

1. Alternativas terapéuticas y repercusiones nefrológicas de componentes del síndrome metabólico

THERAPEUTIC ALTERNATIVES AND NEPHROLOGICAL REPERCUSSIONS OF COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME

Pedro Barrera Baena

Graduado en Medicina por la Universidad de Córdoba.

RESUMEN

El síndrome metabólico es un conjunto de entidades clínico-analíticas que se presentan habitualmente de forma conjunta repercuten en un sustancial aumento del riesgo y mortalidad cardiovascular para el paciente. Existe consensuada interrelación entre los componentes del síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica. El presente artículo trata lo anterior e incide de forma específica en el posible condicionamiento que la enfermedad renal crónica puede suponer para los tratamientos empleados en el control del síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome metabólico, obesidad, dislipemia, hipertensión, alternativas terapéuticas.

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a set of clinical-analytical entities that usually occur together have an impact on a substantial increase in cardiovascular risk and mortality for the patient. There is a consensus between the components of metabolic syndrome and chronic kidney disease. This article deals with the above and specifically affects the possible conditioning that chronic kidney disease can entail for treatments used in the control of metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, hypertension, therapeutic alternatives.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de entidades clínico-analíticas que se presentan habitualmente de forma conjunta repercuten en un sustancial aumento del riesgo y mortalidad cardiovascular para el paciente. La base fisiopatológica del síndrome se sitúa en la resistencia periférica a la acción de la hormona insulina, clave en la homeostasis del metabolismo glucídico (1).

Los componentes del síndrome metabólico se resumen a continuación (2):

- Obesidad de distribución central definida por un perímetro abdominal ≥ 94 cm en caso de hombres y ≥ 88 cm en caso de mujeres.
- Presión arterial elevada definida por unos valores de presión arterial ≥ 130 mmHg de presión arterial sistólica, unos valores ≥ 85 mmHg de presión arterial diastólica, diagnóstico previo de hipertensión arterial y/o tratamiento antihipertensivo activo.
- Anormalidad en el metabolismo de la glucosa definida por unos valores de glucemia basal ≥ 100 mg/dL en



Figura 1. Representación componentes del síndrome metabólico. Visceral obesity: Obesidad visceral; Hypertension: Hipertensión; Insulin resistanc: Resistencia a la insulina; High triglycerides: Hipertrigliceridemia; Low HDL-colesterol: Bajos niveles de colesterol HDL. Adaptado de: <https://www.starhealth.in/blog/metabolic-syndrome>

ayudas, diagnóstico previo de diabetes mellitus y/o tratamiento hipoglicemiante activo.

- Hipertrigliceridemia definida por unos valores de triglicéridos séricos > 150 mg/dL y/o tratamiento hipolipemiente activo.
- Valores séricos de colesterol tipo HDL < 40 mg/dL en caso de hombres y < 50 mg/dL en caso de mujeres y/o tratamiento hipolipemiente activo.

Se define el síndrome metabólico por la presencia mantenida y simultánea de al menos 3 de los criterios anteriormente señalados.

1.2. Relación entre síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La literatura científica coincide en señalar a la enfermedad cardiovascular como una pandemia global de extrema gravedad. No en vano constituye la primera causa de mortalidad a nivel mundial (3). Además de una altísima mortalidad, la enfermedad cardiovascular repercute en importante morbilidad, discapacidad y en ingentes costos para los sistemas sociosanitarios.

La enfermedad cardiovascular incluye múltiples dimensiones y patologías entre las que se incluyen la cardiopatía isquémica, la calcificación vascular, la enfermedad coronaria o los accidentes isquémicos cerebrales.

El síndrome metabólico se ha asociado a un incremento de dos veces del riesgo de enfermedad cardiovascular y de cuatro veces del riesgo de evento cardíaco mortal. Entre los pacientes que padecen un evento cardíaco la prevalencia de síndrome metabólico se estima en el 50% (4).

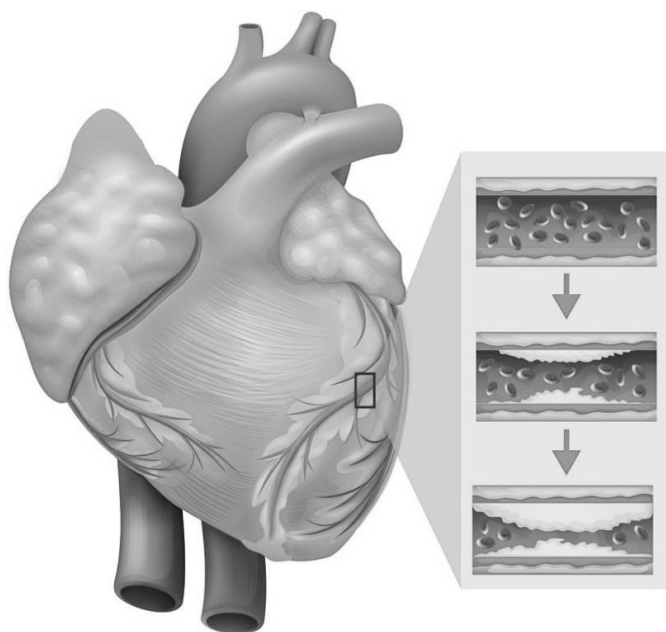


Figura 2. Representación de enfermedad arteriosclerótica coronaria. Adaptado de: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/a-closer-look-at-heart-disease-risk> Existe una muy estrecha relación entre el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. Entre los pacientes que padecen síndrome metabólico la enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de muerte; se señala que hasta un 80% de los pacientes con síndrome metabólico fallecen por estas causas.

La asociación estadísticamente significativa del síndrome metabólico y el aumento de riesgo cardiovascular se mantiene tras ajuste por edad, concentraciones de colesterol y/o tabaquismo activo (5).

En consideración de lo anterior, la literatura científica coincide en señalar la correcta identificación, prevención y tratamiento del síndrome metabólico como una herramienta de gran utilidad para la prevención de eventos cardiovasculares a nivel nacional e internacional (6).

La prevalencia de síndrome metabólico está en aumento tanto a nivel de España como a nivel internacional. El paciente con síndrome metabólico tiene por definición presencia simultánea de un conjunto de condiciones clínicas (como son obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus). Adicionalmente el propio síndrome también se ha descrito relacionado con otras entidades clínicas que no forman parte del mismo como puede ser los eventos cardiovasculares, la artrosis, la osteoporosis o el deterioro cognitivo entre otros. Por tanto el paciente con síndrome metabólico es por definición un paciente pluripatológico y complejo. Por lo anterior en su atención clínica integral (incluido pero no limitado al establecimiento de terapéuticas farmacológicas) se recomienda el empleo de equipos multidisciplinares integrados.

1.3. Definición de enfermedad renal crónica

Entre las funciones renales se encuentra la depuración sanguínea, control volemia, estabilización de equilibrio ácido-básico, síntesis de diversas sustancias (como eritropoyetina, vitamina D, renina, o prostaglandinas) y regulación del metabolismo fosfo-cálcico. En la enfermedad renal crónica (ERC) se produce una disfunción global del sistema renal comprometiéndose globalmente la totalidad de estas funciones.

