
5. Comprender el fenómeno de empeoramiento temprano de la retinopatía con la intensificación rápida del control glucémico.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)** representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de diabetes y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. A diferencia de la diabetes tipo 2, donde las complicaciones microvasculares pueden estar presentes al momento del diagnóstico, en la DM1 existe un **"período de gracia" metabólico** de varios años antes de que el daño estructural sea clínicamente detectable.

Las **complicaciones microvasculares** (retinopatía, nefropatía y neuropatía) comparten una fisiopatología común basada en el daño endotelial inducido por la hiperglucemia crónica. Por ello, es frecuente que aparezcan de forma simultánea o secuencial, y la presencia de una de ellas aumenta significativamente la probabilidad de encontrar las otras

La **correlación retinopatía-nefropatía** es especialmente estrecha en la DM1: más del 90% de los pacientes con nefropatía diabética establecida presentan retinopatía concomitante. Esta asociación es tan fuerte que la ausencia de retinopatía en un paciente diabético con proteinuria debe hacer sospechar una causa no diabética de enfermedad renal.

En la DM1, el cribado de retinopatía y nefropatía debe iniciarse a los 5 años del diagnóstico. La presencia de retinopatía en un paciente con albuminuria refuerza el diagnóstico de

nefropatía diabética. El control glucémico intensivo es la medida más eficaz para prevenir y frenar las complicaciones microvasculares

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 27 años con **diabetes mellitus tipo 1** de 12 años de evolución, diagnosticada a los 15 años tras un debut con cetoacidosis diabética. Utiliza un sistema de **infusión continua de insulina** (bomba de insulina) con un **sensor de monitorización continua de glucosa** (MCG) desde hace 3 años.

**Antecedentes personales:**

- DM1 desde los 15 años
- Sin otros antecedentes médicos de interés
- No fumador, consumo ocasional de alcohol
- Actividad física regular (running 3 veces/semana)

**Tratamiento actual:**

- Bomba de insulina con insulina lispro (*Humalog*)
- Dosis basal total: 18 UI/día
- Ratios insulina/carbohidratos: 1:10 en desayuno, 1:12 en comida y cena
- Factor de sensibilidad: 40 mg/dL por unidad

**Control metabólico reciente:**

- HbA1c: 8,1%
- Tiempo en Rango (70-180 mg/dL): 58%
- Tiempo por debajo del rango (<70 mg/dL): 3%
- Tiempo por encima del rango (>180 mg/dL): 39%
- Glucosa media del sensor: 178 mg/dL
- Coeficiente de variación: 38%

**Hallazgos en el control anual de complicaciones:**

- Presión arterial: 134/86 mmHg (promedio de tres tomas)
- Fondo de ojo (retinografía): **Retinopatía diabética no proliferativa leve** (algunos microaneurismas en ambos ojos, sin edema macular)
- Analítica de sangre:
  - Creatinina: 0,8 mg/dL (TFGe >90 ml/min/1,73 m²)
  - Colesterol total: 195 mg/dL, LDL: 118 mg/dL, HDL: 52 mg/dL
  - Triglicéridos: 125 mg/dL

- Analítica de orina:
  - **Cociente albúmina/creatinina: 115 mg/g** (confirmado en dos muestras matutinas separadas por un mes: 115 y 108 mg/g)
- Exploración neurológica: Sensibilidad vibratoria y monofilamento (táctil) conservadas

**Contexto clínico:**

El paciente acude a su revisión anual en la consulta de Endocrinología. Refiere que "le cuesta mantener las glucemias estables" y reconoce que no siempre cuenta los carbohidratos con precisión. No presenta síntomas visuales ni edemas. Está preocupado porque su padre, también diabético tipo 1, desarrolló insuficiencia renal a los 50 años.

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cuándo debe iniciarse el cribado de complicaciones microvasculares en un paciente con DM1?
2. ¿Cuál es el significado clínico de detectar retinopatía en un paciente con albuminuria incipiente?
3. ¿Qué factor de riesgo es el principal predictor del desarrollo de estas complicaciones en la DM1?
4. ¿Cómo se interpreta el perfil glucémico del sensor en este paciente?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Cribado de complicaciones microvasculares en DM1:**

Según las guías ADA 2024 y las recomendaciones internacionales:

| Complicación | Inicio del cribado | Frecuencia |
|---|---|---|
| Retinopatía | 5 años tras el diagnóstico (≥11 años de edad) | Anual (puede espaciarse si normal) |
| Nefropatía | 5 años tras el diagnóstico (≥11 años de edad) | Anual |
| Neuropatía | 5 años tras el diagnóstico | Anual |

Este paciente fué diagnosticado a los 15 años y tiene 27 años actualmente (12 años de evolución), por lo que lleva 7 años en período de riesgo para complicaciones microvasculares. El cribado anual está plenamente indicado.

**Correlación retinopatía-nefropatía:**

La presencia simultánea de **retinopatía diabética** y **albuminuria** en este paciente tiene importantes implicaciones:

1. **Confirma el origen diabético del daño renal**: La retinopatía es un marcador de daño microvascular sistémico. Su presencia aumenta la probabilidad de que la albuminuria sea de origen diabético (nefropatía diabética) y no de otra causa.
2. **Indica daño microvascular establecido**: Ambas complicaciones comparten la misma fisiopatología (daño endotelial por hiperglucemia crónica), por lo que su coexistencia indica que el proceso patológico está activo.
3. **Aumenta el riesgo cardiovascular**: La presencia de dos complicaciones microvasculares eleva significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.
4. **Tiene valor pronóstico**: Los pacientes con retinopatía y nefropatía tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal que aquellos con nefropatía aislada.

**Interpretación del perfil glucémico:**

El análisis de los datos del sensor revela:

- **HbA1c 8,1%**: Por encima del objetivo (<7%)
- **Tiempo en Rango 58%**: Por debajo del objetivo (>70%)
- **Tiempo por encima del rango 39%**: Indica hiperglucemia frecuente
- **Coeficiente de variación 38%**: Ligeramente elevado (objetivo <36%), indica variabilidad glucémica
- **Tiempo en hipoglucemia 3%**: Aceptable (<4%)

Este perfil indica un **control glucémico subóptimo** con predominio de hiperglucemia y variabilidad moderada, lo que explica el desarrollo de complicaciones microvasculares.

**Factores de riesgo para complicaciones microvasculares en DM1:**

Los principales predictores son:

1. **Duración de la diabetes**: Factor no modificable; el riesgo aumenta progresivamente
2. **Control glucémico (HbA1c)**: Factor modificable más importante; cada 1% de reducción de HbA1c reduce el riesgo de complicaciones en un 30-40%
3. **Hipertensión arterial**: Acelera la progresión de nefropatía y retinopatía
4. **Dislipidemia**: Contribuye al daño vascular
5. **Tabaquismo**: Factor de riesgo independiente
6. **Factores genéticos**: Historia familiar de nefropatía diabética (como en este caso)

**7. PAUSA 2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Cuál es el objetivo de HbA1c y de Tiempo en Rango para frenar la progresión?
2. ¿Se debe iniciar un IECA si la presión arterial es "normal-alta" (134/86 mmHg) en un paciente con DM1 y albuminuria?
3. ¿Qué precaución debe tenerse al intensificar rápidamente el control glucémico si ya existe retinopatía?
4. ¿Están indicados los iSGLT2 en este paciente con DM1?

---

## 8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO

**Diagnósticos:**

1. **Enfermedad Renal Diabética Estadio G1A2** (TFGe >90 ml/min/1,73 m² con albuminuria moderadamente aumentada 30-300 mg/g)
2. **Retinopatía Diabética No Proliferativa Leve** (microaneurismas sin edema macular)
3. **Diabetes Mellitus Tipo 1** con control glucémico subóptimo
4. **Presión arterial normal-alta** (134/86 mmHg)

**Estadificación del riesgo:**

El paciente ha pasado de un riesgo cardiovascular **moderado** (DM1 sin complicaciones) a un riesgo **alto** debido a:

- Presencia de dos complicaciones microvasculares
- Control metabólico subóptimo (HbA1c >8%)
- Historia familiar de nefropatía diabética
- Presión arterial en rango normal-alto

**Objetivos terapéuticos:**

| Parámetro | Objetivo | Actual | Brecha |
|---|---|---|---|
| HbA1c | 7% | 8,1% | -1,1% |
| Tiempo en Rango | >70% | 58% | -12% |
| Presión arterial | 130/80 mmHg | 134/86 mmHg | -4/-6 mmHg |
| Albuminuria | 30 mg/g (ideal) | 115 mg/g | Reducir >30% |
| LDL-colesterol | 100 mg/dL | 118 mg/dL | -18 mg/dL |

**Plan terapéutico:**

**1. Optimización del control glucémico:**

- **Objetivo**: HbA1c <7% y Tiempo en Rango >70%
- **Estrategia**: Ajuste de los parámetros de la bomba de insulina
  - Revisar y ajustar ratios insulina/carbohidratos
  - Optimizar la dosis basal (especialmente nocturna)
  - Educar en contaje preciso de carbohidratos
  - Considerar uso de sistemas de asa cerrada híbrida si disponible
- **Precaución**: Reducción gradual de la HbA1c (no más de 1,2% en 3 meses) para evitar el empeoramiento de la retinopatía

**2. Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina:**

- **Indicación**: Albuminuria persistente >30 mg/g, independientemente de la presión arterial
- **Fármaco**: Enalapril 5 mg/día (iniciar a dosis baja)
- **Objetivo**: Reducir la albuminuria >30% y mantener PA <130/80 mmHg
- **Monitorización**: Creatinina y potasio a las 2-4 semanas del inicio
- **Precaución en mujeres**: Anticoncepción efectiva (teratogenicidad de IECA)

**3. Control de factores de riesgo cardiovascular:**

- **Estatinas**: Considerar atorvastatina 10-20 mg/día (LDL objetivo <100 mg/dL en paciente con complicaciones microvasculares)
- **Estilo de vida**: Mantener actividad física, dieta mediterránea, evitar tabaco

**4. Seguimiento oftalmológico:**

- **Frecuencia**: Anual (puede acortarse si hay progresión)
- **Precaución**: Vigilancia estrecha si se intensifica rápidamente el control glucémico

**5. Consideración de iSGLT2:**

- Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina) están aprobados como **adyuvantes a la insulina** en DM1
- Beneficios potenciales: Reducción de HbA1c, pérdida de peso, nefroprotección
- Riesgos: **Cetoacidosis diabética euglucémica** (riesgo aumentado en DM1)
- Decisión: Individualizada; en este paciente podría considerarse con educación adecuada sobre el riesgo de cetoacidosis

**9. PAUSA 3. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO**

Antes de continuar:

1. ¿Con qué frecuencia debe monitorizarse la albuminuria tras iniciar el IECA?
2. ¿Qué es el fenómeno de "empeoramiento temprano" de la retinopatía?
3. ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de este paciente?

4. ¿Qué factores predicen mejor respuesta al tratamiento?

---

## 10. FASE 4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

**Evolución a los 3 meses:**

- Se inició enalapril 5 mg/día
- Se ajustaron los parámetros de la bomba de insulina
- El paciente mejoró el contaje de carbohidratos

**Resultados:**

- HbA1c: 7,4% (reducción de 0,7%)
- Tiempo en Rango: 65% (mejora de 7%)
- Presión arterial: 126/78 mmHg
- Creatinina: 0,85 mg/dL (estable)
- Potasio: 4,5 mEq/L
- Albuminuria: 85 mg/g (reducción del 26%)

**Evolución a los 6 meses:**

- Se aumentó enalapril a 10 mg/día
- Se inició atorvastatina 10 mg/día

**Resultados:**

- HbA1c: 6,9% (en objetivo)
- Tiempo en Rango: 72% (en objetivo)
- Presión arterial: 122/76 mmHg
- Albuminuria: 45 mg/g (reducción del 61% respecto al inicio)
- LDL-colesterol: 78 mg/dL
- Fondo de ojo: Retinopatía estable, sin progresión

**Evolución a los 12 meses:**

- Control metabólico mantenido
- HbA1c: 7,0%
- Tiempo en Rango: 70%
- Albuminuria: 38 mg/g (casi normalizada)
- Retinopatía: Estable, algunos microaneurismas han regresado
- El paciente refiere mayor motivación y mejor calidad de vida

**Beneficios logrados:**

- **Reducción de albuminuria >60%**: Marcador de menor riesgo de progresión renal
- **Control glucémico en objetivo**: Prevención de progresión de complicaciones

- **Estabilización de la retinopatía**: Sin progresión a formas más graves
- **Control de factores de riesgo cardiovascular**: PA y LDL en objetivo

---

**11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO**

**La importancia del control glucémico intensivo en DM1:**

El estudio **DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)** y su seguimiento a largo plazo **EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)** demostraron de forma inequívoca que el control glucémico intensivo reduce drásticamente el riesgo de complicaciones microvasculares en DM1:

- **Retinopatía**: Reducción del 76% en el riesgo de desarrollo
- **Nefropatía**: Reducción del 50% en el riesgo de microalbuminuria
- **Neuropatía**: Reducción del 60% en el riesgo de desarrollo

Además, el EDIC demostró el concepto de **"memoria metabólica"**: Los beneficios del control intensivo temprano persisten durante décadas, incluso si posteriormente el control empeora. Esto subraya la importancia de lograr un buen control desde el inicio de la enfermedad.

**Correlación retinopatía-nefropatía:**

La estrecha correlación entre retinopatía y nefropatía diabética tiene varias explicaciones:

1. **Fisiopatología común**: Ambas son consecuencia del daño microvascular inducido por la hiperglucemia crónica
2. **Factores de riesgo compartidos**: Duración de la diabetes, control glucémico, hipertensión
3. **Anatomía similar**: Los capilares glomerulares y retinianos comparten características estructurales
4. **Valor diagnóstico**: La presencia de retinopatía aumenta la especificidad del diagnóstico de nefropatía diabética

**Cuando sospechar una causa no diabética de enfermedad renal:**

En un paciente diabético con proteinuria, debe sospecharse una causa alternativa si:

- **Ausencia de retinopatía** (especialmente en DM1 de larga evolución)
- Duración de la diabetes <5 años (en DM1)
- Hematuria glomerular (cilindros hemáticos)
- Deterioro rápido de la función renal
- Síndrome nefrótico con hipoalbuminemia severa
- Signos de enfermedad sistémica (vasculitis, lupus)

En estos casos, debe considerarse la **biopsia renal** para establecer el diagnóstico.

**El fenómeno de empeoramiento temprano de la retinopatía:**

La intensificación rápida del control glucémico puede causar un **empeoramiento paradójico transitorio** de la retinopatía diabética:

- **Mecanismo**: No completamente comprendido; se postula que la reducción brusca de la glucemia causa isquemia retiniana relativa
- **Factores de riesgo**: HbA1c inicial muy elevada (>10%), reducción rápida (>2% en 3 meses), retinopatía preexistente
- **Manifestaciones**: Aparición de exudados algodonosos, hemorragias, progresión a formas proliferativas
- **Prevención**: Reducción gradual de la HbA1c (no más de 1,2% cada 3 meses), vigilancia oftalmológica estrecha
- **Pronóstico**: Generalmente transitorio; a largo plazo, el control intensivo sigue siendo beneficioso

**Uso de iSGLT2 en DM1:**

Los iSGLT2 están aprobados como adyuvantes a la insulina en DM1, pero su uso requiere precauciones especiales:

**Beneficios potenciales:**

- Reducción de HbA1c (0,3-0,5%)
- Pérdida de peso (2,3 kg)
- Reducción de dosis de insulina
- Posible nefroprotección (extrapolado de estudios en DM2)

**Riesgos:**

- **Cetoacidosis diabética euglucémica**: Riesgo 2-4 veces mayor que en DM2
- Puede ocurrir con glucemias normales o solo ligeramente elevadas
- Factores precipitantes: Reducción excesiva de insulina, enfermedad intercurrente, ayuno, ejercicio intenso

**Recomendaciones si se usan:**

- Educación exhaustiva sobre el riesgo de cetoacidosis
- No reducir la dosis de insulina más del 10-20%
- Monitorización de cetonas ante síntomas sugestivos
- Suspender ante enfermedad intercurrente, cirugía o ayuno prolongado

---

## 12. PUNTOS CLAVE MIR

1. En DM1, el cribado de retinopatía y nefropatía debe iniciarse **a los 5 años del diagnóstico** (no al diagnóstico como en DM2).
2. La **presencia de retinopatía** en un paciente diabético con proteinuria refuerza el diagnóstico de nefropatía diabética.
3. La **ausencia de retinopatía** en un diabético de larga evolución con proteinuria debe hacer sospechar una causa no diabética.
4. El **control glucémico intensivo** (HbA1c <7%) es la medida más eficaz para prevenir y frenar las complicaciones microvasculares.
5. Los **IECA/ARA-II** están indicados en pacientes con albuminuria >30 mg/g, **independientemente de la presión arterial**.
6. El **Tiempo en Rango >70%** es el objetivo glucémico para pacientes con MCG.
7. La **reducción rápida de la HbA1c** puede causar empeoramiento transitorio de la retinopatía ("early worsening").
8. El estudio **DCCT/EDIC** demostró el beneficio del control intensivo y el concepto de "memoria metabólica".
9. Los **iSGLT2 en DM1** aumentan el riesgo de cetoacidosis euglucémica.
10. La **correlación retinopatía-nefropatía** es >90% en DM1 con nefropatía establecida.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Retrasar el inicio del IECA** esperando a que el paciente sea francamente hipertenso (>140/90 mmHg).
- **Iniciar el cribado de complicaciones al diagnóstico** en DM1 (debe ser a los 5 años, a diferencia de la DM2).
- **Intensificar bruscamente el control glucémico** sin vigilancia oftalmológica en pacientes con retinopatía preexistente.
- **No considerar causas alternativas** de enfermedad renal en diabéticos sin retinopatía.
- **Suspender el IECA** ante elevaciones leves de creatinina (<30%) tras el inicio.
- **No monitorizar el potasio** tras iniciar IECA en pacientes con ERC.
- **Ignorar la variabilidad glucémica** y centrarse solo en la HbA1c.
- **No educar sobre el riesgo de cetoacidosis** si se prescriben iSGLT2 en DM1.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es la **importancia del Tiempo en Rango (TIR)** como métrica complementaria a la HbA1c. Los sistemas de MCG permiten evaluar no solo el control glucémico medio, sino

también la variabilidad y el tiempo en hipoglucemia. El objetivo de TIR >70% se ha establecido como estándar.