Se define la ERC por la presencia durante un periodo igual o superior a 3 meses de daño renal o de deterioro de filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1.73m² (7). Entre los marcadores de daño renal se incluyen la excreción urinaria de albúmina (albuminuria) [cuantificada como albuminuria en orina de 24 horas (Alb_u) ≥ 30 mg/24h o como cociente albúmina/creatinina en orina puntual (CAC) ≥ 30 mg/g], las alteraciones del sedimento urinario, las alteraciones histológicas renales, las alteraciones en pruebas de imagen renal, las alteraciones hidroelectrolíticas en relación a trastornos tubulares y el trasplante renal.

La clasificación del grado de ERC depende de dos factores: el FG (cuantificado en ml/min/1.73m²) y la albuminuria (cuantificada en mg/24h en caso de Albu en orina de 24 horas o mg/g en caso de CAC en orina puntual) (8). Los grados de ERC se resumen en la figura de la página siguiente.

La ERC es un problema de salud pública a nivel mundial con múltiples repercusiones deletéreas para la salud del paciente. Las mismas implican no sólo las directamente relacionadas con el deterioro global de funciones renales como la hipertensión arterial, la reducción de la resistencia ósea o la acumulación de metabolitos con potenciali-

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012

				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Figura 3. Clasificación pronóstica de la enfermedad renal crónica en función de filtrado glomerular y albuminuria. Adaptado de *asdf* Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243–62 (8).

dad tóxica como urea o potasio; sino también las repercusiones relacionadas con el aumento de morbi-mortalidad cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica (9). Se ha descrito un aumento de mortalidad cardiovascular de forma lineal relacionada a la progresión en el grado de enfermedad renal crónica, alcanzando su máxima expresión en los pacientes en fallo renal y en terapia renal sustitutiva.

Se ha estimado que de entre los pacientes en régimen de hemodiálisis crónica un 80% tendrían enfermedad cardiovascular establecida. La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte (con un 39%) en este grupo poblacional (10).

Se ha descrito la ERC como una enfermedad crónica en grado de pandemia global. Se ha señalado que, diferentemente a otras enfermedades crónicas no transmisibles, la mortalidad asociada a la ERC no muestra tendencia poblacional a la disminución a lo largo de las últimas décadas (11). La prevalencia poblacional en España de la ERC se estima en un 15% (9).

1.4. Técnicas de terapia renal sustitutiva

Las estrategias terapéuticas que implementar en el contexto de ERC varían en función de condicionantes como la etiología, la comorbilidad del paciente o el grado de avance de ERC. Los estadios ERC 4 y 5 se denominan Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA). En esos estadios y particularmente en el estadio 5 de fallo renal, se precisa de instauración de las denominadas técnicas de terapia renal sustitutiva (TRS) para evitar el fallecimiento del paciente.

Entre las mismas se incluye el trasplante renal, la única TRS que sustituye de forma integral prácticamente la totalidad de funciones del sistema renal. Por lo anterior la bibliografía científica coincide en señalar al trasplante renal como la técnica terapéutica de elección en el tratamiento de la ERC. La principal limitación para su empleo es la disponibilidad de órganos disponibles para su realización (injertos renales) que resulta muy insuficiente para la cantidad de pacientes potencialmente a tratar.



Figura 4. Fístula arterio-venosa y conexión a sistema de hemodiálisis. Adaptado de <https://www.medicalexpo.es/prod/sws-hemodialysis-care-co-ltd/product-112938-775643.html>

Otra técnica de TRS es la hemodiálisis que consiste en la depuración de sustancias tóxicas sanguíneas mediante un circuito de depuración extra-corpórea. Se precisa de un acceso vascular funcionante para la conexión al mismo.

Los accesos vasculares se diferencian entre artificiales (como catéteres venosos centrales tunelizados) y autólogos (como las fístulas arterio-venosas). Las fístulas arterio-venosas autólogas son el acceso vascular de elección por su menor incidencia de complicaciones tanto mecánicas como infecciosas.

La desventaja principal de la instauración de una fístula arterio-venosa es el requerimiento de una intervención quirúrgica específica para su génesis. En la misma se realiza una conexión quirúrgica que conecte una arteria y una vena autólogas del miembro superior. Usualmente se emplea el miembro superior contralateral al usualmente empleado por el paciente (miembro superior izquierdo en pacientes diestros; miembro superior derecho en pacientes zurdos).

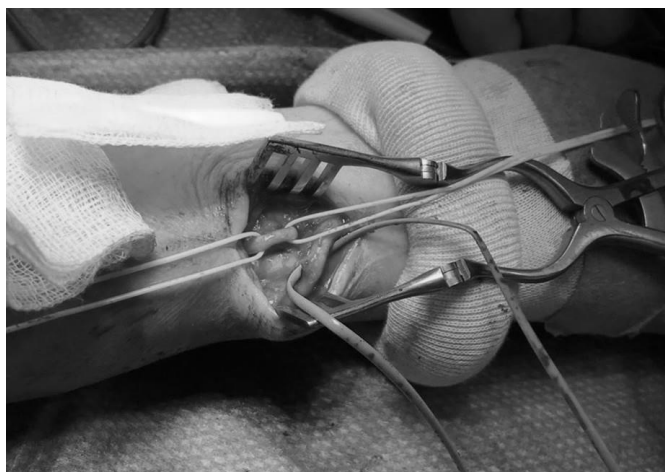


Figura 5. Intervención quirúrgica génesis de fístula arterio-venosa radio-cefálica izquierda. Adaptado de: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fistulas-arterio-venosas-hemodialisis-332>

La citada intervención quirúrgica ha de ir seguida de un proceso de maduración de entre 4 y 6 semanas de duración. Además, dependiendo del capital vascular disponible el tipo de fístula arterio-venosa a instaurar puede precisar de una segunda intervención quirúrgica (denominada cirugía de superficialización) y de un proceso de maduración adicional.

El procedimiento de hemodiálisis en sí puede realizarse bien en medio asistencial o bien en medio domiciliario. La primera de ellas es la más extendida en nuestro medio. Se realiza en medio intra-hospitalario o bien en centros de hemodiálisis específicamente dedicados a la misma. La periodicidad habitual es 3 veces por semana con una duración por sesión de aproximadamente 4 horas.

Otra técnica de TRS es la diálisis peritoneal que emplea la membrana peritoneal para la depuración de tóxicos y que precisa igualmente de la instauración de un catéter específico para la infusión y retirada del líquido de diálisis y del efluente.

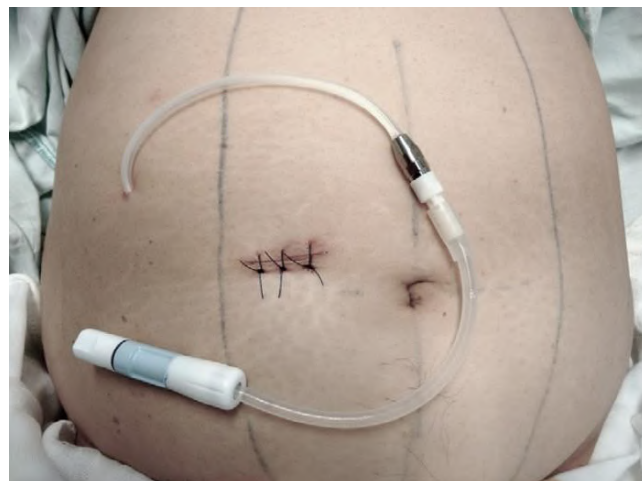


Figura 6. Intervención quirúrgica instauración catéter de diálisis peritoneal. Adaptado de De Dios Díaz Rosales J et. al. Revisión de tema: colocación percutánea del catéter de diálisis peritoneal. Vol 16. 2016. (12)

2. OBESIDAD

2.1. Definición de obesidad

Como se ha detallado anteriormente la obesidad abdominal constituye uno de los componentes del síndrome metabólico. La obesidad se define en base al índice de masa corporal o IMC. El mismo se calcula con la división el peso (expresada en Kg) y el cuadrado de la altura (expresada en m).

La obesidad viene definida por un IMC para el paciente superior a 30. Como grado previo a la obesidad se define el sobrepeso. Existe también una gradación en función de la severidad de la obesidad. Los grados de obesidad y pre-obesidad se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Clasificación peso corporal y grados de obesidad. Elaboración propia.

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Infra-peso severo	< 16
Infra-peso moderado	16.1 - 18.4
Normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	25 - 29.9
Obesidad grado I	30 - 34.9
Obesidad grado II	35 - 39.9
Obesidad grado III o mórbida	> 40

La prevalencia estimada de sobrepeso en población adulta de territorio español es del 39.3%; la prevalencia estimada de obesidad (por definición la población con sobrepeso incluye a la población con obesidad) es del 21.6% (13).

2.2. Alternativas terapéuticas en la obesidad

2.2.1. Medidas generales tratamiento de la obesidad

La obesidad es un problema clínico complejo con importantes repercusiones globales para la cantidad y calidad de vida de pacientes afectados. La bibliografía científica coincide en señalar, por ambos factores, la importante de un manejo terapéutico integral, multidisciplinar y combinado implicando tanto al paciente, como a su medio sociofamiliar y una diversidad de profesionales sanitarios (enfermeros, dietistas, psicólogos, psiquiatras, especialistas en ejercicio, especialistas médicos en atención familiar y comunitaria, endocrinología y nutrición). (14,15)

La orientación básica del tratamiento de la obesidad a nivel higiénico-dietético consiste en conseguir un balance calórico negativo sostenido. Uno de los factores principales para lo anterior consiste en la realización de ejercicio físico regular adaptado a las capacidades y limitaciones físicas potenciales de cada paciente individual.

Se señala la idoneidad de la instauración de diferentes ejercicios en régimen regular (3- 4 veces por semana) y con combinación de ejercicio anaeróbico y aeróbico. Este último se caracteriza por el empleo simultáneo de grupos musculares en actividades dinámicas.

Repercute en un aumento de la capacidad cardiovascular global. Son ejemplo de ejercicio aeróbico los recorridos corriendo o empleando bicicleta.

Otro factor clave es el mantenimiento de una dieta equilibrada con un aporte calórico limitado y mantenido. La bibliografía científica coincide en subrayar los beneficios de la denominada dieta mediterránea. Se ha demostrado su asociación al descenso de masa grasa, de perímetro de cintura, de valor sérico de colesterol LDL y marcadores infla-

matorios (PCR, IL-18 y TNFalfa), un aumento de la sensibilidad periférica a insulina repercutiendo en una mejoría de control glucémico en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y una reducción de eventos cardiovasculares (fatales y no fatales) entre pacientes obesos (15).

Por todo lo anterior se recomienda el empleo de dieta mediterránea de tanto en la población general para prevención de aparición de obesidad (entre otras patologías crónicas) como para su tratamiento una vez que esta ya se encuentra establecida.

2.2.2. Medidas farmacológicas tratamiento de la obesidad

Como pilar básico del tratamiento farmacológico de la obesidad se establece la contraindicación del empleo de la misma en ausencia de las modificaciones higiénico-dietéticas y de estilo de vida (15).

En ausencia de las mismas las medidas farmacológicas de tratamiento de la obesidad se han demostrado no sólo ineficaces sino potencialmente perjudiciales ya que el paciente se ve sometido a los potenciales efectos deletéreos del tratamiento farmacológico (reacciones adversas a fármaco, reacciones alérgicas) sin obtener los resultados beneficiosos para la salud.

Para el tratamiento farmacológico de la obesidad en España existen 3 fármacos aceptados. Se resumen a continuación sus características principales (15):

1. *Orlistat*. Posología 120mg 3 veces al día. Se asocia a una pérdida ponderal de 2.9Kg respecto al placebo. Sus efectos secundarios incluyen diarrea, esteatorrea y meteorismo.



Figura 7. Figura representativa diferentes tipos de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico. Adaptado de <https://udsalamancaeir.com/2021/02/11/ejercicio-fisico-en-el-paciente-diabetico/>.

2. **Bupropion/Natrexona.** Posología 360-32mg una vez al día. Se trata de una combinación que incluye un fármaco habitualmente empleado en el tratamiento de deshabitación tabáquica y de un fármaco antidepresivo. Se orienta a reducir el placer obtenido por la ingesta y con ello reducir las ingestas compulsivas. Se ha demostrado una reducción de peso de 9.2% en comparación con placebo. Como efectos secundarios destacan las náuseas y la xerosis bucal.
3. **Liraglutida.** Posología 3mg subcutánea una vez al día. Fármaco análogo de la incretina Glucagon Like Peptide 1 (GLP1). Fármaco anorexigénico y que ralentiza el vaciamiento gástrico aumentando la sensación de plenitud y de saciedad post-prandial. Se trata del fármaco que se asocia a una mayor reducción porcentual de peso basal en comparación a placebo: un 11.8%. Los efectos secundarios principales son las náuseas o vómitos y existe tendencia a su reducción progresiva a lo largo del periodo de tratamiento.

En la tabla 2 se resume la evidencia científica disponible de ensayos clínicos en cuanto a la reducción ponderal en comparativa respecto a placebo de los diferentes fármacos señalados (15).

2.2.3. Medidas quirúrgicas tratamiento de la obesidad

La obesidad es una patología crónica con destacables repercusiones para la salud. No obstante como se ha detallado anteriormente se dispone de multitud de alternativas terapéuticas tanto higiénico-dietéticas como farmacológicas de demostrada efectividad para el tratamiento de la obesidad.

Por su parte la cirugía en el tratamiento de la obesidad es una alternativa agresiva, sujeta a complicaciones inherentes a toda intervención quirúrgica (riesgo anestésico, riesgo de complicación quirúrgica anatómica temprana, riesgo de infección precoz o tardía) con el condicionante adicional de aplicarse, por definición, en pacientes con alto riesgo quirúrgico de base (pacientes obesos).

Adicionalmente a las indicaciones anteriores existen una serie de requisitos previos imprescindibles para la consideración de la realización de cirugía bariátrica:

- El paciente debe haber recibido, seguido y cumplido rigurosamente tratamiento médico (medidas higiénico-dietéticas y posiblemente tratamiento farmacológico) previamente sin respuesta apropiada.
- El paciente debe tener estabilidad a nivel psicológico y psiquiátrico, así como capacidad para el mantenimiento de cambios de estilo de vida y de seguimiento con posterioridad a intervención quirúrgica.
- Ausencia de patología endocrinológica generadora de obesidad susceptible de tratamiento alternativo.

La efectividad del tratamiento quirúrgico es superior a la del tratamiento médico e higiénico-dietético combinado entre los pacientes seleccionados. De esta forma se asocia a una disminución en complicaciones asociadas a la obesidad. También se ha demostrado una mejoría de calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

2.3. Repercusión nefrológica de la obesidad

La literatura científica coincide en señalar a la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de ERC (16). No obstante cabe señalar que el análisis estadístico de ésta posible relación causal está ampliamente condicionado por la inter-relación existente entre la obesidad y otros factores incluidos en el síndrome metabólico.