El segundo es el **uso creciente de sistemas de asa cerrada híbrida** (bombas de insulina con algoritmos de control automático), que han demostrado mejorar el TIR y reducir la variabilidad glucémica con menor riesgo de hipoglucemia.

El tercero es la **indicación precoz de IECA/ARA-II** en pacientes con albuminuria, independientemente de la presión arterial. Las guías ADA 2024 y KDIGO 2022 son claras en este punto.

El cuarto es la **cautela con los iSGLT2 en DM1**. Aunque ofrecen beneficios potenciales, el riesgo de cetoacidosis euglucémica limita su uso a pacientes seleccionados con educación adecuada.

Finalmente, el concepto de **"memoria metabólica"** del DCCT/EDIC sigue siendo relevante: El control glucémico temprano tiene efectos protectores que persisten durante décadas, lo que subraya la importancia de lograr un buen control desde el inicio de la enfermedad.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Varón de 27 años con DM1 de 12 años de evolución. En su control anual presenta albuminuria de 115 mg/g y retinopatía diabética no proliferativa leve. ¿Cuál es el significado clínico de la presencia simultánea de ambas complicaciones?

A) Indica que el paciente tiene mal pronóstico visual

B) Confirma el origen diabético del daño renal y refleja daño microvascular sistémico

C) Sugiere que la albuminuria es de causa no diabética

D) Indica necesidad de biopsia renal urgente

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La presencia simultánea de retinopatía y albuminuria en un paciente con DM1 **confirma el origen diabético del daño renal** y refleja un proceso de daño microvascular sistémico. La correlación retinopatía-nefropatía es >90% en DM1 con nefropatía establecida. Por el contrario, la ausencia de retinopatía en un diabético con proteinuria debe hacer sospechar una causa alternativa

---

**Pregunta 2**

¿Cuándo debe iniciarse el cribado de retinopatía diabética en un paciente diagnosticado de DM1 a los 15 años?

A) A los 5 años del diagnóstico

B) Al momento del diagnóstico

C) Cuando presente síntomas visuales

D) A los 10 años del diagnóstico

**Respuesta correcta: A**

Comentario: En la DM1, el cribado de retinopatía debe iniciarse **a los 5 años del diagnóstico** (siempre que el paciente tenga ≥11 años de edad). Esto difiere de la DM2, donde el cribado debe realizarse al momento del diagnóstico porque las complicaciones pueden estar ya presentes

---

**Pregunta 3**

Paciente con DM1 y albuminuria de 115 mg/g con presión arterial de 134/86 mmHg. ¿Está indicado iniciar un IECA?

A) No, porque la presión arterial es normal

B) No, hasta que la albuminuria supere 300 mg/g

C) Sí, porque la albuminuria >30 mg/g es indicación de IECA independientemente de la PA

D) Solo si hay retinopatía concomitante

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Los IECA/ARA-II están indicados en pacientes diabéticos con **albuminuria >30 mg/g, independientemente de la presión arterial**. El objetivo es reducir la presión intraglomerular y la albuminuria, lo que se traduce en menor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal

---

**Pregunta 4**

¿Cuál es el principal riesgo de reducir rápidamente la HbA1c en un paciente con retinopatía diabética preexistente?

A) Hipoglucemia severa

B) Empeoramiento transitorio de la retinopatía ("early worsening")

C) Desarrollo de neuropatía autonómica

D) Cetoacidosis diabética

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La reducción rápida de la HbA1c (>2% en 3 meses) puede causar un **empeoramiento paradójico transitorio de la retinopatía** ("early worsening"). Por ello, se

recomienda una reducción gradual (no más de 1,2% cada 3 meses) con vigilancia oftalmológica estrecha en pacientes con retinopatía preexistente.

**Pregunta 5**

¿Cuál es el objetivo de Tiempo en Rango (TIR) recomendado para pacientes con DM1 que utilizan monitorización continua de glucosa?

A) >50%

B) >60%

C) >80%

D) >70%

**Respuesta correcta: D**

Comentario: El objetivo de **Tiempo en Rango (70-180 mg/dL) es >70%** para la mayoría de los pacientes con diabetes. Este objetivo se complementa con un tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL) <4% y un tiempo en hipoglucemia severa (<54 mg/dL) <1%.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál de los siguientes hallazgos en un paciente diabético con proteinuria sugiere una causa NO diabética de enfermedad renal?

A) Presencia de retinopatía diabética

B) Duración de la diabetes >10 años

C) Ausencia de retinopatía en DM1 de larga evolución

D) Albuminuria progresiva

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La **ausencia de retinopatía** en un paciente con DM1 de larga evolución y proteinuria debe hacer sospechar una causa no diabética de enfermedad renal. Otros datos de alarma incluyen: hematuria glomerular, deterioro rápido de función renal, duración de diabetes <5 años, y signos de enfermedad sistémica

---

**Pregunta 7**

¿Cuál es el principal riesgo del uso de iSGLT2 como adyuvantes a la insulina en pacientes con DM1?

A) Hipoglucemia severa

B) Cetoacidosis diabética euglucémica

C) Insuficiencia renal aguda

D) Hiperpotasemia

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Los iSGLT2 en DM1 aumentan el riesgo de **cetoacidosis diabética euglucémica** (2-4 veces mayor que en DM2). Esta cetoacidosis puede ocurrir con glucemias normales o solo ligeramente elevadas, lo que puede retrasar el diagnóstico. Los factores precipitantes incluyen reducción excesiva de insulina, enfermedad intercurrente, ayuno y ejercicio intenso.

---

**Pregunta 8**

¿Qué estudio demostró el beneficio del control glucémico intensivo en la prevención de complicaciones microvasculares en DM1 y el concepto de "memoria metabólica"?

A) DCCT/EDIC

B) UKPDS

C) ADVANCE

D) EMPA-REG OUTCOME

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El estudio **DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)** y su seguimiento a largo plazo **EDIC** demostraron que el control glucémico intensivo reduce drásticamente el riesgo de complicaciones microvasculares en DM1 (retinopatía 76%, nefropatía 50%, neuropatía 60%). Además, el EDIC demostró el concepto de "memoria metabólica": los beneficios del control intensivo temprano persisten durante décadas

---

**Pregunta 9**

Un paciente con DM1 de 12 años de evolución presenta HbA1c de 8,1%, Tiempo en Rango de 58% y coeficiente de variación de 38%. ¿Cuál es la interpretación correcta de estos datos?

A) Control glucémico óptimo

B) Control glucémico subóptimo con predominio de hiperglucemia y variabilidad moderada

C) Control glucémico aceptable con riesgo de hipoglucemia

D) Los datos son insuficientes para valorar el control

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Este perfil indica un **control glucémico subóptimo**: HbA1c por encima del objetivo (<7%), Tiempo en Rango por debajo del objetivo (>70%), y coeficiente de variación

ligeramente elevado (objetivo <36%). El predominio es de hiperglucemia (tiempo por encima del rango 39%), lo que explica el desarrollo de complicaciones microvasculares

---

**Pregunta 10**

¿Qué ventaja aportan los sistemas híbridos de asa cerrada en pacientes con diabetes tipo 1?

A) Eliminan por completo la necesidad de monitorización de glucosa

B) Mejoran el tiempo en rango y reducen la variabilidad glucémica y el riesgo de hipoglucemia

C) Permiten suspender definitivamente la insulina basal

D) Evitan la necesidad de cribado de retinopatía y nefropatía

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Los sistemas híbridos de asa cerrada combinan monitorización continua de glucosa, bomba de insulina y algoritmos de ajuste automático. En el caso se destacan por mejorar el tiempo en rango y reducir la variabilidad glucémica con menor riesgo de hipoglucemia.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Cuándo debe iniciarse el cribado de complicaciones microvasculares en un paciente con DM1?**

El cribado de retinopatía y nefropatía debe iniciarse **a los 5 años del diagnóstico de DM1**, siempre que el paciente tenga al menos 11 años de edad o haya iniciado la pubertad. Esta recomendación se basa en que:

- En la DM1, a diferencia de la DM2, existe un "período de gracia" antes de que aparezcan las complicaciones microvasculares
- Las complicaciones raramente se desarrollan antes de la pubertad, independientemente de la duración de la diabetes
- El cribado debe repetirse anualmente una vez iniciado

En este paciente, diagnosticado a los 15 años y con 12 años de evolución, el cribado anual está plenamente indicado desde hace 7 años.

2. **¿Cuál es el significado clínico de detectar retinopatía en un paciente con albuminuria incipiente?**

La presencia simultánea de retinopatía y albuminuria tiene múltiples implicaciones:

- **Confirma el origen diabético**: La retinopatía es un marcador de daño microvascular sistémico. Su presencia aumenta la especificidad del diagnóstico de nefropatía diabética (>95%)
- **Indica daño establecido**: Ambas complicaciones comparten la misma fisiopatología, por lo que su coexistencia indica que el proceso de daño microvascular está activo
- **Valor pronóstico**: Los pacientes con ambas complicaciones tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y eventos cardiovasculares
- **Implicación terapéutica**: Justifica una intervención más agresiva sobre los factores de riesgo modificables

3. **¿Qué factor de riesgo es el principal predictor del desarrollo de estas complicaciones en la DM1?**

El **control glucémico crónico** (medido por la HbA1c) es el principal factor de riesgo modificable. El estudio DCCT demostró que cada 1% de reducción de HbA1c se asocia con una reducción del 30-40% en el riesgo de complicaciones microvasculares.

Otros factores importantes incluyen:

- **Duración de la diabetes**: Factor no modificable; el riesgo aumenta progresivamente con los años
- **Hipertensión arterial**: Acelera la progresión de nefropatía y retinopatía
- **Factores genéticos**: La historia familiar de nefropatía diabética (como en este caso) aumenta el riesgo

4. **¿Cómo se interpreta el perfil glucémico del sensor en este paciente?**

El análisis de los datos del sensor revela un control subóptimo:

- **HbA1c 8,1%**: Por encima del objetivo (<7%), indica hiperglucemia crónica
- **Tiempo en Rango 58%**: Por debajo del objetivo (>70%), confirma control insuficiente
- **Tiempo por encima del rango 39%**: Indica que el paciente pasa casi el 40% del tiempo en hiperglucemia
- **Coeficiente de variación 38%**: Ligeramente elevado (objetivo <36%), indica variabilidad glucémica moderada
- **Tiempo en hipoglucemia 3%**: Aceptable (<4%), no hay exceso de hipoglucemias

Este perfil explica el desarrollo de complicaciones microvasculares y justifica la intensificación del tratamiento.

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Cuál es el objetivo de HbA1c y de Tiempo en Rango para frenar la progresión?**

Los objetivos glucémicos recomendados son:

- **HbA1c <7%** para la mayoría de los adultos con DM1
- **Tiempo en Rango (70-180 mg/dL) >70%**
- **Tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL) <4%**
- **Tiempo en hipoglucemia severa (<54 mg/dL) <1%**
- **Coeficiente de variación <36%**

Estos objetivos deben individualizarse según la edad, duración de la diabetes, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia y expectativas del paciente. En pacientes con complicaciones microvasculares establecidas, el control intensivo sigue siendo beneficioso, pero debe lograrse de forma gradual.

2. **¿Se debe iniciar un IECA si la presión arterial es "normal-alta" (134/86 mmHg) en un paciente con DM1 y albuminuria?**

**Sí, está indicado**. Las guías ADA 2024 y KDIGO 2022 recomiendan iniciar IECA o ARA-II en pacientes diabéticos con albuminuria >30 mg/g, **independientemente de la presión arterial**. Los fundamentos son:

- Los IECA reducen la presión intraglomerular y la albuminuria por mecanismos independientes de su efecto antihipertensivo
- La reducción de albuminuria se asocia con menor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal
- El beneficio es mayor cuanto antes se inicie el tratamiento

En este paciente, con albuminuria de 115 mg/g, el inicio de enalapril está claramente indicado.

3. **¿Qué precaución debe tenerse al intensificar rápidamente el control glucémico si ya existe retinopatía?**

La reducción rápida de la HbA1c puede causar un **empeoramiento paradójico transitorio de la retinopatía** ("early worsening" o fenómeno de empeoramiento temprano):

- **Mecanismo**: No completamente comprendido; se postula isquemia retiniana relativa por la reducción brusca de glucemia
- **Factores de riesgo**: HbA1c inicial muy elevada (>10%), reducción rápida (>2% en 3 meses), retinopatía preexistente
- **Prevención**: Reducción gradual de la HbA1c (no más de 1,2% cada 3 meses)
- **Vigilancia**: Control oftalmológico más frecuente durante la fase de intensificación

- **Pronóstico**: Generalmente transitorio; a largo plazo, el control intensivo sigue siendo beneficioso

4. **¿Están indicados los iSGLT2 en este paciente con DM1?**

Los iSGLT2 están aprobados como **adyuvantes a la insulina** en DM1, pero su uso requiere una evaluación individualizada:

**Beneficios potenciales en este paciente:**

- Reducción adicional de HbA1c (0,3-0,5%)
- Posible nefroprotección (extrapolado de estudios en DM2)
- Reducción de variabilidad glucémica

**Riesgos:**

- **Cetoacidosis diabética euglucémica**: Riesgo 2-4 veces mayor que en DM2
- Puede ocurrir con glucemias normales, lo que retrasa el diagnóstico

**Decisión en este caso:**

Podría considerarse si el paciente no alcanza los objetivos con la optimización de la bomba de insulina, pero requiere:

- Educación exhaustiva sobre el riesgo de cetoacidosis
- Monitorización de cetonas ante síntomas sugestivos
- No reducir la dosis de insulina más del 10-20%
- Suspender ante enfermedad intercurrente

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Con qué frecuencia debe monitorizarse la albuminuria tras iniciar el IECA?**

El seguimiento recomendado es:

- **Creatinina y potasio**: A las 2-4 semanas del inicio para detectar deterioro de función renal o hiperpotasemia
- **Albuminuria**: A los 3-6 meses para evaluar la respuesta al tratamiento
- **Posteriormente**: Control anual si estable, o más frecuente si hay cambios en el tratamiento

El objetivo es lograr una **reducción de albuminuria >30%** respecto al valor basal. Una reducción mayor se asocia con mejor pronóstico renal a largo plazo.

2. **¿Qué es el fenómeno de "empeoramiento temprano" de la retinopatía?**

Es un **empeoramiento paradójico transitorio** de la retinopatía diabética que puede ocurrir cuando se intensifica rápidamente el control glucémico:

- **Incidencia**: 10-20% de pacientes con retinopatía preexistente que intensifican el control
- **Mecanismo propuesto**: La reducción brusca de glucemia causa isquemia retiniana relativa, ya que los vasos retinianos se han adaptado a un ambiente hiperglucémico
- **Manifestaciones**: Aparición de exudados algodonosos, hemorragias, progresión a formas proliferativas
- **Factores de riesgo**: HbA1c inicial >10%, reducción >2% en 3 meses, retinopatía moderada-severa previa
- **Prevención**: Reducción gradual de HbA1c, vigilancia oftalmológica estrecha
- **Pronóstico**: Generalmente transitorio (meses); a largo plazo, el control intensivo sigue siendo beneficioso

3. **¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de este paciente?**

El pronóstico depende de varios factores:

**Factores favorables:**

- Detección temprana de las complicaciones (estadio incipiente)
- Función renal preservada (TFGe >90 ml/min)
- Retinopatía leve (no proliferativa)
- Paciente joven y motivado
- Acceso a tecnología (bomba de insulina, MCG)

**Factores de riesgo:**

- Historia familiar de nefropatía diabética
- Control glucémico subóptimo previo
- Presencia de dos complicaciones microvasculares

**Pronóstico con tratamiento adecuado:**

- Si se logra y mantiene un buen control glucémico (HbA1c <7%), la progresión de las complicaciones puede detenerse o incluso revertirse parcialmente
- La reducción de albuminuria >30% se asocia con reducción significativa del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal
- La retinopatía no proliferativa leve puede estabilizarse o regresar con buen control

4. **¿Qué factores predicen mejor respuesta al tratamiento?**

Los factores asociados con mejor respuesta incluyen:

- **Estadio temprano de las complicaciones**: La intervención precoz es más efectiva
- **Buena adherencia al tratamiento**: Tanto farmacológico como de estilo de vida
- **Logro de objetivos glucémicos**: HbA1c <7%, TIR >70%

- **Reducción significativa de albuminuria**: >30% en los primeros 6 meses
- **Control de presión arterial**: <130/80 mmHg
- **Ausencia de otros factores de riesgo**: No fumador, LDL controlado
- **Motivación del paciente**: Fundamental para el manejo a largo plazo

---

**17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL**

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S261-S276.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S132-S149.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S150-S165.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603.

Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. BMJ. 1999;319(7201):24-25.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-886.

Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):864-876.

Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. Diabetes Care. 2018;41(12):2560-2569.

Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors. Diabetes Care. 2019;42(6):1147-1154.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.

Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Diabetes Care. 2021;44(10):2216-2224.

Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(5):883-890.

# CASO 8. Nefropatía diabética atípica con progresión rápida: cuándo sospechar una enfermedad renal no diabética

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Identificar las características clínicas que definen una presentación "atípica" de enfermedad renal en un paciente diabético.
2. Reconocer las indicaciones de biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus según las guías actuales.
3. Diferenciar la enfermedad renal diabética clásica de las enfermedades renales no diabéticas que pueden coexistir o superponerse.
4. Comprender la importancia de la retinopatía diabética como marcador de daño microvascular sistémico y su valor diagnóstico.
5. Aplicar un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado cuando se sospecha una glomerulopatía primaria en un paciente diabético.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La **enfermedad renal diabética (ERD)** es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica terminal en el mundo desarrollado. Sin embargo, no toda enfermedad renal en un paciente diabético es atribuible a la diabetes. Los estudios de biopsia renal han demostrado que entre el **25% y el 50%** de los pacientes diabéticos con presentaciones atípicas tienen una **enfermedad renal no diabética (ERND)**, ya sea aislada o superpuesta a la nefropatía diabética.