El motivo de lo anterior es que aquellos otros factores (como son hipertensión arterial o diabetes mellitus) podrían tener una relación simultánea tanto con la obesidad (variable dependiente o 'causal') como con el desarrollo de ERC (variable independiente o 'resultado'). Como consecuencia de lo anterior el análisis epidemiológico de una población con obesidad podría evidenciar una mayor incidencia de ERC que no estuviera genuinamente relacionada con la misma, sino con por ejemplo la diabetes mellitus que a su vez se relacionase con desarrollo de ERC.

Tabla 2. Resumen de resultados ensayos clínicos fármacos en el tratamiento de la obesidad. Análisis por intención de tratar (considerando totalidad de pacientes reclutados). Resultados evaluados a las 52 semanas. Adaptado de Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Ángel M, Herrera R, Barahona MJ, Bueno M, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta.

Estudio	Orlistat			Bupropion-Naltrexona			Liraglutida 3 mg	
	European Multicentre Orlistat Study Group	Orlistat en Primaria (120 mg/x 3 día) *	XENDOS #	COR-I	COR-II	COR-BMOD	SCALE obesidad/ prediabetes	SCALE Mantenimiento ‡
Nº participantes	743	796	3305	1742	1496	793	3731	422
IMC (kg/m ²)	28-47	30-44	≥ 30	30-45	30-45	30-45	≥ 27	≥ 27
Edad (años)	≥ 18	≥ 18	30-60	18-65	18-65	18-65	≥ 18	≥ 18
%PP vs placebo	10.2 vs 6.1	7.9 vs 4.2	9.6 vs 5.6	6.1 vs 1.3	6.4 vs 1.2	9.3 vs 5.1	8.0 vs 2.6	6.2 vs 0.2
Dif. %PP vs pbo.	4.1	3.9	4.2	4.8	4.6	4.2	5.4	6.1
≥ 5% PP vs pbo.	68.5 vs 49.2	50.5 vs 30.7	72.8 vs 45.1	48 vs 16	50.5 vs 17.1	66.4 vs 42.5	63.2 vs 27.1	50.5 vs 21.8
Tasa adherencia	76.5	72	90.6	50	54	57.9	71.9	75

Sión arterial renacuana.

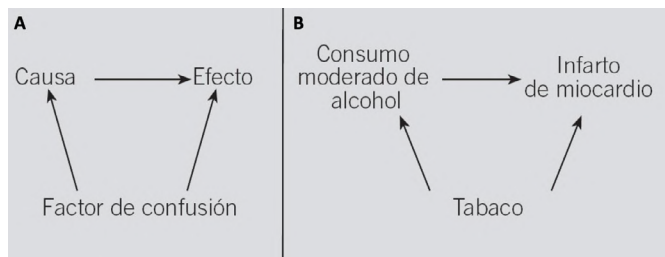


Figura 8. A: Representación esquemática de variable independiente (causa), variable dependiente (efecto) y factor de confusión. B: Ejemplo tabaco como factor de confusión entre relación de consumo moderado de alcohol e infarto de miocardio. Adaptado de: http://www.proyectosame.com/Web_Master_UAM/Confusion/T_Confucion_Interaccion_UAM_2019.pdf

En epidemiología clínica a este tipo de variables se las denomina factores de confusión. Se define factor de confusión como aquella variable intermedia relacionada de forma independiente con otras dos variables entre las cuales se pretende establecer una relación estadística (17). En el ejemplo anterior la diabetes mellitus estaría actuando como un factor de confusión de la relación entre la obesidad y el desarrollo de ERC.

Para controlar los factores de confusión a nivel estadístico se lleva a cabo un ajuste de los resultados observados en función del mismo. Mediante el procedimiento anterior se ha descrito que la obesidad efectivamente se relaciona con el desarrollo de ERC de forma independiente de posibles factores confusores como diabetes mellitus o hipertensión (16).

Mediante la evaluación de la cohorte Framingham se ha estimado que los pacientes obesos tienen un riesgo de desarrollo de ERC al menos estadio 3 aumentado en un 68% respecto a los no obesos (18).

La obesidad se relaciona de forma independiente con el desarrollo de patología renal a nivel glomerular, la denomi-

nada glomerulopatía por obesidad. El signo inicial de la presencia de esta patología es la presencia de proteínas en orina. Inicialmente se trata de albúmina en pequeña cantidad. Según progresa la enfermedad glomerular se produce proteinuria cantidades superiores.

Se señala como base fisiopatología de esta pérdida de proteínas y de las alteraciones posteriores que se producen a la hiperpresión a nivel intra-glomerular repercutiendo en hiperfiltración.

La confirmación diagnóstica de la glomerulopatía por obesidad requiere de biopsia renal. No obstante es usual en la práctica clínica realizar un diagnóstico presuntivo de la misma estableciendo las medidas terapéuticas pertinentes sin precisar de exposición del paciente a los riesgos del desarrollo de este procedimiento invasivo (19).

Además de relacionarse con la génesis de enfermedad renal crónica como se ha detallado en las páginas anteriores, la obesidad puede condicionar los tratamientos que pueden aplicarse para la misma.

Es muy destacable la limitación parcial que la obesidad supone a la instauración del tratamiento de elección de la ERC: el trasplante renal. Si bien no constituye una contraindicación absoluta la obesidad se relaciona con complicaciones de trasplante renal principalmente anatómicas como la dehiscencia-infección de herida quirúrgica o el linfocele. Este último supone una colección de líquido linfático alrededor de zona de intervención quirúrgica que no se reabsorbe normalmente y queda almacenada en la misma pudiendo condicionar dolor local, infección, obstrucción del flujo urinario o de la vascularización arterial o venosa del injerto renal (20).

Por la razón anterior algunos equipos multidisciplinares de nefro-urología consideran una limitación parcial para la inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante renal la presencia de un IMC superior a 35.

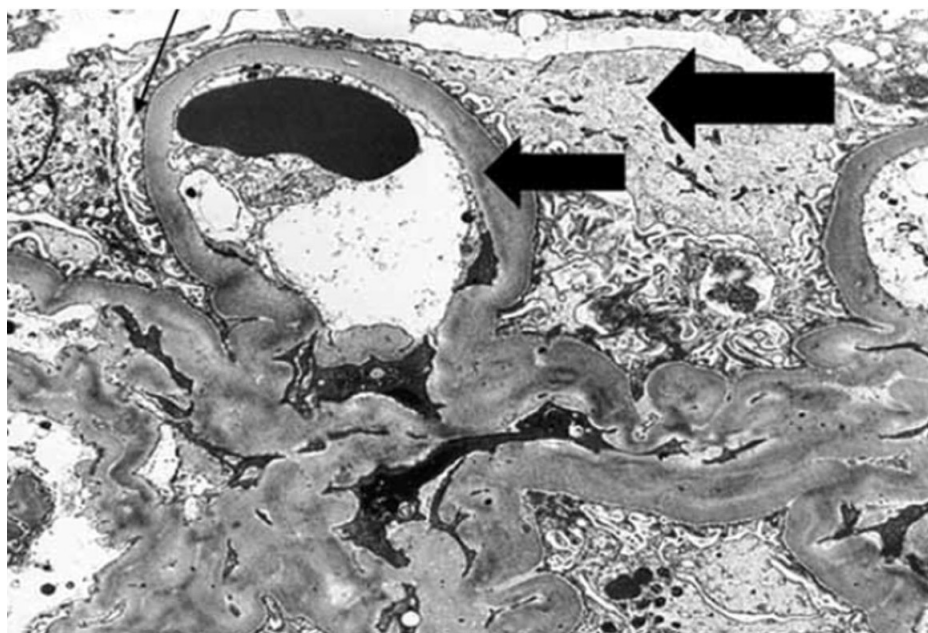


Figura 9. Imagen microscópica de glomerulopatía relacionada con obesidad, flechas señalando esclerosis mesangial y engrosamiento de membrana basal glomerular. Adaptado de: Mathew A v, Okada S, Sharma K. Obesity Related Kidney Disease. Vol. 7, Current Diabetes Reviews. 2011. (19)

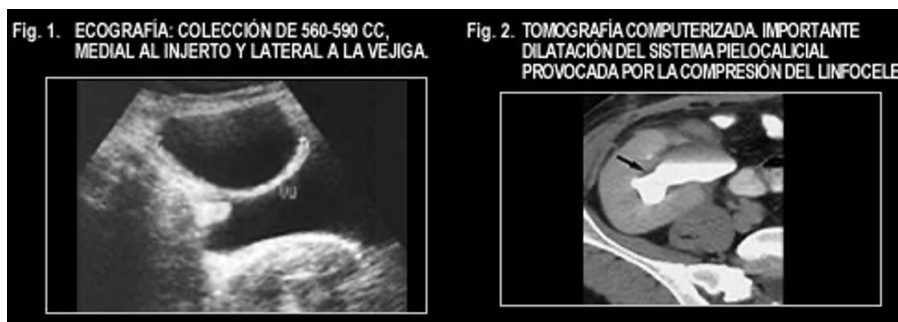


Figura 10. Imagen ecográfica de linfocele anexo a vejiga en relación a intervención quirúrgica injerto renal e imagen tomográfica de dilatación uréter proximal en relación a compresión vía urinaria por el mismo. microscópica de glomerulopatía relacionada con obesidad, flechas señalando esclerosis mesangial y engrosamiento de membrana basal glomerular. Adaptado de: <https://revista.seclaendosurgery.com/secla/seclan3/art05.htm>



Figura 11. Catéter de diálisis peritoneal en proceso de recambio de líquido en paciente obeso. La obesidad se ha relacionado con un aumento en la tasa de complicaciones y en el riesgo de infra-dialización que devenga en fracaso de terapia y necesidad de cambio a técnica de terapia renal sustitutiva alternativa. Adaptado de: <https://www.techtute.com/cr/enfermeria/especializacion/especializacion-dialisis-peritoneal-enfermeria>

La obesidad también tiene repercusiones médica sobre el trasplante renal y su tratamiento. En contexto de un paciente obeso receptor de trasplante renal aumenta el tejido adiposo corpóreo y con ello el volumen de distribución en tratamientos farmacológicos. Esto es especialmente importante en el post-trasplante inmediato en que se reciben tratamientos inmunosupresores (como Micofenolato o Tacrolimus) cuyos niveles farmacológicos en sangre han de ser estrechamente controlados: niveles sobre-rango podrían repercutir en complicaciones infecciosas; niveles infra-rango podrían repercutir en complicaciones inmunológicas de rechazo de injerto renal.

La obesidad también tiene repercusiones sobre las técnicas de terapia renal sustitutiva a ofrecer al paciente. Los paciente con obesidad en diálisis peritoneal cuentan con un mayor peso y por ello con una mayor probabilidad de infra-dialización en el empleo de la técnica. La obesidad se ha relacionado, paradójicamente, con una menor mortalidad

entre los pacientes en hemodiálisis (21). La explicación se ha relacionado con el denominado síndrome de malnutrición-inflamación-arteriosclerosis (síndrome MIA), prevalente entre pacientes en hemodiálisis y para el que la desnutrición supone un factor determinante. Así, los efectos de aumento de mortalidad condicionados por la obesidad se verían compensado en un balance neto por la reducción de mortalidad condicionada por el factor protector que la obesidad supone para el síndrome MIA entre la población en hemodiálisis. Este fenómeno no se produce en estadios previos ERC por lo que la obesidad sí se relaciona con un aumento neto de mortalidad.

Por su parte la enfermedad renal crónica también puede condicionar importantemente el arsenal terapéutico (tanto farmacológico como no farmacológico) cuya aplicación puede considerarse en el tratamiento de la obesidad.

A nivel de tratamientos quirúrgicos la enfermedad renal crónica es uno de los principales determinantes del riesgo quirúrgico (clasificación ASA). Por tanto su presencia puede condicionar o limitar la posibilidad de que un paciente sea operado como tratamiento de obesidad.

No obstante la principal limitación que supone la ERC para la terapéutica de la obesidad es la farmacológica. La principal vía de eliminación farmacológica es la renal por lo que la aplicación de fármacos debe ajustarse a la función renal del paciente.

Así, la ERC (aunque también el fracaso renal agudo) puede suponer no una limitación sino una contraindicación para el empleo de alternativas terapéuticas con demostrada eficacia en el tratamiento de la obesidad. Por ejemplo los fármacos análogos de GLP-1 están contraindicados en pacientes en terapia renal sustitutiva. En tratamiento con Bupropion-Naltrexona la posología debe ajustarse a 180/160mg en pacientes con filtraod glomerular estimado menor de 30 ml/min (15).

ama agencia española de medicamentos y productos sanitarios **cima**

FICHA TECNICA OZEMPIC 0,25 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Figura 12. Ficha técnica Semaglutida Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Adaptado de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/117251002/FT_117251002.html#4-2-posolog-a-y-forma-de-administraci-n

Se señala que otros fármacos disponibles en el tratamiento de la obesidad sí pueden ser aplicados de forma siempre supervisada por especialistas y tomando en consideración el balance de riesgos-beneficios. Estos fármacos incluyen, destacablemente, la Liraglutida y el Orlistar. Como condición necesaria se señala la presencia de ERC no terminal, es decir que el paciente debe tener de forma consistente (tanto de forma crónica como en el momento de la instauración) un FGe estimado superior a 15ml/min (15).

3. DISLIPEMIA

3.1. Definición de dislipemia y enfermedad arteriosclerótica

Los lípidos son moléculas con importantes funciones a nivel biológico. En condiciones fisiológicas actúan como fuente y reserva de energía, son la base molecular de diversas hormonas (denominadas hormonas esteroideas como lo son cortisol o ACTH) y tienen un papel estructural en la síntesis de membranas celulares. A este nivel destacan los fosfolípidos, moléculas que constituyen la unidad funcional fundamental en la síntesis de membranas celulares a nivel sistémico.

Se denomina dislipemia a la condición clínica sobrevenida por la alteración de los niveles séricos de las sustancias lipídicas, muy predominantemente en relación a valores elevados de las mismas. Las principales sustancias lipídicas implicadas en el desarrollo de dislipemia son los triglicéridos (TG), el colesterol total (CT) y la fracción de baja densidad de colesterol (colesterol LDL).

Otras moléculas séricas incluyen la lipoproteína A (LpA) cuyos valores elevados confieren un elevado riesgo cardiovascular y se han relacionado con elevada carga genética o la fracción de alta densidad de colesterol (colesterol HDL).