La historia natural de la ERD clásica es un proceso lento y predecible: comienza con microalbuminuria tras años de evolución de la diabetes, progresa a macroalbuminuria y finalmente se produce una caída gradual de la tasa de filtración glomerular. Este patrón típico se asocia casi invariablemente con la presencia de **retinopatía diabética**, dado que ambas complicaciones comparten la misma fisiopatología microvascular.

Cuando la presentación clínica se desvía de este patrón esperado, el clínico debe mantener un alto índice de sospecha de ERND. El diagnóstico correcto tiene implicaciones terapéuticas fundamentales, ya que muchas glomerulopatías primarias son tratables con inmunosupresión específica, mientras que la ERD se maneja principalmente con nefroprotección y control de factores de riesgo.

En un paciente diabético con proteinuria, la ausencia de retinopatía, la corta duración de la diabetes (<5 años en DM2), el deterioro rápido de la función renal o la presencia de hematuria glomerular deben hacer sospechar una enfermedad renal no diabética y considerar la biopsia renal.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 55 años con diagnóstico de **diabetes mellitus tipo 2** desde hace solo **3 años**, detectada en un control rutinario de empresa. No tiene antecedentes familiares de enfermedad renal. Es exfumador desde hace 10 años y consume alcohol de forma ocasional.

**Tratamiento actual:**

- Metformina 1000 mg cada 12 horas
- Empagliflozina 10 mg/día
- Atorvastatina 20 mg/día

**Control metabólico previo (hace 6 meses):**

- HbA1c: 6,8% (buen control)
- Creatinina: 0,9 mg/dL (TFGe 98 ml/min/1,73 m²)
- Cociente albúmina/creatinina: 15 mg/g (normal)
- Fondo de ojo: Normal

**Motivo de consulta actual:**

Acude a urgencias por **edemas generalizados** de una semana de evolución, que comenzaron en los párpados y se han extendido a miembros inferiores. Refiere que la orina es "espumosa" y ha notado una disminución del volumen urinario. No presenta fiebre, dolor lumbar ni síntomas urinarios bajos.

**Exploración física:**

- Presión arterial: 152/94 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 78 lpm
- Peso: 82 kg (aumento de 5 kg respecto a hace 6 meses)
- Edema palpebral bilateral
- Edema con fóvea en miembros inferiores hasta rodillas (+++/++++)
- Auscultación cardiopulmonar: Normal
- Abdomen: Blando, sin masas ni organomegalias

**Pruebas complementarias:**

- **Fondo de ojo (retinografía)**: **Normal, sin signos de retinopatía diabética**

- **Analítica de sangre:**
  - Creatinina: 1,8 mg/dL (TFGe 42 ml/min/1,73 m²) — **Deterioro significativo**
  - Urea: 68 mg/dL
  - Albúmina sérica: 2,4 g/dL (hipoalbuminemia)
  - Colesterol total: 290 mg/dL (hiperlipidemia)
  - Glucosa: 118 mg/dL
  - HbA1c: 6,9%
  - Complemento C3 y C4: Normales
- **Analítica de orina:**
  - Proteinuria: **4200 mg/g** (rango nefrótico)
  - Sedimento: **Microhematuria persistente (20-30 hematíes/campo)**, algunos dismórficos
  - Sin cilindros hemáticos

**Contexto clínico:**

El paciente está preocupado porque "nunca había tenido problemas de riñón" y su diabetes "estaba bien controlada". Pregunta si esto puede ser por la diabetes o si hay otra causa.

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Qué elementos de este caso sugieren una presentación "atípica" de la nefropatía diabética?
2. ¿Cuáles son las indicaciones de biopsia renal en un paciente diabético según las guías actuales?
3. ¿Qué porcentaje de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas suelen tener una enfermedad renal no diabética?
4. ¿Qué significado tiene la ausencia de retinopatía en este contexto?

---

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Características de la ERD clásica vs. presentación atípica:**

| Característica | ERD clásica | Este paciente | Interpretación |
|---|---|---|---|
| Duración de DM | >10 años en DM1, >5 años en DM2 | 3 años | Atípico |
| Progresión | Gradual (años) | Rápida (6 meses) | Atípico |
| Retinopatía | Presente en >90% | Ausente | Atípico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Proteinuria | Progresiva (micro → macro) | Debut con rango nefrótico | Atípico |
| Hematuria | Rara o ausente | Presente (20-30/campo) | Atípico |
| Caída de TFGe | 3-5 ml/min/año | >50 ml/min en 6 meses | Atípico |

Este paciente presenta **múltiples características atípicas** que hacen muy improbable que su enfermedad renal sea exclusivamente diabética.

**Banderas rojas para sospechar ERND en un paciente diabético:**

1. **Ausencia de retinopatía diabética**: La correlación retinopatía-nefropatía es >90% en ERD establecida. Su ausencia debe hacer sospechar otra causa.
2. **Corta duración de la diabetes**: La ERD clásica requiere años de exposición a la hiperglucemia. En DM2, raramente aparece antes de 5 años del diagnóstico.
3. **Deterioro rápido de la función renal**: La ERD progresa típicamente a un ritmo de 3-5 ml/min/año. Una caída >10 ml/min/año es atípica.
4. **Síndrome nefrótico de inicio súbito**: La ERD suele progresar gradualmente de microalbuminuria a macroalbuminuria.
5. **Hematuria glomerular**: Aunque puede haber microhematuria leve en ERD, la hematuria significativa o dismórfica sugiere otra glomerulopatía.
6. **Hipocomplementemia**: No presente en este caso, pero si lo estuviera, indicaría glomerulonefritis por inmunocomplejos.

**Prevalencia de ERND en pacientes diabéticos.:**

Los estudios de biopsia renal en pacientes diabéticos con indicación clínica muestran:

- **ERND aislada**: 25-35% de los casos
- **ERND superpuesta a ERD**: 15-25% de los casos
- **ERD pura**: 40-50% de los casos

Las glomerulopatías más frecuentemente encontradas son:

- Nefropatía membranosa
- Nefropatía por IgA
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis membranoproliferativa

**7. PAUSA 2. SIGUIENTE PASO DIAGNÓSTICO**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Es frecuente encontrar ERD en pacientes con DM2 sin retinopatía diabética?
2. ¿Qué valor tiene la velocidad de caída de la TFG para decidir una biopsia?
3. ¿Qué entidades histopatológicas son las más comunes en la ERND sobreimpuesta?
4. ¿Qué estudios serológicos deben solicitarse antes de la biopsia?

---

## 8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

**Indicaciones de biopsia renal en pacientes diabéticos:**

Según las guías KDIGO y las recomendaciones de expertos, la biopsia renal está indicada cuando:

1. **Ausencia de retinopatía diabética** en presencia de proteinuria significativa
2. **Duración de la diabetes <5 años** (en DM2) con enfermedad renal
3. **Deterioro rápido de la función renal** (>30% en <3 meses sin causa aparente)
4. **Síndrome nefrótico de inicio súbito**
5. **Hematuria glomerular significativa** (cilindros hemáticos, hematíes dismórficos)
6. **Hipocomplementemia**
7. **Signos de enfermedad sistémica** (vasculitis, lupus, etc.)
8. **Proteinuria masiva sin hipertensión** (atípico para ERD)

Este paciente cumple **múltiples criterios** para biopsia renal.

**Estudios serológicos previos a la biopsia:**

Antes de realizar la biopsia, se solicitan:

- **Anticuerpos anti-PLA2R**: Para descartar nefropatía membranosa primaria
- **ANA, anti-DNA**: Para descartar nefritis lúpica
- **ANCA (PR3 y MPO)**: Para descartar vasculitis
- **Complemento C3 y C4**: Ya realizados (normales)
- **Electroforesis de proteínas séricas y urinarias**: Para descartar gammapatía monoclonal
- **Serología VHB, VHC, VIH**: Para descartar causas secundarias

**Resultados de los estudios serológicos:**

- **Anticuerpos anti-PLA2R: Positivos (185 RU/mL)**
- ANA, anti-DNA: Negativos
- ANCA: Negativos
- Electroforesis: Sin componente monoclonal
- Serologías virales: Negativas

**Resultado de la biopsia renal:**

- **Microscopía óptica**: Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular con "spikes" subepiteliales. No hay lesiones de glomeruloesclerosis nodular (Kimmelstiel-Wilson) ni cambios típicos de nefropatía diabética.
- **Inmunofluorescencia**: Depósitos granulares de **IgG y C3** a lo largo de la membrana basal glomerular.
- **Microscopía electrónica**: Depósitos electrodensos subepiteliales compatibles con **Nefropatía Membranosa Estadio II**.

**Diagnóstico definitivo:**

**Nefropatía Membranosa Primaria (anti-PLA2R positiva)** en paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Este diagnóstico cambia radicalmente el enfoque terapéutico, ya que la nefropatía membranosa puede requerir inmunosupresión específica.

**9. PAUSA 3. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

Antes de continuar:

1. ¿Cómo cambia el tratamiento al confirmar una nefropatía membranosa en lugar de ERD?
2. ¿Deben mantenerse los iSGLT2 en este contexto?
3. ¿Cuál es el pronóstico de la nefropatía membranosa primaria?
4. ¿Qué seguimiento requiere este paciente?

---

**10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN**

**Implicaciones del diagnóstico de nefropatía membranosa:**

El diagnóstico de nefropatía membranosa primaria tiene implicaciones fundamentales:

1. **Tratamiento específico disponible**: A diferencia de la ERD, la nefropatía membranosa puede tratarse con inmunosupresión
2. **Pronóstico diferente**: Posibilidad de remisión completa con tratamiento adecuado
3. **Monitorización específica**: Los títulos de anti-PLA2R sirven como marcador de actividad
4. **Riesgo de trombosis**: Mayor que en ERD, requiere consideración de anticoagulación

**Plan terapéutico:**

**1. Tratamiento de soporte (inmediato):**

- **Bloqueo del SRA**: Iniciar/optimizar IECA o ARA-II para reducir proteinuria
- **Control de edemas**: Diuréticos de asa (furosemida) con precaución

- **Estatinas**: Mantener atorvastatina para la hiperlipidemia
- **Restricción de sodio**: <2 g/día
- **iSGLT2**: Mantener empagliflozina por su efecto nefroprotector adicional

**2. Evaluación del riesgo y decisión sobre inmunosupresión:**

Según las guías KDIGO 2021 para glomerulonefritis, la decisión de inmunosupresión en nefropatía membranosa se basa en el riesgo de progresión :

| Riesgo | Criterios | Manejo |
|---|---|---|
| Bajo | Proteinuria <3,5 g/día, función renal normal, anti-PLA2R bajos | Soporte 6 meses |
| Medio | Proteinuria 3,5-8 g/día persistente | Soporte 6 meses → inmunosupresión si no mejora |
| Alto | Proteinuria >8 g/día o deterioro de función renal | Inmunosupresión precoz |

Este paciente tiene **riesgo alto** (proteinuria >4 g/día con deterioro de función renal), por lo que está indicada la inmunosupresión.

**3. Opciones de inmunosupresión:**

- **Rituximab**: Primera línea según guías KDIGO 2021. Dosis: 1 g IV días 1 y 15, o 375 mg/m² semanal x 4
- **Esquema de Ponticelli**: Alternativa (corticoides + ciclofosfamida en ciclos alternos)
- **Inhibidores de calcineurina**: Opción en casos seleccionados

**4. Consideraciones especiales en paciente diabético:**

- **Corticoides**: Usar con precaución por el riesgo de descompensación glucémica
- **Rituximab**: Preferible por menor impacto metabólico
- **Monitorización glucémica**: Intensificar si se usan corticoides

**Tratamiento instaurado:**

- Se inicia **losartán 100 mg/día** (se suspende empagliflozina temporalmente por TFGe <45)
- Se añade **furosemida 40 mg/día** para control de edemas
- Se programa **rituximab 1 g IV** (días 1 y 15)
- Se mantiene atorvastatina 40 mg/día

- Se considera anticoagulación profiláctica por albúmina <2,5 g/dL

**Evolución:**

**A los 3 meses:**

- Proteinuria: 1800 mg/g (reducción del 57%)
- Creatinina: 1,5 mg/dL (TFGe 52 ml/min) — mejora
- Albúmina sérica: 3,1 g/dL
- Anti-PLA2R: 45 RU/mL (reducción significativa)
- Edemas: Resueltos
- HbA1c: 7,2% (leve aumento por estrés metabólico)

**A los 6 meses:**

- Proteinuria: 850 mg/g (remisión parcial)
- Creatinina: 1,3 mg/dL (TFGe 58 ml/min)
- Albúmina sérica: 3,6 g/dL
- Anti-PLA2R: 12 RU/mL (casi negativos)
- Se reinicia empagliflozina 10 mg/día

**A los 12 meses:**

- Proteinuria: 320 mg/g (remisión parcial sostenida)
- Creatinina: 1,2 mg/dL (TFGe 65 ml/min)
- Anti-PLA2R: Negativos (remisión inmunológica)
- El paciente continúa con losartán, empagliflozina y atorvastatina

---

**11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO**

**La importancia de no asumir que toda enfermedad renal en un diabético es ERD:**

Este caso ilustra un error clínico frecuente: asumir que toda proteinuria o deterioro de función renal en un paciente diabético es atribuible a la diabetes. Esta asunción puede tener consecuencias graves:

1. **Retraso en el diagnóstico** de enfermedades tratables
2. **Pérdida de oportunidad terapéutica** para lograr remisión
3. **Progresión innecesaria** a enfermedad renal terminal
4. **Exposición a tratamientos inadecuados** (o falta de tratamientos necesarios)

**Correlación retinopatía-nefropatía:**

La ausencia de retinopatía en este paciente fue la primera "bandera roja". En la ERD clásica:

- **>90%** de los pacientes con nefropatía diabética establecida tienen retinopatía

- La retinopatía suele **preceder** a la nefropatía o aparecer simultáneamente
- La ausencia de retinopatía en un diabético con proteinuria significativa tiene un **valor predictivo negativo >80%** para ERD

Sin embargo, es importante recordar que:

- Hasta un 20-30% de pacientes con DM2 y ERD confirmada por biopsia pueden no tener retinopatía detectable
- La ausencia de retinopatía no excluye completamente la ERD, pero debe aumentar la sospecha de ERND

**Nefropatía membranosa en pacientes diabéticos:**

La nefropatía membranosa es una de las glomerulopatías más frecuentemente encontradas en biopsias de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas. Características importantes:

- **Anticuerpos anti-PLA2R**: Positivos en 70-80% de las formas primarias; su presencia confirma el diagnóstico y permite monitorizar la respuesta
- **Riesgo de trombosis**: Aumentado, especialmente con albúmina <2,5 g/dL
- **Pronóstico**: Variable; remisión espontánea en 30%, pero riesgo de progresión si no se trata
- **Tratamiento**: Rituximab es actualmente la primera línea según KDIGO 2021

**Manejo de los iSGLT2 en glomerulopatías:**

Los iSGLT2 tienen efectos nefroprotectores que van más allá de la diabetes:

- Reducen la presión intraglomerular
- Disminuyen la proteinuria
- Tienen efectos antiinflamatorios y antifibróticos

En este caso, la empagliflozina se suspendió temporalmente cuando la TFGe cayó <45 ml/min, pero se reinició una vez estabilizada la función renal. Los iSGLT2 pueden ser beneficiosos como adyuvantes en glomerulopatías, aunque la evidencia específica es limitada.

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. La **ausencia de retinopatía** en un diabético con proteinuria significativa debe hacer sospechar una enfermedad renal no diabética.
2. La **ERD clásica** progresa gradualmente: microalbuminuria → macroalbuminuria → caída de TFGe (3-5 ml/min/año).
3. Un **deterioro rápido de la función renal** (>10 ml/min/año) es atípico para ERD y requiere investigación.

4. La **hematuria glomerular significativa** (cilindros hemáticos, hematíes dismórficos) es rara en ERD pura.
5. Entre el **25-50%** de los pacientes diabéticos con presentaciones atípicas tienen ERND.
6. Las **indicaciones de biopsia renal** en diabéticos incluyen: ausencia de retinopatía, duración <5 años, deterioro rápido, síndrome nefrótico súbito, hematuria.
7. Los **anticuerpos anti-PLA2R** son diagnósticos de nefropatía membranosa primaria y sirven para monitorizar la respuesta.
8. El **rituximab** es la primera línea de tratamiento para nefropatía membranosa de alto riesgo según KDIGO 2021.
9. La **correlación retinopatía-nefropatía** es >90% en ERD establecida.
10. Los **iSGLT2** pueden mantenerse como adyuvantes en glomerulopatías por su efecto nefroprotector.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Asumir que toda enfermedad renal en un diabético es ERD** sin considerar presentaciones atípicas.
- **No solicitar fondo de ojo** en pacientes diabéticos con proteinuria; la ausencia de retinopatía es una pista diagnóstica crucial.
- **Ignorar la hematuria** en el sedimento urinario; la hematuria glomerular significativa es atípica para ERD.
- **Retrasar la biopsia renal** por miedo a complicaciones cuando hay indicación clara.
- **No solicitar anticuerpos anti-PLA2R** antes de la biopsia en casos de síndrome nefrótico.
- **Suspender definitivamente los iSGLT2** cuando pueden ser beneficiosos como adyuvantes.
- **No considerar el riesgo de trombosis** en pacientes con síndrome nefrótico e hipoalbuminemia severa.
- **Usar corticoides a dosis altas** sin considerar el impacto metabólico en pacientes diabéticos.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es la **importancia de la biopsia renal** en presentaciones atípicas. Las guías actuales son claras en que la biopsia no debe retrasarse cuando hay indicación, ya que el diagnóstico correcto puede cambiar radicalmente el tratamiento y el pronóstico.