Existe consenso en la literatura científica al señalar que la dislipemia y más concretamente la hipercolesterolemia (en particular colesterol LDL) se relacionan significativamente con el desarrollo de eventos cardiovasculares y de morbi-mortalidad cardiovascular.

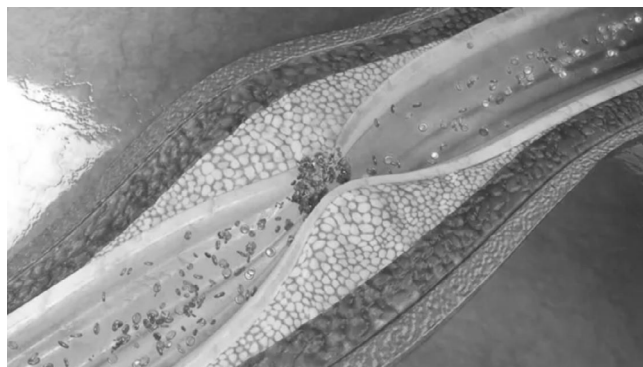


Figura 14. Imagen de placa de ateroma con rotura de pared intimal arterial y proceso de formación de coágulo sanguínea. Adaptado de: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-biomarcador-detecta-existencia-aterosclerosis-antes-tener-sintomas-20200421142258.html>

La base fisiopatológica de esta relación claramente establecida parece recaer sobre la enfermedad arteriosclerótica a nivel vascular con la formación de las denominadas placas de ateroma. Consisten en depósitos de material lipídico a nivel de las paredes arteriales. Estos depósitos se ven promovidos por la presencia de niveles séricos persistentemente elevados de sustancias lipídicas en contexto de dislipemia.

La enfermedad arteriosclerótica repercute en una disminución crónica del flujo arterial comprometiendo la funcionalidad destacando a nivel de extremidades inferiores: enfermedad arterial periférica e isquemia crónica de miembros inferiores. Igualmente las placas de ateroma condicionan una inflamación local de la pared arterial y son susceptibles de rotura con liberación de material lipídico al torrente sanguíneo y génesis de un trombo sanguíneo que pueda desplazarse por la circulación repercutiendo en eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio o ictus isquémico.

Si bien la dislipemia es un problema clínico relevante en la población general y no exclusivo de la población con enfermedad renal crónica, sí que presenta unas caracte-

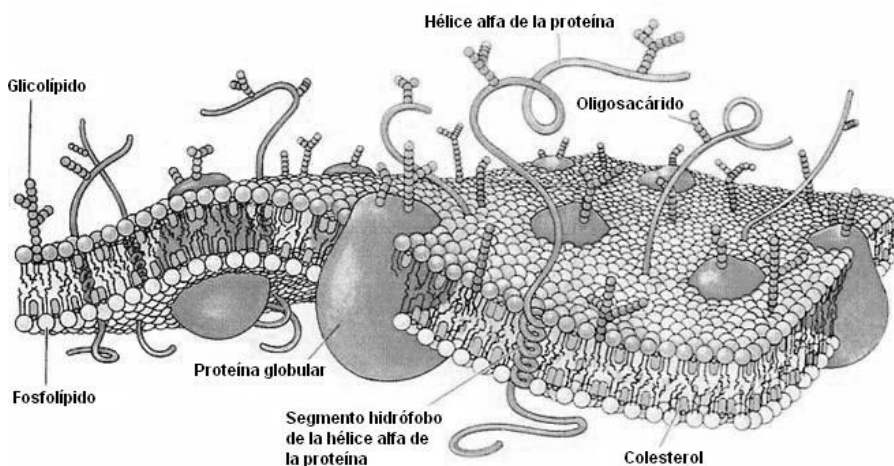


Figura 13. Entre las funciones biológicas de las moléculas lipídicas se encuentra la estructural a nivel de síntesis y renovación de membranas celulares, destacando las moléculas de fosfolípidos. Adaptado de: https://es.wikipedia.org/wiki/Membrana_plasmática_eucariota

Tabla 3. Resumen de alteraciones en niveles séricos de diversas sustancias lipídicas en enfermedad renal crónica y diferentes situaciones del espectro de la misma. Adaptado de: Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. Vol. 18, Journal of the American Society of Nephrology. 2007. p. 1246–61. (22)

	Enfermedad renal crónica	Hemodiálisis	Díalisis peritoneal	Trasplante renal	Síndrome nefrótico
Triglicéridos	Aumentan	Altos	Altos	Altos	Muy altos
CT	Aumentan	Normal-altos	Altos	Altos	Muy altos
LDL-C	Aumentan	Normal-altos	Altos	Altos	Muy altos
HDL-C	Bajos	Bajos	Bajos	Normal-bajos	Bajos
Apo A-I	Disminuyen	Bajos	Bajos	Normal-bajos	Aumentan
Apo A-IV	Aumentan	Altos	Altos	Altos	Altos
Apo B	Aumentan	Normal-bajos	Altos	Altos	Altos
Lp(a)	Aumentan	Altos	Muy altos	Altos	Muy altos

rísticas particulares en esta población. Destacablemente la incidencia y prevalencia de dislipemia en superior en los pacientes ERC y se mantienen su asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de eventos cardiovasculares menores y mayores incluyendo deceso de causa cardiovascular.

Actualmente se incluye a la ERC como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de dislipemia que viene a sumarse a los factores clásicos conocidos como son el sedentarismo, la obesidad, la dieta poco saludable, la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo o los antecedentes familiares de dislipemia.

A nivel analítico se producen alteraciones lipídicas específicas entre los pacientes con ERC como son el aumento de TG, de CT o de colesterol LDL. Otras situaciones a nivel nefrológico como son la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, el trasplante renal o el síndrome nefrótico tienen sus propias repercusiones específicas a nivel de condicionamiento de valores séricos de sustancias lipídicas que se resumen en la tabla 3 (22).

3.2. Alternativas terapéuticas en dislipemia

3.2.1. Medidas generales tratamiento de la dislipemia

Como se ha detallado la dislipemia es una condición clínica prevalente y que condiciona importante morbi-mortalidad tanto entre población general como entre población con ERC.

De forma análoga a lo detallado en el apartado de tratamiento de la obesidad, la bibliografía científica coincide en señalar como primera y fundamental medida del tratamiento de la dislipemia el establecimiento de medidas higiénico-dietéticas y de ejercicio físico regular.

A nivel dietético la recomendación general clásica para el control de la dislipemia consistía en una dieta baja en productos lipídicos. Posteriormente se amplió la recomendación de aportes bajos en hidratos de carbono. Se demostró

que los hidrato de carbono de ingestión dietética podían ser transformados a nivel orgánico en productos lipídicos.

Investigación recientes por parte de equipos profesionales multidisciplinares españoles con imparto y repercusión a nivel global en el ámbito de la bibliografía académica han señalado que la dieta relacionada de forma consistente con una mejoría y mantenimiento de apropiado perfil lipídico es la denominada dieta mediterránea. Por tanto, al igual que se señaló en el tratamiento de la obesidad, la dieta mediterránea es aquella cuyo establecimiento se recomienda en pacientes con dislipemia.

Igualmente transcendental cara al control de la dislipemia se recomienda encarecidamente la abstinencia completa de hábitos tabáquico y enólico.

3.2.2. Medidas farmacológicas del tratamiento de la dislipemia

No obstante la adherencia a estas medidas puede ser insuficiente y repercutir en un mal control crónico de los lípidos sanguíneos que condicione un exceso de riesgo cardiovascular en el paciente.

Tanto en población general como, especialmente, en poblaciones con un constatado riesgo cardiovascular elevado como son los pacientes con antecedente de evento cardiovascular previo (ejemplo infarto agudo de miocardio o ictus isquémico) o los pacientes con ERC se considera prioritario la búsqueda y despistaje de la presencia de dislipemia y la consecución de un correcto control de la misma en caso de identificación. Para lo anterior se dispone de un arsenal de terapéutica farmacológica de constatada efectividad. Se resumen a continuación los principales fármacos en el tratamiento de la dislipemia y su características (23):

1. Fibratos

Se trata de fármacos agonistas del receptor alfa del proliferador de peroxisoma e inciden en la regulación del

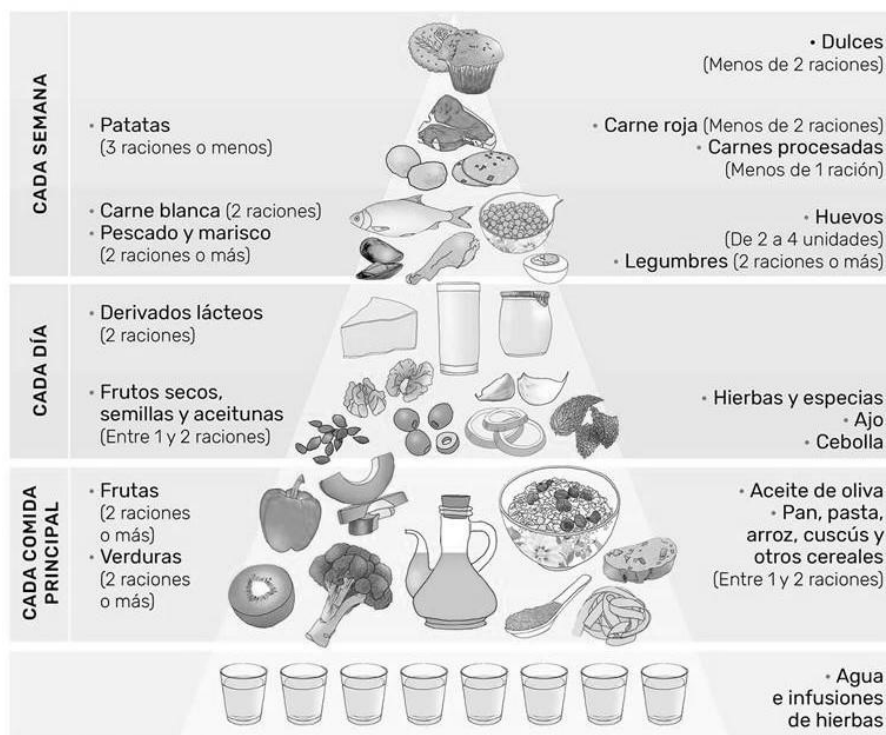


Figura 15. Imagen esquemática de pirámide alimentaria dieta mediterránea. Adaptado de: https://www.clara.es/belleza/cuerpo/dieta-mediterranea-actual_15833

metabolismo fosfolipídico. Su principal efecto farmacológico se produce a nivel de una disminución en el nivel de triglicéridos séricos. La reducción estimada respecto al nivel basal de TG que se produce tras la instauración de fibratos se cuantifica aproximadamente en el 50%. Igualmente se ha descrito una reducción aproximada del 20% en los niveles de colesterol LDL, si bien puede producirse un aumento paradójico inicial en sus niveles inmediatamente tras la instauración.

Los principales efectos secundarios de este perfil de fármaco son a nivel gastrointestinal tipo dispepsia o diarrea. Estos efectos secundarios son los más frecuentes y ocurren en aproximadamente el 5% de pacientes a tratamiento. Se ha descrito un efecto adverso infrecuente pero grave entre pa-



Figura 16. Diagnóstico ecográfico de un caso de pancreatitis aguda médica, complicación infrecuente y grave entre pacientes a tratamiento con fibratos. Adaptado de: <https://diplomadomedico.com/pancreatitis-aguda-7/>.

cientes a tratamiento: el desarrollo de pancreatitis aguda de etiología farmacológica. Generalmente la misma no reviste gravedad y se autolimita tras la retirada del fármaco.

Merece mención especial la interacción farmacológica entre pacientes ERC de los fármacos de tipo fibrato. Estos se asocian a una elevación sostenida de los niveles de homocisteína y también de creatinina séricas, tanto a corto plazo tras su instauración como a largo plazo. Según la bibliografía científica no se trata de un verdadero aumento de creatinina sérica sino de una alteración en su determinación a nivel analítico. Es un efecto total y rápidamente reversible con posterioridad a la retirada del mismo.

Metanálisis específicamente dirigidos a la evaluación de esta cuestión han descartado que el aumento de creatinina sérica se asocie a un genuino efecto deletéreo a nivel renal a corto, medio o largo plazo (24). Es decir, en el curso de tratamiento activo con fibratos sí que sería observable un ascenso de creatinina sérica y un descenso de filtrado glomerular, el cual es reversible y transitorio con posterioridad a su retirada. No obstante, y en caso de mantenerse esta medicación en pacientes con ERC no se objetiva un aumento de riesgo de progresión de la misma. Lo anterior se resume en la figura 17.

La retirada de los fármacos tipo fibrato en los pacientes con ERC es una medida habitual entre los clínicos tanto especialistas como no especialistas en nefrología. Si bien, esta medida no parece estar completamente sustentada por evidencia científica constatada y su aplicación continúa siendo objeto de debate.

Por un lado hay autores que señalan que se estaría privando al paciente de un fármaco de demostrada efectividad en el tratamiento de una repercusión clínica de demostra-