El segundo es el **papel de los biomarcadores serológicos**. Los anticuerpos anti-PLA2R han revolucionado el diagnóstico de la nefropatía membranosa, permitiendo en algunos casos confirmar el diagnóstico sin biopsia y monitorizar la respuesta al tratamiento.

El tercero es el **rituximab como primera línea** en nefropatía membranosa de alto riesgo. Las guías KDIGO 2021 establecieron el rituximab como tratamiento preferido sobre el esquema de Ponticelli, especialmente en pacientes con comorbilidades como la diabetes

El cuarto es el **uso de iSGLT2 más allá de la diabetes**. Aunque la evidencia específica en glomerulopatías primarias es limitada, los efectos nefroprotectores de estos fármacos los hacen atractivos como adyuvantes en diversas enfermedades renales.

Finalmente, el concepto de **"no toda proteinuria en un diabético es diabética"** se ha consolidado como un principio fundamental. El clínico debe mantener un alto índice de sospecha y no caer en la trampa de atribuir automáticamente la enfermedad renal a la diabetes.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Varón de 55 años con DM2 de 3 años de evolución presenta síndrome nefrótico de inicio súbito con proteinuria de 4200 mg/g, creatinina de 1,8 mg/dL (basal 0,9 mg/dL hace 6 meses) y fondo de ojo normal. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Enfermedad renal diabética clásica

B) Nefropatía por analgésicos

C) Nefropatía hipertensiva

D) Enfermedad renal no diabética (glomerulopatía primaria)

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La presentación es **altamente atípica para ERD**: corta duración de la diabetes (3 años), deterioro rápido de función renal, síndrome nefrótico de inicio súbito y ausencia de retinopatía. Estos hallazgos sugieren fuertemente una enfermedad renal no diabética, probablemente una glomerulopatía primaria.

---

**Pregunta 2**

¿Cuál de los siguientes hallazgos es MÁS sugestivo de enfermedad renal NO diabética en un paciente con diabetes?

A) Proteinuria progresiva de 15 años de evolución

B) Retinopatía diabética proliferativa

C) Ausencia de retinopatía con proteinuria en rango nefrótico

D) HbA1c de 9% mantenida durante años

**Respuesta correcta: C**

Comentario: La **ausencia de retinopatía** en un paciente diabético con proteinuria significativa es la "bandera roja" más importante para sospechar ERND. La correlación retinopatía-nefropatía es >90% en ERD establecida, por lo que su ausencia debe hacer sospechar otra causa.

---

**Pregunta 3**

¿Cuál es la indicación de biopsia renal en un paciente diabético con proteinuria?

A) Toda proteinuria >300 mg/g requiere biopsia

B) Presentación atípica: ausencia de retinopatía, deterioro rápido, hematuria glomerular

C) Solo si hay insuficiencia renal terminal

D) Nunca está indicada en diabéticos

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La biopsia renal está indicada en pacientes diabéticos con **presentaciones atípicas**: ausencia de retinopatía, duración de diabetes <5 años, deterioro rápido de función renal, síndrome nefrótico súbito, hematuria glomerular significativa o signos de enfermedad sistémica.

---

**Pregunta 4**

Un paciente diabético con síndrome nefrótico tiene anticuerpos anti-PLA2R positivos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

A) Enfermedad renal diabética

B) Nefropatía membranosa primaria

C) Nefropatía por IgA

D) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Los **anticuerpos anti-PLA2R** son altamente específicos (>99%) para la **nefropatía membranosa primaria**. Su presencia confirma el diagnóstico y permite monitorizar la respuesta al tratamiento. No están presentes en la ERD ni en otras glomerulopatías.

---

**Pregunta 5**

¿Qué porcentaje de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas tienen enfermedad renal no diabética en estudios de biopsia?

A) 25-50%

B) 10-15%

C) <5%

D) >80%

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Los estudios de biopsia renal en pacientes diabéticos con indicación clínica muestran que entre el **25% y el 50%** tienen ERND, ya sea aislada o superpuesta a ERD. Esto subraya la importancia de no asumir que toda enfermedad renal en un diabético es atribuible a la diabetes.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál es el tratamiento de primera línea para la nefropatía membranosa de alto riesgo según las guías KDIGO 2021?

A) Corticoides en monoterapia

B) Ciclofosfamida oral

C) Rituximab

D) Ciclosporina

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Las guías KDIGO 2021 establecen el **rituximab** como tratamiento de primera línea para la nefropatía membranosa de alto riesgo, por su eficacia y mejor perfil de seguridad comparado con el esquema de Ponticelli (corticoides + ciclofosfamida)

---

**Pregunta 7**

¿Cuál es la velocidad de caída de la TFGe típica en la enfermedad renal diabética clásica?

A) 1 ml/min/año

B) >20 ml/min/año

C) 10-15 ml/min/año

D) 3-5 ml/min/año

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La ERD clásica progresa típicamente a un ritmo de **3-5 ml/min/año**. Una caída más rápida (>10 ml/min/año) es atípica y debe hacer sospechar otra causa de enfermedad renal, como una glomerulopatía primaria, nefritis intersticial aguda o enfermedad

renovascular. En este caso, el paciente perdió >50 ml/min en 6 meses, lo cual es claramente incompatible con ERD.

---

**Pregunta 8**

¿Cuál de las siguientes glomerulopatías es MÁS frecuentemente encontrada en biopsias de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas?

A) Glomerulonefritis post-estreptocócica

B) Nefropatía membranosa

C) Enfermedad de cambios mínimos

D) Glomerulonefritis rápidamente progresiva

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La **nefropatía membranosa** es una de las glomerulopatías más frecuentemente encontradas en biopsias de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas, junto con la nefropatía por IgA y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Es importante recordar que la nefropatía membranosa es también la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en adultos mayores de 60 años.

---

**Pregunta 9**

Un paciente con nefropatía membranosa primaria y albúmina sérica de 2,0 g/dL. ¿Qué complicación debe considerarse especialmente?

A) Trombosis venosa (incluyendo trombosis de vena renal)

B) Hipoglucemia

C) Acidosis metabólica

D) Hiperpotasemia

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El síndrome nefrótico con **hipoalbuminemia severa (<2,5 g/dL)** se asocia con un riesgo significativamente aumentado de **trombosis venosa**, incluyendo trombosis de vena renal y tromboembolismo pulmonar. Esto se debe a la pérdida urinaria de antitrombina III y otros factores anticoagulantes, junto con el aumento de factores procoagulantes. En pacientes de alto riesgo debe considerarse la anticoagulación profiláctica.

---

**Pregunta 10**

En un paciente diabético con una glomerulopatía primaria confirmada, ¿qué papel pueden mantener los iSGLT2?

A) Deben suspenderse siempre porque solo son útiles en nefropatía diabética clásica

B) Pueden mantenerse como tratamiento adyuvante por su efecto nefroprotector, si no existe contraindicación

C) Sustituyen al tratamiento específico de la glomerulopatía

D) Solo pueden utilizarse si la proteinuria es inferior a 30 mg/g

**Respuesta correcta: B**

Comentario: El caso señala que los iSGLT2 pueden mantenerse como adyuvantes en diversas glomerulopatías por su efecto nefroprotector. No sustituyen al tratamiento etiológico específico, pero pueden aportar protección renal adicional cuando están indicados y son tolerados.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Qué elementos de este caso sugieren una presentación "atípica" de la nefropatía diabética?**

Este caso presenta múltiples características atípicas para ERD:

- **Corta duración de la diabetes (3 años)**: La ERD clásica en DM2 raramente aparece antes de 5-10 años de evolución. Se requiere exposición prolongada a la hiperglucemia para desarrollar las lesiones microvasculares características.
- **Deterioro rápido de la función renal**: La TFGe cayó de 98 a 42 ml/min en solo 6 meses (>50 ml/min). La ERD progresa típicamente a 3-5 ml/min/año.
- **Síndrome nefrótico de inicio súbito**: La ERD suele progresar gradualmente de normoalbuminuria a microalbuminuria y luego a macroalbuminuria. El debut con proteinuria en rango nefrótico es atípico.
- **Ausencia de retinopatía diabética**: La correlación retinopatía-nefropatía es >90% en ERD establecida. La ausencia de retinopatía es una "bandera roja" importante.
- **Microhematuria significativa**: Aunque puede haber microhematuria leve en ERD, la presencia de 20-30 hematíes/campo, algunos dismórficos, sugiere una glomerulopatía activa.

2. **¿Cuáles son las indicaciones de biopsia renal en un paciente diabético según las guías actuales?**

Las indicaciones incluyen:

- Ausencia de retinopatía diabética con proteinuria significativa

- Duración de la diabetes <5 años (en DM2) con enfermedad renal
- Deterioro rápido de la función renal (>30% en <3 meses)
- Síndrome nefrótico de inicio súbito
- Hematuria glomerular significativa (cilindros hemáticos, hematíes dismórficos)
- Hipocomplementemia
- Signos de enfermedad sistémica
- Proteinuria masiva sin hipertensión (atípico para ERD)

Este paciente cumple múltiples criterios, por lo que la biopsia está claramente indicada.

3. **¿Qué porcentaje de pacientes diabéticos con presentaciones atípicas suelen tener una enfermedad renal no diabética?**

Los estudios de biopsia renal muestran que entre el **25% y el 50%** de los pacientes diabéticos con presentaciones atípicas tienen ERND:

- ERND aislada: 25-35%
- ERND superpuesta a ERD: 15-25%
- ERD pura: 40-50%

Esto subraya la importancia de no asumir que toda enfermedad renal en un diabético es atribuible a la diabetes.

4. **¿Qué significado tiene la ausencia de retinopatía en este contexto?**

La ausencia de retinopatía tiene un alto **valor predictivo negativo** para ERD:

- En la ERD establecida, >90% de los pacientes tienen retinopatía concomitante
- La retinopatía suele preceder o aparecer simultáneamente con la nefropatía
- Su ausencia sugiere que la enfermedad renal tiene otra causa

Sin embargo, es importante recordar que hasta un 20-30% de pacientes con DM2 y ERD confirmada por biopsia pueden no tener retinopatía detectable, especialmente en estadios iniciales. Por tanto, la ausencia de retinopatía aumenta la sospecha de ERND pero no la confirma; la biopsia sigue siendo necesaria.

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Es frecuente encontrar ERD en pacientes con DM2 sin retinopatía diabética?**

Aunque la correlación retinopatía-nefropatía es muy alta en ERD establecida, hasta un **20-30%** de pacientes con DM2 y ERD confirmada por biopsia pueden no tener retinopatía detectable. Esto es más frecuente en:

- Estadios iniciales de ERD
- Pacientes con buen control glucémico previo

- DM2 de corta duración

Sin embargo, cuando hay proteinuria en rango nefrótico o deterioro significativo de función renal, la ausencia de retinopatía hace muy improbable que la causa sea exclusivamente diabética.

2. **¿Qué valor tiene la velocidad de caída de la TFG para decidir una biopsia?**

La velocidad de caída de la TFGe es un criterio importante:

- **ERD clásica**: 3-5 ml/min/año
- **Caída rápida (>10 ml/min/año)**: Atípica, requiere investigación
- **Caída muy rápida (>30% en <3 meses)**: Indicación clara de biopsia

En este paciente, la caída de >50 ml/min en 6 meses es claramente incompatible con ERD y constituye una indicación absoluta de biopsia.

3. **¿Qué entidades histopatológicas son las más comunes en la ERND sobreimpuesta?**

Las glomerulopatías más frecuentemente encontradas en biopsias de pacientes diabéticos son:

- **Nefropatía membranosa**: Especialmente en pacientes con síndrome nefrótico
- **Nefropatía por IgA**: Frecuente en pacientes con hematuria
- **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria**: Puede ser difícil de distinguir de la glomeruloesclerosis diabética
- **Glomerulonefritis membranoproliferativa**: Menos frecuente
- **Nefritis intersticial aguda**: Especialmente en pacientes con múltiples fármacos

4. **¿Qué estudios serológicos deben solicitarse antes de la biopsia?**

Los estudios serológicos previos a la biopsia incluyen:

- **Anticuerpos anti-PLA2R**: Para nefropatía membranosa primaria
- **ANA, anti-DNA, complemento**: Para nefritis lúpica
- **ANCA (PR3 y MPO)**: Para vasculitis
- **Electroforesis de proteínas séricas y urinarias**: Para gammapatía monoclonal
- **Serologías VHB, VHC, VIH**: Para causas secundarias
- **Crioglobulinas**: Si hay sospecha clínica

Estos estudios ayudan a orientar el diagnóstico y pueden modificar la interpretación de la biopsia.

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Cómo cambia el tratamiento al confirmar una nefropatía membranosa en lugar de ERD?**

El diagnóstico de nefropatía membranosa cambia radicalmente el enfoque:

**ERD:**

- Tratamiento: Nefroprotección (IECA/ARA-II, iSGLT2), control glucémico, control de factores de riesgo
- No hay tratamiento específico que revierta la enfermedad
- Objetivo: Frenar la progresión

**Nefropatía membranosa:**

- Tratamiento específico disponible: Inmunosupresión (rituximab, ciclofosfamida)
- Posibilidad de remisión completa
- Monitorización con anti-PLA2R
- Consideración de anticoagulación por riesgo de trombosis

2. **¿Deben mantenerse los iSGLT2 en este contexto?**

Los iSGLT2 tienen efectos nefroprotectores que pueden ser beneficiosos en glomerulopatías:

- Reducen la presión intraglomerular
- Disminuyen la proteinuria
- Tienen efectos antiinflamatorios y antifibróticos

En este caso, la empagliflozina se suspendió temporalmente siguiendo las restricciones de uso recogidas en la ficha técnica vigente en aquel momento. Sin embargo, a la luz de la evidencia actual y de las recomendaciones KDIGO 2024, una disminución de la TFGe por debajo de 45 ml/min/1,73 m² no constituye por sí misma una indicación para suspender un iSGLT2. Actualmente, tras los resultados de los estudios EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD, así como las guías KDIGO 2024, los iSGLT2 pueden iniciarse y mantenerse con TFGe mucho más bajas (habitualmente ≥20 ml/min/1,73 m²), y **una reducción aislada de la TFGe por debajo de 45 ml/min no constituye motivo para suspender el tratamiento**. Tras la estabilización de la función renal, el tratamiento se reinició. Aunque los iSGLT2 pueden actuar como tratamiento adyuvante en pacientes con glomerulopatías, la evidencia específica en glomerulopatías primarias sigue siendo más limitada que en la ERC diabética o no diabética incluida en los grandes ensayos clínicos.

**¿Cuál es el pronóstico de la nefropatía membranosa primaria?**

El pronóstico es variable:

- **Remisión espontánea**: ~30% de los casos (generalmente proteinuria <4 g/día)

- **Remisión con tratamiento**: 60-80% con inmunosupresión adecuada
- **Progresión a ERC terminal**: 20-30% sin tratamiento en casos de alto riesgo

Factores de mal pronóstico:

- Proteinuria >8 g/día persistente
- Deterioro de función renal al diagnóstico
- Sexo masculino
- Edad avanzada
- Títulos muy elevados de anti-PLA2R

4. **¿Qué seguimiento requiere este paciente?**

El seguimiento incluye:

- **Proteinuria y función renal**: Cada 1-3 meses inicialmente
- **Títulos de anti-PLA2R**: Cada 3-6 meses (marcador de actividad inmunológica)
- **Albúmina sérica**: Para evaluar riesgo de trombosis
- **Control glucémico**: HbA1c cada 3 meses
- **Efectos adversos del tratamiento**: Infecciones, reacciones infusionales
- **Cribado de neoplasias**: La nefropatía membranosa puede ser paraneoplásica (especialmente en >60 años)

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL


Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, Tripepi G, et al.; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):97-110.

Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(10):1718-1724.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276.

Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009;361(1):11-21.

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2019;381(1):36-46.

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 1989;320(1):8-13.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.

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.

# CASO 9. Diabético con pie diabético infectado, sepsis y fracaso renal agudo

---

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Manejar la fluidoterapia dinámica en pacientes sépticos con riesgo de insuficiencia cardíaca o nefropatía previa, utilizando medidas dinámicas de respuesta a volumen.
2. Evitar la nefrotoxicidad sinérgica de combinaciones antibióticas comunes (Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam), conociendo las alternativas más seguras.
3. Reconocer la urgencia del control del foco (desbridamiento quirúrgico precoz) como medida renoprotectora en infecciones de pie diabético.
4. Aplicar los criterios KDIGO para estadificación del fracaso renal agudo y comprender su valor pronóstico.
5. Prevenir la transición FRA → ERC mediante seguimiento estructurado post-alta.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

La sepsis es la causa más frecuente de fracaso renal agudo (FRA) en el paciente crítico, afectando hasta al **40% de los pacientes sépticos**. En el diabético, esta vulnerabilidad se amplifica por la nefropatía previa, la microangiopatía y la inmunosupresión relativa. El FRA asociado a sepsis (SA-AKI, por sus siglas en inglés) se define como la ocurrencia de FRA dentro de los **7 días del inicio de la sepsis**, según los criterios KDIGO y Sepsis-3.

El paciente diabético con infección de pie diabético representa un escenario de alta complejidad donde convergen múltiples factores de riesgo: la incidencia de FRA es **3 veces mayor** en diabéticos con infecciones de pie comparado con no diabéticos (48,5% vs 23,9%), y la recuperación completa es significativamente menos probable. Además, la diabetes es un factor de riesgo independiente para disfunción renal persistente tras el alta

El manejo de estos pacientes requiere equilibrar tres objetivos frecuentemente en conflicto: restaurar la perfusión tisular, evitar la sobrecarga hídrica y minimizar la nefrotoxicidad farmacológica. La evidencia reciente ha transformado nuestra comprensión de la fluidoterapia en sepsis y ha identificado combinaciones antibióticas de alto riesgo renal que deben evitarse.

En la sepsis asociada a infección de pie diabético, la medida más eficaz para salvar el riñón no es solo el antibiótico, sino el **desbridamiento quirúrgico precoz (dentro de 24-48 horas)** y una fluidoterapia ajustada.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 68 años con DM2 de 20 años de evolución (última HbA1c 8,9%) y nefropatía diabética conocida (Creatinina basal 1,4 mg/dL, TFGe 52 ml/min/1,73 m²). Acude por fiebre de 3 días de evolución, postración progresiva y una úlcera en el pie derecho con secreción fétida y áreas de necrosis.

**Tratamiento actual:**

- Metformina 850 mg cada 12 horas (suspendida hace 48h por malestar)
- Lisinopril 20 mg/día
- Amlodipino 5 mg/día
- Atorvastatina 40 mg/día
- Insulina glargina (Lantus) 24 UI/noche

**Exploración física:**

- Presión arterial: 88/54 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 112 lpm
- Temperatura: 38,9°C
- $SatO_2$: 93% (aire ambiente)
- Frecuencia respiratoria: 24 rpm
- Pie derecho: Úlcera plantar de 4 cm con celulitis que asciende hasta el tobillo, secreción purulenta fétida, áreas de necrosis y **crepitación a la palpación** (sugerente de gas)
- Pulsos pedios: Débiles bilateralmente

**Pruebas complementarias:**

- **Analítica de sangre:**
  - Creatinina: 3,2 mg/dL (TFGe 18 ml/min/1,73 m²) — Deterioro agudo sobre crónico
  - Urea: 98 mg/dL
  - Lactato: 4,2 mmol/L
  - Leucocitos: 19.000/µL (88% neutrófilos)
  - PCR: 285 mg/L
  - Procalcitonina: 12,5 ng/mL
  - Potasio: 5,4 mEq/L

- Bicarbonato: 18 mEq/L
- Glucosa: 312 mg/dL

- **Electrocardiograma:** Ritmo sinusal a 112 lpm, sin ondas T picudas ni ensanchamiento del QRS
- **Radiografía de pie:** Gas en tejidos blandos

**Diagnóstico inicial:**

- Shock séptico de origen cutáneo (pie diabético con infección severa/necrotizante)
- Fracaso Renal Agudo estadio 2 de KDIGO (aumento de creatinina 2,3 veces sobre el valor basal)

---

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cómo se clasifica el FRA de este paciente según los criterios KDIGO?
2. Ante la hipotensión, ¿es seguro administrar los 30 mL/kg de cristaloides que recomienda la Surviving Sepsis Campaign en este paciente diabético con ERC previa?
3. ¿Qué tipo de cristaloide es preferible en un paciente con riesgo de acidosis metabólica e hiperpotasemia: Salino 0,9% o Ringer Lactato?
4. ¿Qué características de la infección del pie indican necesidad de cirugía urgente?

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**Clasificación del FRA según KDIGO:**

El paciente presenta creatinina de 3,2 mg/dL sobre una basal de 1,4 mg/dL, lo que representa un aumento de **2,3 veces el valor basal**. Según los criterios KDIGO, esto corresponde a **FRA estadio 2** (aumento 2,0-2,9 veces el valor basal).

| Estadio KDIGO | Criterio de creatinina | Criterio de diuresis | Este paciente | Ref |
|---|---|---|---|---|
| Estadio 1 | ↑ ≥0,3 mg/dL en 48h o ↑ 1,5-1,9× basal | 0,5 mL/kg/h × 6-12h | No | |
| Estadio 2 | ↑ 2,0-2,9× basal | 0,5 mL/kg/h × ≥12h | Sí (2,3×) | |
| Estadio 3 | ↑ ≥3× basal o Cr ≥4 mg/dL o TRR | 0,3 mL/kg/h × ≥24h o anuria ≥12h | No | |

**Fluidoterapia en sepsis con ERC:**

La fluidoterapia en este paciente es un desafío. Según la revisión de NEJM 2024, la implementación prospectiva de "bundles" (conjunto de medidas) de reanimación con **30 mL/kg se asoció con mejor supervivencia incluso en pacientes con ERC o insuficiencia cardíaca**. Sin embargo, un análisis secundario del ensayo CLOVERS (2024) en pacientes con **ERC avanzada (TFGe <30 mL/min)** mostró que una estrategia restrictiva con inicio precoz de vasopresores se asoció con **menor mortalidad** (21,7% vs 39,4%; HR 0,5) y más días libres de ventilador.

La clave está en la administración en **bolos seriados (250-1000 mL)** con monitorización estrecha de la respuesta clínica mediante medidas dinámicas (elevación pasiva de piernas, variación de presión de pulso).

**Elección del cristaloide:**

Las guías Surviving Sepsis Campaign 2021 emiten una **recomendación débil a favor de soluciones balanceadas** (Ringer Lactato) sobre salino 0,9%. El salino 0,9% puede causar acidosis metabólica hiperclorémica y vasoconstricción renal. En este paciente con acidosis metabólica (bicarbonato 18 mEq/L) e hiperpotasemia leve (5,4 mEq/L), el Ringer Lactato es preferible, ya que el lactato se metaboliza a bicarbonato y la cantidad de potasio es mínima (4 mEq/L).

**Indicadores de cirugía urgente en pie diabético:**

Según las guías IWGDF/IDSA 2023, la consulta quirúrgica urgente está indicada en:

- Infección severa
- Gangrena extensa
- Infección necrotizante (crepitación, gas en tejidos)
- Absceso profundo (subfascial)
- Síndrome compartimental
- Isquemia severa de miembro inferior

Este paciente presenta **crepitación y gas en tejidos blandos**, lo que indica infección necrotizante y constituye una **emergencia quirúrgica**.

---

**7. PAUSA 2. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Antes de avanzar, determine:

1. El equipo de guardia pauta Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam. ¿Qué riesgo renal específico conlleva esta combinación?

2. ¿Cuál es el mecanismo propuesto para explicar la nefrotoxicidad aumentada de esta combinación?

3. ¿Qué alternativas antibióticas son más seguras para el riñón?

4. ¿Qué biomarcadores pueden ayudar a detectar precozmente el daño tubular en este contexto?

---

## 8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA

**Nefrotoxicidad de Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam:**

La combinación de **Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam** se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de FRA en pacientes sépticos. Un metaanálisis en red de 2025 con **76.638 pacientes** confirmó que esta combinación se asocia con mayor riesgo de FRA comparado con:

- Vancomicina + Cefepima: **OR 2,55** (IC 95%: 2,0-3,28)
- Vancomicina + Meropenem: **OR 2,26** (IC 95%: 1,71-3,02)
- También mayor riesgo de FRA estadio 2,3: **OR 2,22** vs cefepima

Un metaanálisis previo de 2018 mostró que la combinación Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam aumenta el riesgo de FRA con un **OR de 2,68** comparado con Vancomicina + Cefepima o carbapenémicos, con un **número necesario para dañar (NNH) de 11**.

**Mecanismo de nefrotoxicidad:**

El mecanismo propuesto involucra la **hidrofobicidad de la piperacilina** con coeficiente de partición positivo, es decir más lipofílico y mejor penetración en tejidos y membranas), que facilita su acumulación en las mitocondrias del túbulo proximal renal. Esto potencia el estrés oxidativo mitocondrial inducido por vancomicina. Los betalactámicos con coeficiente de partición negativo (cefepima, meropenem, ceftolozane) no muestran este efecto sinérgico.

El ensayo CAMERA2 demostró en un contexto aleatorizado que añadir un betalactámico hidrofóbico (flucloxacilina) a vancomicina aumenta el riesgo de FRA 7 veces comparado con cefazolina.

**Alternativas antibióticas más seguras:**

En pacientes con SA-AKI, se recomienda **evitar la combinación Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam** si hay alternativas:

- **Vancomicina + Meropenem**: Cobertura similar, menor nefrotoxicidad
- **Vancomicina + Cefepima**: Alternativa válida si no hay sospecha de anaerobios
- **Linezolid + Meropenem**: Evita vancomicina completamente

**Biomarcadores de daño tubular:**

Los biomarcadores validados para detección precoz de SA-AKI incluyen:

- **[TIMP-2]×[IGFBP7]**: Biomarcadores de arresto del ciclo celular. AUC 0,89-0,93 para predicción de FRA severo en sepsis. Un valor >0,3 U tras la reanimación predice progresión a FRA severo.
- **NGAL** (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos): Buen valor diagnóstico y predictivo.
- **Cistatina C**: Mejor marcador de función renal que creatinina, no afectado por masa muscular.
- **Angiopoyetina-2 (Ang-2)**: Marcador de disfunción microcirculatoria, factor de riesgo independiente para SA-AKI (OR 1,19).

---

## 9. PAUSA 3. MANEJO QUIRÚRGICO Y EVOLUCIÓN

Antes de continuar:

1. ¿Cuál es el momento óptimo para el desbridamiento quirúrgico según las guías actuales?
2. ¿Qué factores predicen la progresión de FRA a ERC tras la sepsis?
3. ¿Qué seguimiento requiere este paciente tras el alta?
4. ¿Cuál es el pronóstico renal a largo plazo en supervivientes de FRA séptico?

---

## 10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN

**Control del foco quirúrgico:**

Las guías IWGDF/IDSA 2023 establecen:

- **Recomendación 18**: Consulta quirúrgica urgente en infección severa, gangrena extensa, infección necrotizante, absceso profundo o isquemia severa (Best Practice Statement)
- **Recomendación 19**: Considerar **cirugía precoz (dentro de 24-48 horas)** combinada con antibióticos para infecciones moderadas y severas (Condicional; Evidencia baja)

Estudios retrospectivos comparando cirugía precoz (≤72h) vs tardía (3-6 días) reportaron **menores tasas de amputación mayor y mayores tasas de cicatrización**.

**Plan terapéutico instaurado:**

1. **Reanimación hemodinámica:**
   - Ringer Lactato en bolos de 500 mL con evaluación de respuesta
   - Inicio precoz de noradrenalina (0,1 µg/kg/min) dado el riesgo de sobrecarga
   - Monitorización con elevación pasiva de piernas
2. **Cambio de antibioterapia:**

- Se suspende Piperacilina-Tazobactam
- Se inicia **Meropenem 1g IV cada 8h** (ajustado a función renal) + **Vancomicina** (dosificación guiada por AUC)

3. **Control del foco:**
   - Interconsulta urgente a Cirugía Vascular
   - **Desbridamiento quirúrgico a las 6 horas del ingreso**: Resección amplia de tejido necrótico, drenaje de colecciones, amputación transmetatarsiana.
4. **Soporte renal:**
   - Suspensión de lisinopril (IECA)
   - Monitorización estrecha de creatinina y potasio
   - Evitar nefrotóxicos adicionales

**Evolución:**

**A las 48 horas:**

- PA: 105/68 mmHg (sin vasopresores)
- Creatinina: 2,8 mg/dL (mejoría)
- Lactato: 1,8 mmol/L
- Cultivo de tejido: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible + *Escherichia coli* BLEE
- Se desescala a Meropenem en monoterapia

**Al alta (día 12):**

- Creatinina: 1,8 mg/dL (TFGe 38 ml/min) — **No recupera basal de 1,4 mg/dL**
- Herida quirúrgica en buena evolución
- Glucemia controlada con insulina

**Transición FRA → ERC:**

El paciente no recupera su creatinina basal, lo que representa un **FRA no resuelto** con alto riesgo de progresión a ERC. La evidencia es contundente:.

- Hasta el **40% de pacientes con sepsis desarrollan FRA**, y la sepsis es la causa principal de FRA en pacientes críticos.
- Un estudio de seguimiento a 1 año mostró que **19% de supervivientes de FRA séptico desarrollaron ERC**, incluso cuando el FRA no fue severo.
- La **no recuperación del FRA durante la hospitalización** predice independientemente la progresión a ERC (21% vs 30% vs 79% según patrón de recuperación).
- Los factores de riesgo para progresión incluyen: edad ≥60 años, diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica.

**Plan de seguimiento post-alta:**

- Control de creatinina y albuminuria a las 4 semanas, 3 meses y 6 meses
- Reinicio cauteloso de IECA con monitorización de potasio y creatinina
- Optimización del control glucémico (objetivo HbA1c <7,5%)
- Derivación a Nefrología si deterioro progresivo
- Seguimiento en Unidad de Pie Diabético

---

## 11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO

**La importancia del control del foco en SA-AKI:**

Este caso ilustra que en la sepsis asociada a infección de pie diabético, el desbridamiento quirúrgico precoz es tan importante como la antibioterapia para la protección renal. La persistencia de la infección perpetúa la cascada inflamatoria que daña el riñón.

**Nefrotoxicidad de combinaciones antibióticas:**

La combinación Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam sigue siendo una de las más utilizadas empíricamente, pero la evidencia acumulada demuestra un riesgo significativamente mayor de FRA. El mecanismo involucra la acumulación de piperacilina en mitocondrias del túbulo proximal, potenciando la toxicidad de vancomicina.

**Fluidoterapia en pacientes con ERC:**

El análisis secundario del CLOVERS ha cambiado nuestra perspectiva sobre la fluidoterapia en pacientes con ERC avanzada. Una estrategia restrictiva con inicio precoz de vasopresores puede ser preferible, con reducción significativa de mortalidad (HR 0,5).

**Transición FRA → ERC:**

Incluso cuando el FRA no es severo, existe riesgo significativo de progresión a ERC. El seguimiento estructurado post-alta es fundamental para detectar y prevenir esta progresión.

---

## 12. PUNTOS CLAVE MIR

1. La sepsis es la causa más frecuente de FRA en el paciente crítico, afectando hasta al 40% de los pacientes sépticos.
2. El FRA estadio 2 de KDIGO se define como un aumento de creatinina **2,0-2,9 veces el valor basal**.
3. La combinación **Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam** aumenta el riesgo de FRA con OR 2,55 comparado con Vancomicina + Cefepima.
4. El mecanismo de nefrotoxicidad involucra la **hidrofobicidad de la piperacilina** y su acumulación en mitocondrias del túbulo proximal.

5. Las guías IWGDF/IDSA 2023 recomiendan **cirugía precoz (dentro de 24-48 horas)** para infecciones moderadas y severas de pie diabético.

6. Los **cristaloides balanceados** (Ringer Lactato) son preferibles al salino 0,9% en sepsis.

7. En pacientes con **ERC avanzada (TFGe <30)**, una estrategia restrictiva de fluidos con inicio precoz de vasopresores puede ser preferible.

8. El **19% de supervivientes de FRA séptico desarrollan ERC** en el seguimiento a 1 año.

9. Los biomarcadores **[TIMP-2]×[IGFBP7]** predicen progresión a FRA severo con AUC 0,89-0,93.

10. La **no recuperación del FRA durante la hospitalización** predice independientemente la progresión a ERC.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- **Retrasar el desbridamiento quirúrgico** priorizando solo la estabilización médica; la infección activa es la que mantiene el daño renal.
- **Mantener Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam** por inercia terapéutica cuando existen alternativas más seguras (Vancomicina + Meropenem o Cefepima).
- **Realizar fluidoterapia masiva** sin monitorizar la respuesta dinámica, provocando edema y empeoramiento del filtrado glomerular.
- **No considerar la ERC previa** al elegir la estrategia de fluidoterapia; en ERC avanzada, una estrategia restrictiva puede ser preferible.
- **No realizar seguimiento post-alta** de la función renal, perdiendo la oportunidad de prevenir la progresión a ERC.
- **Asumir que el FRA séptico es completamente reversible**; hasta el 19% progresa a ERC incluso con FRA no severo.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es la **nefrotoxicidad de Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam**. La evidencia acumulada de múltiples metaanálisis ha establecido que esta combinación aumenta significativamente el riesgo de FRA comparada con alternativas como Vancomicina + Cefepima o Meropenem. El mecanismo involucra la hidrofobicidad de la piperacilina y su acumulación mitocondrial.

El segundo es la **fluidoterapia individualizada en ERC**. El análisis secundario del CLOVERS ha demostrado que, en pacientes con ERC avanzada, una estrategia restrictiva con inicio precoz de vasopresores puede reducir la mortalidad a la mitad.

El tercero es la **importancia del control del foco**. Las guías IWGDF/IDSA 2023 han establecido claramente que la cirugía precoz (dentro de 24-48 horas) es fundamental para el control de infecciones moderadas y severas de pie diabético.

El cuarto es el **riesgo de transición FRA → ERC**. La evidencia ha demostrado que incluso el FRA no severo puede progresar a ERC, especialmente en pacientes diabéticos con factores de riesgo adicionales. El seguimiento estructurado post-alta es fundamental.

Finalmente, los **biomarcadores de daño tubular** como [TIMP-2]×[IGFBP7] están ganando aceptación para la detección precoz y estratificación de riesgo en SA-AKI, permitiendo intervenciones más tempranas.

---

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

¿Cuál de las siguientes combinaciones antibióticas se asocia con un mayor riesgo de fracaso renal agudo en el paciente séptico?

A) Vancomicina + Meropenem

B) Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam

C) Linezolid + Cefepima

D) Daptomicina + Aztreonam

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Un metaanálisis en red de 2025 con 76.638 pacientes confirmó que Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam se asocia con mayor riesgo de FRA comparado con Vancomicina + Cefepima (OR 2,55) y Vancomicina + Meropenem (OR 2,26).

---

**Pregunta 2**

Un paciente con sepsis y creatinina basal de 1,0 mg/dL presenta creatinina de 2,3 mg/dL a las 24 horas del ingreso. ¿Qué estadio de FRA según KDIGO presenta?

A) Estadio 2

B) Estadio 1

C) Estadio 3

D) No cumple criterios de FRA

**Respuesta correcta: A**

Comentario: El aumento de creatinina es de 2,3 veces el valor basal (2,3/1,0 = 2,3×). Según KDIGO, el estadio 2 se define como un aumento de 2,0-2,9 veces el valor basal.

---

**Pregunta 3**

¿Cuál es el mecanismo propuesto para la nefrotoxicidad aumentada de la combinación Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam?

A) Inhibición competitiva de la secreción tubular de creatinina

B) Acumulación de piperacilina en mitocondrias del túbulo proximal por su hidrofobicidad

C) Cristalización intratubular de vancomicina

D) Vasoconstricción de la arteriola aferente

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La piperacilina tiene un coeficiente de partición positivo (hidrofóbica), lo que facilita su acumulación en las mitocondrias del túbulo proximal renal, potenciando el estrés oxidativo inducido por vancomicina.

---

**Pregunta 4**

Según las guías IWGDF/IDSA 2023, ¿cuál es el momento óptimo para el desbridamiento quirúrgico en infecciones moderadas y severas de pie diabético?

A) Dentro de las primeras 24-48 horas

B) Dentro de las primeras 6 horas

C) Después de 72 horas de antibioterapia

D) Solo si fracasa el tratamiento médico

**Respuesta correcta: A**

Comentario: Las guías IWGDF/IDSA 2023 recomiendan considerar cirugía precoz (dentro de 24-48 horas) combinada con antibióticos para infecciones moderadas y severas de pie diabético.

---

**Pregunta 5**

¿Qué porcentaje de supervivientes de FRA séptico desarrollan ERC en el seguimiento a 1 año?

A) <5%

B) 10-15%

C) Aproximadamente 19%

D) >40%

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Un estudio de seguimiento a 1 año mostró que el 19% de supervivientes de FRA séptico desarrollaron ERC, incluso cuando el FRA no fue severo.

---

**Pregunta 6**

En un paciente con ERC avanzada (TFGe <30 mL/min) y sepsis, ¿qué estrategia de fluidoterapia ha demostrado menor mortalidad según el análisis del CLOVERS?

A) Fluidoterapia liberal con 30 mL/kg en la primera hora

B) Salino hipertónico al 3%

C) Coloides en lugar de cristaloides

D) Estrategia restrictiva con inicio precoz de vasopresores

**Respuesta correcta: D**

Comentario: El análisis secundario del CLOVERS en pacientes con ERC avanzada mostró que una estrategia restrictiva con inicio precoz de vasopresores se asoció con menor mortalidad (21,7% vs 39,4%; HR 0,5).

---

**Pregunta 7**

¿Cuál de los siguientes biomarcadores tiene mayor valor predictivo para FRA severo en sepsis?

A) Creatinina sérica

B) BUN

C) [TIMP-2]×[IGFBP7]

D) Ácido úrico

**Respuesta correcta: C**

Comentario: Los biomarcadores de arresto del ciclo celular [TIMP-2]×[IGFBP7] tienen un AUC de 0,89-0,93 para predicción de FRA severo en sepsis, superior a los marcadores tradicionales.

---

**Pregunta 8**

¿Qué tipo de cristaloide es preferible en la reanimación del paciente séptico con riesgo de FRA?

A) Suero salino fisiológico 0,9%

B) Soluciones balanceadas (Ringer lactato, Plasmalyte)

C) Suero glucosado al 5%

D) Albúmina al 4%

**Respuesta correcta: B**

Comentario: Las **soluciones balanceadas** (Ringer lactato, Plasmalyte) son preferibles al suero salino fisiológico 0,9% en la reanimación del paciente séptico. El ensayo SMART demostró que las soluciones balanceadas se asocian con menor incidencia de eventos renales adversos mayores (muerte, necesidad de TRR o disfunción renal persistente) comparado con el salino fisiológico. El salino 0,9% puede causar acidosis metabólica hiperclorémica y vasoconstricción renal por el exceso de cloro.

---

**Pregunta 9**

Un paciente diabético con ERC estadio G4 (TFGe 22 mL/min) desarrolla sepsis por pie diabético infectado. ¿Cuál es la actitud correcta respecto a la metformina?

A) Mantener la dosis habitual para evitar hiperglucemia

B) Cambiar a metformina de liberación prolongada

C) Reducir la dosis al 50%

D) Suspender inmediatamente por riesgo de acidosis láctica

**Respuesta correcta: D**

Comentario: La **metformina debe suspenderse inmediatamente** en pacientes con sepsis y ERC avanzada por el alto riesgo de **acidosis láctica asociada a metformina (MALA)**. La combinación de hipoperfusión tisular (sepsis), deterioro de la función renal (que reduce el aclaramiento del fármaco) y acidosis metabólica crea las condiciones ideales para la acumulación tóxica de metformina. La metformina está contraindicada con TFGe <30 mL/min y debe suspenderse ante cualquier situación de inestabilidad hemodinámica o riesgo de hipoperfusión.

**Pregunta 10**

¿Qué hallazgo durante la hospitalización por fracaso renal agudo séptico predice de forma independiente una mayor progresión posterior a ERC?

A) Recuperación completa de la función renal antes del alta

B) No recuperación del fracaso renal agudo durante la hospitalización

C) Uso de cristaloides balanceados

D) Descenso precoz de la proteína C reactiva

**Respuesta correcta: B**

Comentario: La no recuperación del FRA durante la hospitalización se asocia de forma independiente con mayor riesgo de transición a ERC. Por ello, los supervivientes de FRA séptico requieren seguimiento renal estructurado tras el alta.

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

1. **¿Por qué los pacientes diabéticos con ERC tienen mayor susceptibilidad a la sepsis?**

Los pacientes diabéticos con ERC presentan una **vulnerabilidad aumentada a las infecciones** por múltiples mecanismos:

**Factores relacionados con la diabetes:**

- Disfunción de neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis y capacidad bactericida reducidas)
- Alteración de la inmunidad celular (linfocitos T)
- Neuropatía autonómica que afecta la respuesta inflamatoria
- Microangiopatía que compromete la perfusión tisular
- Hiperglucemia que favorece el crecimiento bacteriano

**Factores relacionados con la ERC:**

- Uremia que causa inmunosupresión (disfunción de células T y B)
- Inflamación crónica de bajo grado
- Desnutrición proteico-calórica
- Sobrecarga de hierro (en pacientes en diálisis)
- Accesos vasculares y catéteres (en pacientes en TRR)

**Factores combinados:**

- Edema tisular que favorece la colonización bacteriana
- Alteración de las barreras cutáneas y mucosas
- Uso frecuente de antibióticos que selecciona resistencias

2. **¿Cuáles son los focos infecciosos más frecuentes en esta población?**

Los focos más frecuentes incluyen:

- **Infecciones del pie diabético**: La más característica; combina neuropatía, isquemia e inmunosupresión
- **Infecciones urinarias**: Favorecidas por la vejiga neurógena y la instrumentación
- **Neumonía**: Mayor riesgo de aspiración por gastroparesia
- **Infecciones de piel y tejidos blandos**: Celulitis, abscesos
- **Infecciones relacionadas con catéter**: En pacientes en hemodiálisis
- **Peritonitis**: En pacientes en diálisis peritoneal
- **Osteomielitis**: Frecuentemente asociada a pie diabético

3. **¿Qué características clínicas pueden enmascarar la gravedad de la sepsis en pacientes con ERC?**

La presentación de la sepsis puede ser **atípica** en pacientes con ERC:

- **Ausencia de fiebre**: La uremia puede suprimir la respuesta febril
- **Leucocitosis basal**: Dificulta la interpretación del hemograma
- **Creatinina basal elevada**: Dificulta detectar el deterioro agudo
- **Hipotensión crónica**: En pacientes en diálisis, puede enmascarar el shock
- **Síntomas inespecíficos**: Astenia, confusión, anorexia pueden atribuirse a la uremia
- **Acidosis metabólica basal**: Puede enmascarar la acidosis láctica

4. **¿Cómo afecta la ERC preexistente al pronóstico de la sepsis?**

La ERC preexistente **empeora significativamente el pronóstico**:

- Mayor mortalidad hospitalaria (hasta 2,3 veces mayor)
- Mayor riesgo de necesitar TRR
- Mayor estancia en UCI y hospitalaria
- Mayor riesgo de no recuperar la función renal basal
- Mayor riesgo de progresión a ERC terminal tras el episodio
- Mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante y después de la sepsis

---

**Respuestas a la Pausa 2**

1. **¿Cómo debe ajustarse la antibioterapia empírica en un paciente con ERC avanzada?**

El ajuste de antibióticos en ERC requiere considerar:

**Principios generales:**

- Mantener dosis de carga completa (la distribución inicial no cambia)

- Ajustar dosis de mantenimiento según TFGe
- Considerar la eliminación por diálisis si el paciente está en TRR
- Monitorizar niveles cuando sea posible (vancomicina, aminoglucósidos)

**Ajustes específicos:**

- **Vancomicina**: Dosis de carga 25-30 mg/kg, luego ajustar según niveles (objetivo valle 15-20 µg/mL en infecciones graves)
- **Piperacilina-tazobactam**: Reducir frecuencia (cada 8h en lugar de cada 6h si TFGe <40)
- **Meropenem**: Reducir dosis (1g cada 12h si TFGe 25-50; 500mg cada 12h si TFGe 10-25)
- **Aminoglucósidos**: Evitar si es posible; si son necesarios, dosis única diaria con monitorización estrecha
- **Fluoroquinolonas**: Reducir dosis o frecuencia

2. **¿Qué estrategia de fluidoterapia es más segura en pacientes con ERC y sepsis?**

La fluidoterapia en pacientes con ERC y sepsis requiere un **equilibrio cuidadoso**:

**Estrategia recomendada:**

- **Inicio precoz de vasopresores** en lugar de grandes volúmenes de cristaloides
- **Estrategia restrictiva** de fluidos (evitar los 30 mL/kg tradicionales)
- **Soluciones balanceadas** preferibles al salino fisiológico
- **Monitorización hemodinámica** estrecha (ecocardiografía, variación de presión de pulso)
- **Evaluación frecuente** de la respuesta a fluidos

El análisis del CLOVERS en pacientes con ERC avanzada mostró que la estrategia restrictiva con vasopresores precoces se asoció con menor mortalidad (21,7% vs 39,4%).

3. **¿Cuándo debe iniciarse la terapia de reemplazo renal en el FRA séptico?**

El momento óptimo de inicio de TRR sigue siendo controvertido:

**Indicaciones absolutas (inicio inmediato):**

- Hiperpotasemia refractaria (>6,5 mEq/L con cambios ECG)
- Acidosis metabólica severa (pH <7,1) refractaria
- Sobrecarga de volumen con edema pulmonar refractario
- Uremia sintomática (encefalopatía, pericarditis)
- Intoxicaciones dializables

**Estrategia actual:**

- Los ensayos AKIKI y STARRT-AKI no mostraron beneficio del inicio precoz vs. tardío
- Se recomienda **inicio basado en indicaciones clínicas** más que en valores de creatinina
- Evitar el inicio "profiláctico" sin indicación clara
- Considerar la trayectoria de la función renal y la respuesta al tratamiento

4. **¿Qué biomarcadores pueden ayudar a predecir el desarrollo de FRA en sepsis?**

Los biomarcadores emergentes incluyen:

**Biomarcadores de daño tubular:**

- **NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos)**: Elevación precoz (2-4h)
- **KIM-1 (molécula de daño renal 1)**: Específico de daño tubular proximal
- **L-FABP (proteína de unión a ácidos grasos hepáticos)**: Marcador de isquemia

**Biomarcadores de arresto del ciclo celular:**

- **[TIMP-2]×[IGFBP7]**: AUC 0,89-0,93 para predicción de FRA severo
- Aprobado por FDA (NephroCheck®)
- Útil para estratificación de riesgo

**Limitaciones:**

- Disponibilidad limitada
- Coste elevado
- Interpretación en ERC preexistente puede ser difícil

---

**Respuestas a la Pausa 3**

1. **¿Cuál es el momento óptimo para el desbridamiento quirúrgico en infecciones de pie diabético?**

Las guías IWGDF/IDSA 2023 recomiendan:

**Infecciones moderadas y severas:**

- Considerar **cirugía precoz (dentro de 24-48 horas)** combinada con antibióticos
- No esperar a que "fracasen" los antibióticos
- La cirugía incluye desbridamiento, drenaje de abscesos y resección de tejido necrótico

**Infecciones con compromiso vital o de extremidad:**

- **Cirugía urgente** (dentro de 6-12 horas)
- Incluye fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, abscesos profundos con sepsis

**Principios del desbridamiento:**

- Eliminar todo el tejido necrótico e infectado

- Obtener muestras para cultivo (tejido profundo, no superficial)
- Evaluar la viabilidad vascular antes de amputaciones mayores
- Considerar técnicas de presión negativa para heridas complejas

2. **¿Cómo se diferencia la osteomielitis de la infección de tejidos blandos en el pie diabético?**

**Criterios diagnósticos de osteomielitis:**

- **Probe-to-bone test positivo**: Especificidad 85-90%
- **Exposición ósea visible**: Diagnóstico definitivo
- **Úlcera >2 cm² que no cicatriza**: Alta sospecha
- **VSG >70 mm/h**: Sugiere osteomielitis
- **Radiografía**: Cambios tardíos (2-4 semanas); destrucción cortical, reacción perióstica
- **RM**: Prueba de imagen de elección; edema de médula ósea, realce con contraste
- **Biopsia ósea**: Gold standard; permite cultivo y confirmación histológica

**Diferencias clínicas:**

- La osteomielitis suele ser más indolente
- Puede haber úlcera crónica que no cicatriza
- Los marcadores inflamatorios pueden estar menos elevados que en celulitis aguda

3. **¿Qué factores predicen la necesidad de amputación?**

**Factores de riesgo para amputación:**

- **Isquemia crítica**: Índice tobillo-brazo <0,4, presión digital <30 mmHg
- **Infección profunda**: Osteomielitis, abscesos, fascitis
- **Gangrena extensa**: Especialmente si es húmeda
- **Sepsis no controlada**: A pesar de antibióticos y desbridamiento
- **Fracaso de revascularización**: Imposibilidad técnica o fracaso del procedimiento
- **Comorbilidades severas**: ERC terminal, cardiopatía avanzada
- **Úlceras recurrentes**: En la misma localización

**Factores protectores:**

- Revascularización exitosa
- Desbridamiento precoz y adecuado
- Buen control glucémico
- Ausencia de neuropatía severa
- Apoyo social y adherencia al tratamiento

4. **¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven a un episodio de FRA séptico?**

El pronóstico a largo plazo es **preocupante**:

**Función renal:**

- 19% desarrollan ERC en el primer año
- Mayor riesgo de progresión a ERC terminal
- Muchos no recuperan la función renal basal

**Mortalidad:**

- Mortalidad a 1 año: 20-40%
- Mortalidad a 5 años: 40-60%
- Mayor riesgo cardiovascular

**Calidad de vida:**

- Deterioro funcional persistente
- Mayor dependencia
- Síndrome post-UCI

**Seguimiento recomendado:**

- Control nefrológico a los 3 meses del alta
- Monitorización de función renal y proteinuria
- Optimización de factores de riesgo cardiovascular
- Evitar nefrotóxicos

---

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013;17(1):204.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.

Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nat Rev Nephrol. 2023;19(6):401-417.

Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2024;391(22):2133-2146.

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e1143.

Jorda A, Douglas IS, Staudinger T, Heinz G, Bergmann F, Oberbauer R, et al. Fluid management for sepsis-induced hypotension in patients with advanced chronic kidney disease: a secondary analysis of the CLOVERS trial. Crit Care. 2024;28(1):231.

Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2018;378(9):829-839.

Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). Clin Infect Dis. 2023:ciad527.

Pan K, Li R, Li Y, Ding X, Li X, Lv Q. Vancomycin combined with piperacillin/tazobactam increases the risk of acute kidney injury compared with vancomycin plus other anti-pseudomonal beta-lactams: a systematic review and network meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2025;80(1):47-58.

Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2018;46(1):12-20.

Alosaimy S, Rybak MJ, Sakoulas G. Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β-lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β-lactam chemistry. Lancet Infect Dis. 2024;24(3):e179-e188.

Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β-Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;323(6):527-537.

Fiorentino M, Xu Z, Smith A, Singbartl K, Palevsky PM, Chawla LS, et al. Serial Measurement of Cell-Cycle Arrest Biomarkers [TIMP-2]·[IGFBP7] and Risk for Progression to Death, Dialysis, or Severe Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(9):1262-1270.

# CASO 10. El triángulo cardio-renal-metabólico: manejo integrado del paciente con diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

## 1. QUÉ VAS A APRENDER EN ESTE CAPÍTULO

Al finalizar este caso deberías ser capaz de:

1. Reconocer el síndrome cardio-renal-metabólico como una entidad clínica integrada que requiere un abordaje terapéutico simultáneo.
2. Identificar los cuatro pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) y su aplicabilidad en pacientes con ERC.
3. Comprender el papel de los iSGLT2 como fármacos con beneficio triple: cardioprotector, nefroprotector y metabólico.
4. Aplicar las indicaciones de sacubitrilo/valsartán (ARNI) y finerenona en el paciente con diabetes, IC y ERC.
5. Manejar la hiperpotasemia como barrera terapéutica y conocer las estrategias para optimizar el tratamiento sin sacrificar la nefro-cardioprotección.

---

## 2. INTRODUCCIÓN BREVE

El síndrome cardio-renal-metabólico representa uno de los mayores desafíos de la medicina contemporánea. La coexistencia de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica no es una coincidencia, sino la manifestación de una fisiopatología compartida que incluye inflamación crónica, estrés oxidativo, activación neurohormonal y disfunción endotelial.

Históricamente, el manejo de estos pacientes era fragmentado: el cardiólogo trataba la IC, el nefrólogo la ERC y el endocrinólogo la diabetes, a menudo con objetivos contradictorios. Sin embargo, la evidencia acumulada en la última década ha demostrado que el tratamiento debe ser integrado, utilizando fármacos que actúen simultáneamente sobre los tres sistemas.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han revolucionado este paradigma al demostrar beneficios cardiovasculares, renales y metabólicos independientes del control glucémico. Junto con los inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI) y los antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide (nsMRA) como la finerenona, conforman el arsenal terapéutico moderno para este fenotipo de paciente.

Las guías de 2024-2025 de la AHA/ACC, ESC, KDIGO y ADA convergen en un mensaje claro: la implementación precoz y simultánea de los cuatro pilares del tratamiento de la ICFEr (ARNI o IECA/ARA-II, betabloqueante, antagonista mineralocorticoide e iSGLT2) mejora el pronóstico vital y reduce las hospitalizaciones, incluso en presencia de ERC avanzada.

En un paciente con diabetes tipo 2, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y ERC, el tratamiento óptimo incluye los cuatro pilares (ARNI + betabloqueante + antagonista mineralocorticoide + iSGLT2), y los iSGLT2 pueden iniciarse con TFGe ≥20 ml/min y continuarse hasta el inicio de diálisis.

---

## 3. CASO CLÍNICO

## 4. FASE 1. PRESENTACIÓN INICIAL

Varón de 70 años con los siguientes antecedentes:

*Antecedentes personales:*

- Diabetes mellitus tipo 2: 18 años de evolución
- Hipertensión arterial: 20 años de evolución
- Enfermedad renal crónica: Estadio G3b (TFGe 35 ml/min/1,73 m²), macroalbuminuria (420 mg/g)
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, diagnosticada hace 12 meses, FEVI 30%
- Cardiopatía isquémica: Infarto de miocardio hace 8 años, revascularización percutánea
- Dislipidemia: En tratamiento con estatinas
- Exfumador: Desde hace 10 años (40 paquetes-año)

*Tratamiento actual:*

- Enalapril 10 mg cada 12 horas
- Bisoprolol 5 mg/día
- Furosemida 40 mg/día
- Metformina 500 mg cada 12 horas
- Atorvastatina 40 mg/día
- AAS 100 mg/día

*Motivo de consulta:*

Acude a consulta de Nefrología por empeoramiento de su disnea en las últimas 3 semanas. Refiere disnea de pequeños esfuerzos (caminar 50 metros en llano), ortopnea de 2 almohadas y edemas maleolares progresivos. Ha ganado 4 kg de peso en el último mes. Niega dolor torácico, palpitaciones o síncope.

*Exploración física:*

- Presión arterial: 138/82 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 72 lpm, rítmica
- Saturación $O_2$: 94% (aire ambiente)
- Peso: 86 kg (habitual 82 kg)
- Ingurgitación yugular: Presente a 45°
- Auscultación cardíaca: Tonos rítmicos, soplo sistólico II/VI en foco mitral
- Auscultación pulmonar: Crepitantes bibasales hasta campos medios
- Abdomen: Hepatomegalia de 2 cm, no dolorosa
- Extremidades: Edema con fóvea bilateral hasta rodillas (+++/++++)

*Pruebas complementarias:*

- Analítica de sangre:
  - Creatinina: 1,9 mg/dL (TFGe 35 ml/min/1,73 $m^2$)
  - Urea: 78 mg/dL
  - Potasio: 4,8 mEq/L
  - Sodio: 138 mEq/L
  - Hemoglobina: 11,2 g/dL
  - NT-proBNP: 4.850 pg/mL (elevado)
  - HbA1c: 7,6%
  - Glucosa: 142 mg/dL
- Analítica de orina:
  - Cociente albúmina/creatinina: 420 mg/g (macroalbuminuria)
  - Sedimento: Sin alteraciones
- Electrocardiograma:
  - Ritmo sinusal a 72 lpm
  - Ondas Q en V1-V3 (secuela de IAM anterior)
  - Sin alteraciones agudas de la repolarización
- Ecocardiograma (hace 3 meses):
  - FEVI: 30%
  - Dilatación de ventrículo izquierdo (DTDVI 62 mm)
  - Insuficiencia mitral moderada funcional
  - Disfunción diastólica grado II
  - TAPSE: 16 mm (función VD límite) [*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*: **excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo** que mide cuánto se desplaza hacia abajo el

anillo de la válvula tricúspide durante la contracción del corazón. Ese movimiento refleja la función de bombeo del ventrículo derecho].

*Clasificación funcional:*

- NYHA clase III: Limitación marcada de la actividad física; sin síntomas en reposo pero con disnea ante esfuerzos menores de lo habitual.

**5. PAUSA 1. RAZONAMIENTO CLÍNICO INICIAL**

Antes de continuar, reflexione:

1. ¿Cuáles son los "cuatro pilares" del tratamiento de la ICFEr que deben implementarse en este paciente?
2. ¿Es seguro iniciar un iSGLT2 con una TFGe de 35 ml/min?
3. ¿Qué fármaco debería sustituir al enalapril para mejorar el pronóstico de su insuficiencia cardíaca?
4. ¿Qué papel juega la ERC en la fisiopatología de la descompensación cardíaca?

**6. FASE 2. ANÁLISIS INICIAL**

**El síndrome cardio-renal-metabólico:**

Este paciente representa el fenotipo más complejo y frecuente en la práctica clínica actual. La interacción entre diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica crea un círculo vicioso:

| Sistema | Mecanismo de daño | Consecuencia | Referencias |
|---|---|---|---|
| Cardíaco → Renal | Bajo gasto cardíaco, congestión venosa | Hipoperfusión renal, activación SRAA | |
| Renal → Cardíaco | Retención de sodio y agua, uremia | Sobrecarga de volumen, toxicidad urémica | |
| Metabólico → Ambos | Hiperglucemia, resistencia a insulina | Inflamación, estrés oxidativo, fibrosis | |
| SRAA activado | Vasoconstricción, retención $Na^+$, fibrosis | Progresión de IC y ERC | |

**Análisis del tratamiento actual:**

El paciente recibe un tratamiento subóptimo según los estándares actuales:

| Pilar terapéutico | Fármaco actual | Fármaco óptimo | Comentario |
|---|---|---|---|
| Bloqueo SRAA | Enalapril 10 mg/12h | Sacubitrilo/valsartán | ARNI superior a IECA en ICFEr |
| Betabloqueante | Bisoprolol 5 mg/día | Bisoprolol (titular a dosis máxima) | Dosis subóptima |
| Antagonista MR | No recibe | Finerenona o espirono-lactona | Pilar ausente |
| iSGLT2 | No recibe | Empagliflozina o dapa-gliflozina | Pilar ausente |

**Déficits identificados:**

1. **No recibe iSGLT2:** Fármaco con beneficio triple (cardio-nefro-metabólico).
2. **No recibe antagonista mineralocorticoide:** Pilar fundamental en ICFEr.
3. **Recibe IECA en lugar de ARNI:** El ARNI ha demostrado superioridad [3,8,11.]
4. **Betabloqueante a dosis subóptima:** Debería titularse a dosis máxima tolerada.
5. **Metformina a dosis reducida:** Adecuado para su TFGe, pero no aporta beneficio cardiovascular.

**7. PAUSA 2. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Antes de avanzar, determine:

1. ¿Qué beneficio adicional aporta la finerenona en un paciente que ya recibe un iSGLT2?
2. ¿Hasta qué nivel de TFGe se puede continuar el tratamiento con iSGLT2 según las guías KDIGO 2024?
3. ¿Cuál es el riesgo de iniciar simultáneamente un ARNI y finerenona?
4. ¿Cómo debe secuenciarse la introducción de los nuevos fármacos?

---

**8. FASE 3. INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA**

**Diagnósticos:**

1. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) descompensada, clase funcional NYHA III
2. Síndrome cardio-renal tipo 2 (cardiopatía crónica que causa ERC)
3. Enfermedad renal diabética estadio G3bA3 (TFGe 35 ml/min, albuminuria 420 mg/g)
4. Diabetes mellitus tipo 2 con control subóptimo (HbA1c 7,6%)
5. Cardiopatía isquémica con secuela de IAM anterior
6. Anemia de enfermedad crónica (Hb 11,2 g/dL)

**Clasificación de riesgo:**

- Riesgo cardiovascular: Muy alto (IC establecida + DM2 + ERC)
- Riesgo de progresión renal: Muy alto (G3bA3)
- Riesgo de hiperpotasemia: Moderado-alto (ERC + IECA + potasio 4,8 mEq/L)

**9. PAUSA 3. IMPLEMENTACIÓN DE LOS CUATRO PILARES**

Antes de continuar:

1. ¿Cómo debe realizarse la transición de IECA a ARNI?
2. ¿Qué monitorización requiere el inicio de finerenona?
3. ¿Qué efecto tienen los iSGLT2 sobre el potasio sérico?
4. ¿Cuál es el descenso esperado de TFGe tras iniciar iSGLT2 y es motivo de suspensión?

---

**10. FASE 4. RAZONAMIENTO TERAPÉUTICO Y EVOLUCIÓN**

**Plan terapéutico: Implementación de los cuatro pilares**

*Fase aguda (primeras 48-72 horas):*

1. **Optimización de diuréticos:** Aumentar furosemida a 80 mg/día IV hasta conseguir balance negativo
2. **Restricción de sodio:** <2 g/día
3. **Restricción hídrica:** 1,5 L/día
4. **Monitorización:** Peso diario, balance hídrico, función renal, electrolitos

*Fase de optimización (tras estabilización):*

**1. Transición de IECA a ARNI:**

- Suspender enalapril
- Período de lavado de 36 horas (obligatorio para evitar angioedema)
- Iniciar sacubitrilo/valsartán 24/26 mg cada 12 horas

- Titular cada 2-4 semanas hasta dosis objetivo (97/103 mg cada 12 horas) según tolerancia

*Justificación:* El ensayo PARADIGM-HF demostró que sacubitrilo/valsartán reduce la mortalidad cardiovascular un 20% y las hospitalizaciones por IC un 21% comparado con enalapril en pacientes con ICFEr

**2. Inicio de iSGLT2:**

- Iniciar empagliflozina 10 mg/día o dapagliflozina 10 mg/día
- No requiere ajuste de dosis por función renal
- Puede iniciarse con TFGe ≥20 ml/min
- Continuar hasta inicio de diálisis

*Justificación:* Los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF demostraron reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC del 25-26%, independientemente de la presencia de diabetes. Además, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY demostraron nefroprotección.

**3. Inicio de antagonista mineralocorticoide:**

- Iniciar finerenona 10 mg/día (preferible a espironolactona por menor riesgo de hiperpotasemia y ginecomastia).
- Alternativa: Espironolactona 12,5-25 mg/día si finerenona no disponible
- Monitorización de potasio: A las 1,2 semanas y luego mensualmente.

*Justificación:* Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD demostraron que finerenona reduce eventos cardiovasculares y progresión de ERC en pacientes con DM2 y ERC. El análisis combinado FIDELITY mostró una reducción del 18% en el compuesto cardiovascular y del 23% en el compuesto renal.

**4. Optimización del betabloqueante:**

- Titular bisoprolol gradualmente hasta 10 mg/día (dosis máxima)
- Aumentar cada 2-4 semanas según tolerancia (FC objetivo 60-70 lpm).

**5. Ajuste de otros fármacos:**

- Metformina: Mantener 500 mg cada 12 horas (dosis máxima para TFGe 30-45).
- Furosemida: Reducir progresivamente tras inicio de iSGLT2 (efecto natriurético)
- Considerar hierro IV: Si ferritina <100 o saturación de transferrina <20%

**Secuencia de implementación recomendada:**

| Semana | Acción | Monitorización |
|---|---|---|
| 0 | Estabilización con diuréticos IV | Peso, función renal, $K^+$ |
| 1 | Suspender enalapril (inicio lavado 36h) | - |
| 1 | Iniciar sacubitrilo/valsartán 24/26 mg/12h | PA, función renal, $K^+$ |
| 2 | Iniciar empagliflozina 10 mg/día | Glucemia, función renal |
| 4 | Titular ARNI a 49/51 mg/12h si tolera | PA, función renal, $K^+$ |
| 4 | Iniciar finerenona 10 mg/día | $K^+$ a los 7-14 días |
| 6 | Titular ARNI a 97/103 mg/12h si tolera | PA, función renal, $K^+$ |
| 8 | Titular bisoprolol a 7,5-10 mg/día | FC, PA |
| 12 | Titular finerenona a 20 mg/día si $K^+$ 5,0 | $K^+$, función renal |

**Evolución:**

*A las 4 semanas:*

- Peso: 82 kg (pérdida de 4 kg de edemas)
- PA: 124/76 mmHg
- FC: 64 lpm
- Clase funcional: NYHA II (mejoría significativa)
- Creatinina: 2,1 mg/dL (TFGe 32 ml/min) — descenso esperado del iSGLT2

- Potasio: 4,6 mEq/L (estable)
- NT-proBNP: 2.100 pg/mL (reducción del 57%)

*A los 3 meses:*

- Clase funcional: NYHA II estable
- Creatinina: 2,0 mg/dL (TFGe 33 ml/min) — estabilización
- Potasio: 4,9 mEq/L (aceptable)
- Albuminuria: 230 mg/g (reducción del 45%)
- HbA1c: 7,2% (mejoría sin cambios en antidiabéticos)
- Ecocardiograma: FEVI 38% (remodelado inverso)

*A los 6 meses:*

- Clase funcional: NYHA I-II
- Sin hospitalizaciones por IC
- Creatinina: 1,9 mg/dL (TFGe 35 ml/min) — recuperación parcial
- Potasio: 4,7 mEq/L
- Albuminuria: 180 mg/g (reducción del 57%)
- FEVI: 42% (mejoría significativa)

**Tratamiento final optimizado:**

- Sacubitrilo/valsartán 97/103 mg cada 12 horas
- Bisoprolol 10 mg/día
- Finerenona 20 mg/día
- Empagliflozina 10 mg/día
- Furosemida 20 mg/día (reducida)
- Metformina 500 mg cada 12 horas
- Atorvastatina 40 mg/día
- AAS 100 mg/día

---

**11. DISCUSIÓN FINAL DEL CASO**

**El paradigma del tratamiento integrado:**

Este caso ilustra la evolución del manejo del paciente con síndrome cardio-renal-metabólico. El enfoque tradicional, fragmentado por especialidades, ha dado paso a un tratamiento integrado que reconoce la fisiopatología compartida y utiliza fármacos con beneficios múltiples.

**Los cuatro pilares de la ICFEr:**

Las guías ESC 2021 y AHA/ACC 2022 establecen que el tratamiento de la ICFEr debe incluir:

1. **ARNI (o IECA/ARA-II):** Bloqueo del SRAA + inhibición de neprilisina
2. **Betabloqueante:** Carvedilol, bisoprolol o metoprolol succinato
3. **Antagonista mineralocorticoide:** Espironolactona, eplerenona o finerenona
4. **iSGLT2:** Dapagliflozina o empagliflozina

La implementación de los cuatro pilares reduce la mortalidad cardiovascular en un 73% comparado con ningún tratamiento.

**El papel central de los iSGLT2:**

Los iSGLT2 han demostrado beneficios en múltiples escenarios:

| Indicación | Ensayo clave | Beneficio principal |
|---|---|---|
| ICFEr | DAPA-HF, EMPEROR-Reduced | ↓26% muerte CV + hospitalización IC |
| ICFEp | EMPEROR-Preserved, DELIVER | ↓21% hospitalización IC |
| ERC diabética | CREDENCE, DAPA-CKD | ↓39% progresión renal |
| ERC no diabética | EMPA-KIDNEY | ↓28% progresión renal |
| DM2 alto riesgo CV | EMPA-REG, CANVAS | ↓14% eventos CV mayores |

**Mecanismos de acción de los iSGLT2:**

- **Hemodinámicos:** Natriuresis, reducción de precarga y poscarga
- **Metabólicos:** Cambio a metabolismo de cuerpos cetónicos (más eficiente)
- **Renales:** Reducción de presión intraglomerular (retroalimentación tubuloglomerular)
- **Cardíacos:** Mejora de la eficiencia energética miocárdica
- **Antiinflamatorios:** Reducción de marcadores inflamatorios

**El descenso inicial de TFGe:**

Un concepto crucial es que el descenso inicial de TFGe (3-5 ml/min) tras iniciar iSGLT2 es un efecto hemodinámico esperado y no debe motivar la suspensión. Este descenso refleja la reducción de la hiperfiltración glomerular y predice mejor pronóstico renal a largo plazo.

**Finerenona: el nuevo antagonista mineralocorticoide:**

La finerenona es un antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide con ventajas sobre la espironolactona:

- Menor riesgo de hiperpotasemia
- Sin efectos antiandrogénicos (ginecomastia, disfunción eréctil)
- Mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide
- Beneficio demostrado en ERC diabética (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)
- Beneficio en IC (FINEARTS-HF)

**Manejo de la hiperpotasemia:**

La combinación de ARNI + finerenona + iSGLT2 puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Estrategias de manejo:

- **Monitorización frecuente:** $K^+$ a las 1,2 semanas de cada cambio
- **iSGLT2 como "protector":** Reducen el riesgo de hiperpotasemia (HR 0,89)
- **Quelantes de potasio:** Patiromer o ciclosilicato de sodio y circonio si $K^+$ >5,5 mEq/L
- **Ajuste de dosis:** Reducir finerenona si $K^+$ persistentemente elevado
- **No suspender:** Mantener el tratamiento nefro-cardioprotector siempre que sea posible

---

**12. PUNTOS CLAVE MIR**

1. Los cuatro pilares de la ICFEr son: ARNI (o IECA/ARA-II), betabloqueante, antagonista mineralocorticoide e iSGLT2.
2. El ARNI (sacubitrilo/valsartán) es superior al IECA en ICFEr; requiere período de lavado de 36 horas tras suspender IECA.
3. Los iSGLT2 pueden iniciarse con TFGe ≥20 ml/min y continuarse hasta el inicio de diálisis.
4. El descenso inicial de TFGe (3-5 ml/min) tras iSGLT2 es esperado y no debe motivar suspensión.
5. La finerenona es un antagonista mineralocorticoide no esteroideo con menor riesgo de hiperpotasemia y ginecomastia.
6. Los iSGLT2 reducen el riesgo de hiperpotasemia cuando se combinan con bloqueadores del SRAA.
7. El NT-proBNP es el biomarcador de elección para diagnóstico y seguimiento de IC.
8. La implementación de los cuatro pilares reduce la mortalidad cardiovascular en un 73%.
9. El síndrome cardio-renal tipo 2 es la cardiopatía crónica que causa ERC.

10. La albuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular y renal que debe monitorizarse.

---

**13. ERRORES FRECUENTES**

- No iniciar iSGLT2 por temor a la caída funcional inicial de TFGe, que es un marcador de éxito hemodinámico.
- Mantener IECA en lugar de transicionar a ARNI en pacientes sintomáticos con ICFEr.
- Evitar antagonistas mineralocorticoides por miedo a hiperpotasemia sin considerar el efecto protector de los iSGLT2
- No titular los fármacos a dosis objetivo por temor a efectos adversos.
- Suspender el tratamiento ante elevaciones leves de creatinina o potasio sin agotar otras opciones.
- Fragmentar el tratamiento entre especialidades sin coordinación.
- Retrasar la implementación de los cuatro pilares esperando "estabilización".
- No monitorizar adecuadamente la función renal y el potasio tras cambios terapéuticos.

---

**14. LO QUE DEBES RECORDAR**

Lo primero es la **implementación precoz y simultánea de los cuatro pilares**. Las guías actuales recomiendan no esperar a titular un fármaco antes de iniciar el siguiente, sino introducirlos de forma escalonada pero rápida [2,16.]

El segundo es el **papel central de los iSGLT2**. Estos fármacos han pasado de ser antidiabéticos a ser pilares del tratamiento de la IC y la ERC, independientemente de la presencia de diabetes.

El tercero es la **extensión de indicaciones de finerenona**. Tras los ensayos FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y FINEARTS-HF, la finerenona se ha consolidado como opción preferente en pacientes con DM2 y ERC o IC [9,12.]

El cuarto es el concepto de **"no suspender"**. Las guías enfatizan que el tratamiento nefrocardioprotector debe mantenerse siempre que sea posible, utilizando estrategias como los quelantes de potasio para manejar la hiperpotasemia.

El quinto es la **sinergia entre iSGLT2 y finerenona**. El ensayo CONFIDENCE demostró que la combinación de finerenona + empagliflozina reduce la albuminuria más que cualquiera de los fármacos por separado.

Finalmente, el **uso de biomarcadores** como el NT-proBNP y la albuminuria para guiar el tratamiento y monitorizar la respuesta se ha generalizado

## 15. AUTOEVALUACIÓN

**Pregunta 1**

Varón de 70 años con DM2, ICFEr (FEVI 30%) y ERC G3b (TFGe 35 ml/min). Recibe enalapril, bisoprolol y furosemida. ¿Cuál es el siguiente paso más importante para mejorar su pronóstico?

A) Aumentar la dosis de furosemida

B) Añadir digoxina

C) Sustituir enalapril por sacubitrilo/valsartán e iniciar iSGLT2

D) Iniciar insulina para mejor control glucémico

**Respuesta correcta: C**

*Comentario:* El paciente tiene un tratamiento subóptimo de su ICFEr. Los pasos más importantes son sustituir el IECA por ARNI (sacubitrilo/valsartán) e iniciar un iSGLT2, que son dos de los cuatro pilares del tratamiento de la ICFEr con beneficio pronóstico demostrado. La digoxina no mejora la supervivencia y el control glucémico intensivo no es prioritario en este contexto.

---

**Pregunta 2**

¿Cuáles son los cuatro pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida según las guías actuales?

A) IECA, diurético, digoxina, anticoagulante

B) ARNI (o IECA/ARA-II), betabloqueante, antagonista mineralocorticoide, iSGLT2

C) Betabloqueante, calcioantagonista, diurético, estatina

D) IECA, betabloqueante, diurético, AAS

**Respuesta correcta: B**

*Comentario:* Los cuatro pilares del tratamiento de la ICFEr son: ARNI (o IECA/ARA-II si ARNI no disponible), betabloqueante (carvedilol, bisoprolol o metoprolol succinato), antagonista mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona o finerenona) e iSGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina). La implementación de los cuatro pilares reduce la mortalidad cardiovascular en un 73%. Los diuréticos de asa son fármacos sintomáticos, pero no mejoran el pronóstico.

---

**Pregunta 3**

¿Cuál es el período de lavado obligatorio entre la suspensión de un IECA y el inicio de sacubitrilo/valsartán?

A) 12 horas

B) 24 horas

C) 36 horas

D) 72 horas

**Respuesta correcta: C**

*Comentario:* Se requiere un período de lavado de 36 horas entre la última dosis de IECA y el inicio de sacubitrilo/valsartán para evitar el riesgo de angioedema. Este riesgo se debe a la inhibición simultánea de la ECA y la neprilisina, que aumentaría excesivamente los niveles de bradicinina. No se requiere período de lavado si el paciente tomaba un ARA-II.

---

**Pregunta 4**

Según las guías KDIGO 2024, ¿hasta qué nivel de TFGe se puede iniciar un iSGLT2 en un paciente con ERC?

A) TFGe ≥60 ml/min

B) TFGe ≥45 ml/min

C) TFGe ≥30 ml/min

D) TFGe ≥20 ml/min

**Respuesta correcta: D**

*Comentario:* Las guías KDIGO 2024 permiten iniciar iSGLT2 con TFGe ≥20 ml/min y continuar hasta el inicio de diálisis. Esta recomendación se basa en los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY, que demostraron beneficio nefroprotector incluso en pacientes con ERC avanzada. El beneficio cardiovascular se mantiene independientemente del nivel de función renal.

---

**Pregunta 5**

Un paciente con ICFEr inicia empagliflozina. A las 2 semanas, su creatinina aumenta de 1,8 a 2,1 mg/dL (TFGe de 38 a 32 ml/min). ¿Cuál es la actitud correcta?

A) Mantener empagliflozina; el descenso es esperado y nefroprotector

B) Reducir la dosis de empagliflozina al 50%

C) Suspender empagliflozina inmediatamente

D) Suspender empagliflozina y añadir un diurético tiazídico

**Respuesta correcta: A**

*Comentario:* El descenso inicial de TFGe (3-5 ml/min) tras iniciar iSGLT2 es un efecto hemodinámico esperado que refleja la reducción de la hiperfiltración glomerular. Este descenso no debe motivar la suspensión del fármaco y, de hecho, predice mejor pronóstico renal a largo plazo. La TFGe suele estabilizarse o recuperarse parcialmente en las semanas siguientes.

---

**Pregunta 6**

¿Cuál es la principal ventaja de la finerenona sobre la espironolactona en pacientes con DM2 y ERC?

A) Menor riesgo de hiperpotasemia y sin efectos antiandrogénicos

B) Mayor potencia antihipertensiva

C) Mayor efecto diurético

D) No requiere monitorización de potasio

**Respuesta correcta: A**

*Comentario:* La finerenona es un antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide con menor riesgo de hiperpotasemia y sin efectos antiandrogénicos (ginecomastia, disfunción eréctil, irregularidades menstruales). Esto se debe a su mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide y su distribución tisular diferente. Sin embargo, sigue requiriendo monitorización de potasio, especialmente en las primeras semanas.

---

**Pregunta 7**

¿Qué efecto tienen los iSGLT2 sobre el riesgo de hiperpotasemia cuando se combinan con bloqueadores del SRAA?

A) Aumentan el riesgo de hiperpotasemia

B) No tienen efecto sobre el potasio

C) Causan hipopotasemia severa

D) Reducen el riesgo de hiperpotasemia

**Respuesta correcta: D**

*Comentario:* Los iSGLT2 tienen un efecto protector contra la hiperpotasemia cuando se combinan con bloqueadores del SRAA (HR 0,89). Esto se debe a que aumentan la oferta de sodio al túbulo colector cortical, lo que favorece la secreción de potasio a través del canal ROMK. Este efecto permite mantener el tratamiento con IECA/ARA-II y antagonistas mineralocorticoides con mayor seguridad.

---

**Pregunta 8**

¿Cuál de los siguientes biomarcadores es más útil para el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca?

A) Troponina I

B) PCR ultrasensible

C) NT-proBNP

D) Dímero D

**Respuesta correcta: C**

*Comentario:* El NT-proBNP (o BNP) es el biomarcador de elección para el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca. Se eleva en respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos por sobrecarga de volumen o presión. Valores elevados apoyan el diagnóstico de IC, y su descenso con el tratamiento indica buena respuesta. La troponina indica daño miocárdico agudo, no IC crónica.

---

**Pregunta 9**

Un paciente con ICFEr, DM2 y ERC G3b recibe sacubitrilo/valsartán, bisoprolol, empagliflozina y finerenona. Su potasio sérico es de 5,6 mEq/L. ¿Cuál es la actitud más adecuada?

A) Iniciar un quelante de potasio (patiromer o SZC) para mantener el tratamiento

B) Suspender finerenona y reducir dosis de ARNI

C) Suspender todos los fármacos que elevan el potasio

D) Añadir furosemida a dosis altas

**Respuesta correcta: A**

*Comentario:* La hiperpotasemia moderada (5,5-5,9 mEq/L) no debe motivar la suspensión del tratamiento nefro-cardioprotector. La estrategia correcta es iniciar un quelante de potasio (patiromer o ciclosilicato de sodio y circonio) para mantener el potasio en rango seguro mientras se continúa el tratamiento con los cuatro pilares. Suspender los fármacos aumentaría la mortalidad y la progresión de la enfermedad.

---

**Pregunta 10**

¿Qué define el síndrome cardiorrenal tipo 2?

A) Un fracaso renal agudo que causa insuficiencia cardíaca aguda

B) Una cardiopatía crónica que conduce a enfermedad renal crónica

C) Una enfermedad sistémica aguda que produce simultáneamente daño cardíaco y renal

D) Una enfermedad renal crónica que provoca insuficiencia cardíaca aguda

**Respuesta correcta: B**

*Comentario: El síndrome cardiorrenal tipo 2 corresponde a una alteración cardíaca crónica que produce deterioro progresivo de la función renal y ERC. En el caso, la coexistencia de ICFEr, diabetes y ERC ilustra la necesidad de un manejo cardio-reno-metabólico integrado.*

## 16. RESPUESTAS RAZONADAS A LAS PAUSAS

### Respuestas a la Pausa 1

**1. ¿Cuáles son los "cuatro pilares" del tratamiento de la ICFEr que deben implementarse en este paciente?**

Los cuatro pilares del tratamiento de la ICFEr según las guías ESC 2021 y AHA/ACC 2022 son:

- **ARNI (sacubitrilo/valsartán)** o IECA/ARA-II si ARNI no disponible o no tolerado: Bloquea el sistema renina-angiotensina e inhibe la neprilisina, aumentando los péptidos natriuréticos endógenos.
- **Betabloqueante** (carvedilol, bisoprolol o metoprolol succinato): Reduce la activación simpática, mejora el remodelado cardíaco y reduce la mortalidad.
- **Antagonista del receptor mineralocorticoide** (espironolactona, eplerenona o finerenona): Bloquea los efectos deletéreos de la aldosterona sobre el corazón y los vasos.
- **iSGLT2** (dapagliflozina o empagliflozina): Reduce la precarga, mejora la eficiencia energética miocárdica y tiene efectos nefroprotectores.

Este paciente solo recibe dos de los cuatro pilares (IECA y betabloqueante), y el IECA debería sustituirse por ARNI.

**2. ¿Es seguro iniciar un iSGLT2 con una TFGe de 35 ml/min?**

Sí, es seguro y está recomendado. Las guías KDIGO 2024 y ADA 2024 permiten iniciar iSGLT2 con TFGe ≥20 ml/min y continuar hasta el inicio de diálisis. Los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY incluyeron pacientes con TFGe hasta 20-25 ml/min y demostraron

beneficio nefroprotector y cardiovascular. El beneficio es independiente del nivel de función renal basal.

**3. ¿Qué fármaco debería sustituir al enalapril para mejorar el pronóstico de su insuficiencia cardíaca?**

El sacubitrilo/valsartán (ARNI) debería sustituir al enalapril. El ensayo PARADIGM-HF demostró que sacubitrilo/valsartán reduce la mortalidad cardiovascular un 20% y las hospitalizaciones por IC un 21% comparado con enalapril en pacientes con ICFEr. El ARNI combina el bloqueo del receptor de angiotensina II con la inhibición de la neprilisina, aumentando los niveles de péptidos natriuréticos endógenos.

**4. ¿Qué papel juega la ERC en la fisiopatología de la descompensación cardíaca?**

La ERC contribuye a la descompensación cardíaca por múltiples mecanismos:

- **Retención de sodio y agua:** Reduce la capacidad de excretar el exceso de volumen
- **Activación del SRAA:** Perpetúa la vasoconstricción y la retención hidrosalina
- **Anemia:** Aumenta el gasto cardíaco y la demanda miocárdica de oxígeno
- **Toxinas urémicas:** Causan disfunción endotelial y miocárdica
- **Acidosis metabólica:** Reduce la contractilidad miocárdica
- **Alteraciones del calcio-fósforo:** Contribuyen a la calcificación vascular y valvular

---

**Respuestas a la Pausa 2**

**1. ¿Qué beneficio adicional aporta la finerenona en un paciente que ya recibe un iSGLT2?**

La finerenona aporta beneficios complementarios a los iSGLT2 porque actúan por mecanismos diferentes:

- **iSGLT2:** Actúan principalmente por mecanismos hemodinámicos (reducción de presión intraglomerular, natriuresis) y metabólicos
- **Finerenona:** Actúa principalmente sobre la inflamación y la fibrosis mediadas por el receptor mineralocorticoide

El ensayo CONFIDENCE demostró que la combinación de finerenona + empagliflozina reduce la albuminuria más que cualquiera de los fármacos por separado. Los análisis de FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD mostraron que el beneficio de finerenona se mantiene en pacientes que ya reciben iSGLT2.

**2. ¿Hasta qué nivel de TFGe se puede continuar el tratamiento con iSGLT2 según las guías KDIGO 2024?**

Los iSGLT2 pueden continuarse hasta el inicio de terapia de reemplazo renal (diálisis). Aunque el efecto glucosúrico disminuye con la caída de la TFGe, los efectos cardioprotectores y nefroprotectores se mantienen. No hay un umbral de TFGe para suspender el tratamiento una vez iniciado.

**3. ¿Cuál es el riesgo de iniciar simultáneamente un ARNI y finerenona?**

El principal riesgo es la hiperpotasemia, ya que ambos fármacos reducen la excreción renal de potasio:

- El ARNI bloquea el receptor de angiotensina II, reduciendo la secreción de aldosterona
- La finerenona bloquea el receptor mineralocorticoide, impidiendo la acción de la aldosterona

Por ello, se recomienda:

- Monitorizar potasio a las 1,2 semanas de cada cambio
- No iniciar finerenona si $K^+$ >5,0 mEq/L
- Considerar el efecto protector de los iSGLT2 sobre el potasio
- Tener disponibles quelantes de potasio si es necesario

**4. ¿Cómo debe secuenciarse la introducción de los nuevos fármacos?**

La secuencia recomendada es:

1. Estabilización inicial con diuréticos si hay congestión
2. Transición de IECA a ARNI (con período de lavado de 36 horas)
3. Inicio de iSGLT2 (puede hacerse simultáneamente o poco después del ARNI)
4. Inicio de antagonista mineralocorticoide (finerenona o espironolactona)
5. Titulación de betabloqueante a dosis máxima tolerada
6. Titulación de ARNI a dosis objetivo

Las guías actuales enfatizan que no es necesario esperar a titular un fármaco antes de iniciar el siguiente; la implementación debe ser rápida pero escalonada.

---

**Respuestas a la Pausa 3**

**1. ¿Cómo debe realizarse la transición de IECA a ARNI?**

La transición requiere:

- Suspender el IECA (última dosis)
- Período de lavado de 36 horas (obligatorio para evitar angioedema)
- Iniciar sacubitrilo/valsartán a dosis baja (24/26 mg cada 12 horas si TFGe <60 o PA límite)

- Titular cada 2-4 semanas hasta dosis objetivo (97/103 mg cada 12 horas)
- Monitorizar: PA, función renal y potasio tras cada cambio

Si el paciente tomaba un ARA-II en lugar de IECA, no se requiere período de lavado.

**2. ¿Qué monitorización requiere el inicio de finerenona?**

La monitorización incluye:

- **Potasio sérico:** Antes del inicio, a las 1,2 semanas, al mes, y luego cada 3,4 meses
- **Función renal:** Antes del inicio y periódicamente
- **Presión arterial:** La finerenona tiene efecto antihipertensivo moderado

Contraindicaciones para iniciar finerenona:

- Potasio >5,0 mEq/L
- TFGe <25 ml/min (para inicio; puede continuarse si ya estaba en tratamiento)
- Insuficiencia suprarrenal
- Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4

**3. ¿Qué efecto tienen los iSGLT2 sobre el potasio sérico?**

Los iSGLT2 tienen un efecto protector contra la hiperpotasemia:

- Aumentan la oferta de sodio al túbulo colector cortical
- Esto favorece la secreción de potasio a través del canal ROMK
- El efecto es más pronunciado cuando se combinan con bloqueadores del SRAA

Este efecto permite mantener el tratamiento con IECA/ARA-II/ARNI y antagonistas mineralocorticoides con mayor seguridad, y es una de las razones por las que se recomienda iniciar iSGLT2 antes o simultáneamente con finerenona.

**4. ¿Cuál es el descenso esperado de TFGe tras iniciar iSGLT2 y es motivo de suspensión?**

El descenso esperado es de 3-5 ml/min (aproximadamente 10-15% de la TFGe basal) en las primeras 2-4 semanas. Este descenso:

- Es un efecto hemodinámico esperado
- Refleja la reducción de la hiperfiltración glomerular
- Es reversible tras suspender el fármaco
- **NO debe motivar la suspensión**
- Predice mejor pronóstico renal a largo plazo

Solo debe considerarse suspensión si:

- Descenso >30% de la TFGe
- Síntomas de depleción de volumen severa
- Cetoacidosis diabética (rara)

## 17. BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

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;44(37):3627-3639.

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.

Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2024;83(15):1444-1488.

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.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S216-S245.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.

McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

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;383(15):1436-1446.

Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.

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;383(23):2219-2229.

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022;43(6):474-484.

Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. Diabetes Care. 2022;45(12):2991-2998.

Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al.; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475-1485.

Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al.; CONFIDENCE Investigators. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;393(6):533-543.

Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.

Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098.

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;380(24):2295-2306.

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;373(22):2117-2128.

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;377(7):644-657.