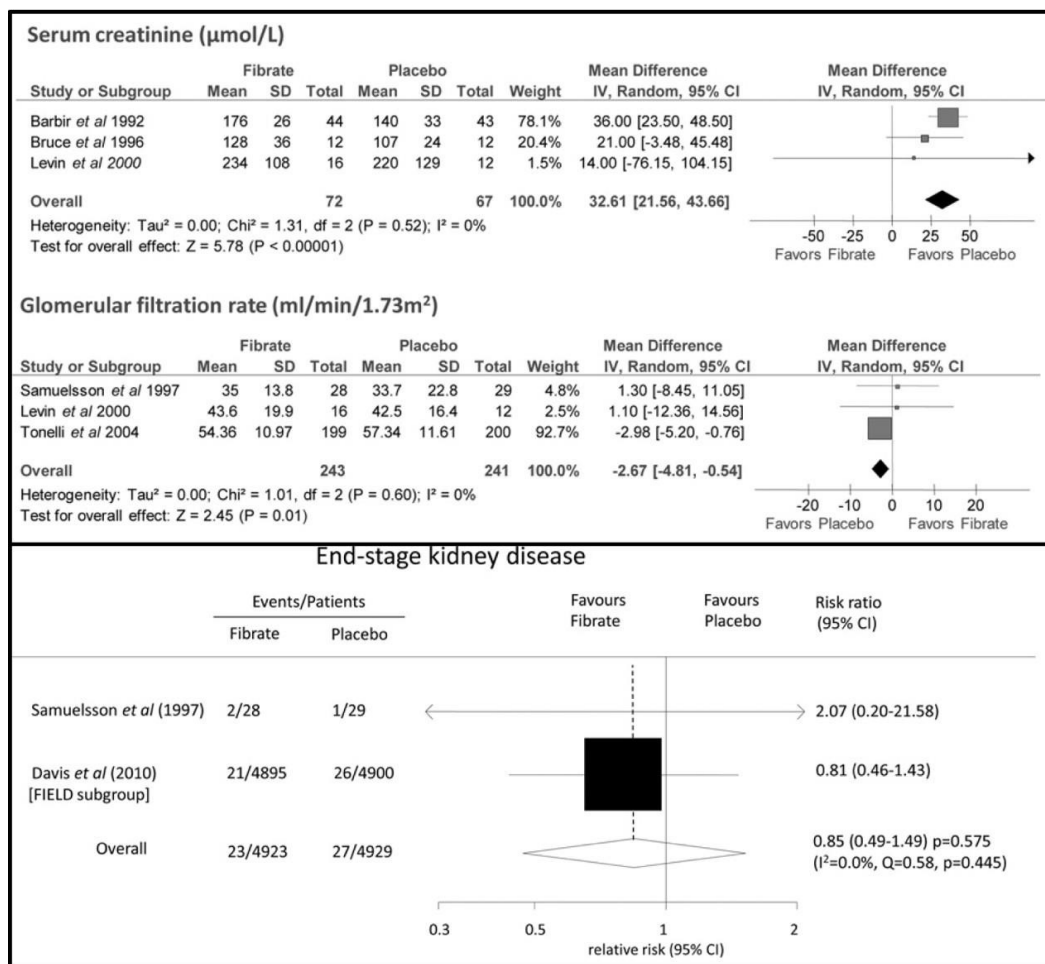


Figura 17. Figuras representativas de resultados metanálisis dirigidos a evaluar los efectos de los fibratos entre pacientes con enfermedad renal crónica: si bien en el curso de tratamiento activo sería observable un ascenso de creatinina sérica y un descenso de filtrado glomerular, este no se relaciona con un aumento de riesgo de progresión de la enfermedad renal. Adaptado de: Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 13;60(20):2061–71. (24).

da gravedad como son la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia. Otros autores señalan que el aumento de la creatinina sérica que se produce en caso de tratamiento con fibratos en pacientes ERC puede comprometer la aplicación de otros tratamientos necesarios y dificultar la valoración evolutiva en el seguimiento de la patología. Ejemplos de este tipo de fármacos son el fenofibrato, el gemfibrozilo o el bezafibrato.

2. Quelantes de ácidos biliares

Se trata de fármacos que se unen de forma no reversible a los ácidos biliares a nivel intestinal. De esta forma se imposibilita su reabsorción a nivel intestinal para su re-utilización a nivel hepático, proceso denominado recirculación enterohepática.

Mediante la limitación de la recirculación entero-hepática se limita la disponibilidad de ácidos y sales biliares recirculados a nivel hepático. De esta forma se limita la disponibilidad de materia prima para la síntesis de las mismas y es preciso sintetizar ácidos biliares a partir de reservas hepáticas de colesterol.

Este aumento de catabolismo de colesterol para la producción de ácidos biliares produce a nivel fisiológico un au-

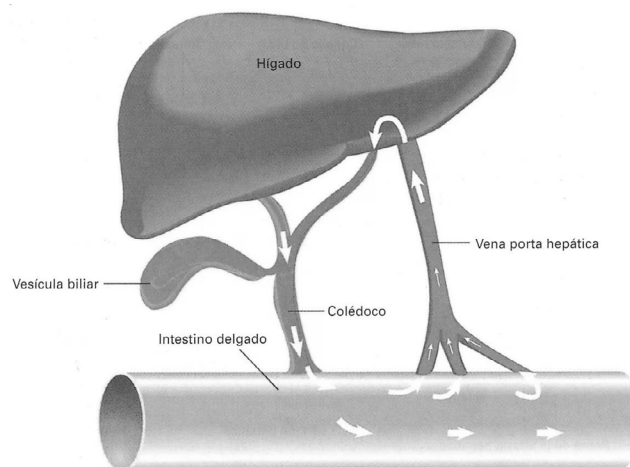


Figura 18. Representación esquemática de recirculación entero-hepática, proceso fisiológico limitado a nivel farmacológico por fármacos quelantes de ácidos biliares. Adaptado de: [https://image.slidesharecdn.com/8-hgado-130212155818- phpapp02/75/8hgado-13-2048.jpg?cb=1667677994](https://image.slidesharecdn.com/8-hgado-130212155818-phpapp02/75/8hgado-13-2048.jpg?cb=1667677994).

mento de compensatorio de la actividad de la molécula LDLR, que a su vez atrapa el colesterol LDL de la circulación sistémica reduciendo su concentración.

La disminución de colesterol LDL con el uso de quelantes de ácidos biliares se cuantifica aproximadamente en un 20% a dosis máximas.

Estos fármacos condicionan frecuentes efectos adversos a nivel gastro-intestinal destacando estreñimiento, dispepsia y náuseas-vómitos. Los mismo se producen incluso con posologías que incluyen dosis bajas de aporte farmacológico. Adicionalmente son fármacos con notable interacción con otros fármacos disponibles, debiendo administrarse o bien 4 horas antes o bien 1 hora después de multitud de otros fármacos.

Ambos factores se combinan para explicar un considerable condicionamiento del empleo de estos fármacos en la práctica clínica habitual por lo que su aplicación es limitada. Ejemplos de este tipo de fármacos son la colestamina, el colestipol o el colesevelam.

3. Ezetimiba

Se trata de un fármaco que inhibe selectivamente la absorción a nivel intestinal de colesterol biliar o dietético. No condiciona la absorción del resto de nutrientes dietéticos. Realiza esta acción inhibiendo la proteína Niemann-Pick 1 a nivel de las vellosidades intestinales.

Se produce un fenómeno análogo a lo señalado en los fármacos quelantes de ácidos biliares: la ezetimiba produce una reducción de la cantidad de colesterol disponible a nivel hepático, aumentando su catabolismo, la expresión de la molécula LDLR y la captación de colesterol LDL a nivel sérico disminuyendo sus niveles.

La disminución de colesterol LDL con el uso de ezetimiba a dosis de 10mg por día se ha cuantificado entre 15-22%. El uso de ezetimiba en combinación con estatinas reperc en una reducción adicional de entre 21-27% de colesterol LDL.

El estudio IMPROVE-IT evaluó específicamente el valor añadido de la combinación de la ezetimiba con estatinas. Se constató un efecto analítico beneficioso a nivel de descenso de colesterol LDL en relación al tratamiento combinado.



Figura 20. Gama de fármacos con diferentes combinaciones de fármaco tipo estatina (atorvastatina a dosis variables) con ezetimiba con posología fija 10mg cada 24 horas. Adaptado de: <https://www.mims.com/hongkong/drug/info/atozet?type=full>

Y, aún más relevante, también se constató un efecto clínico beneficioso a nivel de reducción de eventos cardiovasculares en relación al tratamiento combinado. (25)

La evidencia científica señalada explica que el tratamiento combinado de estatinas y ezetimiba sea muy frecuente en la práctica clínica. Para facilitar el cumplimiento farmacológico se han desarrollado comprimidos que de forma unitaria incluyen ambos compuestos farmacológicos.

4. Estatinas

Se trata de fármacos que inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) de forma competitiva. La enzima inhibida es el paso

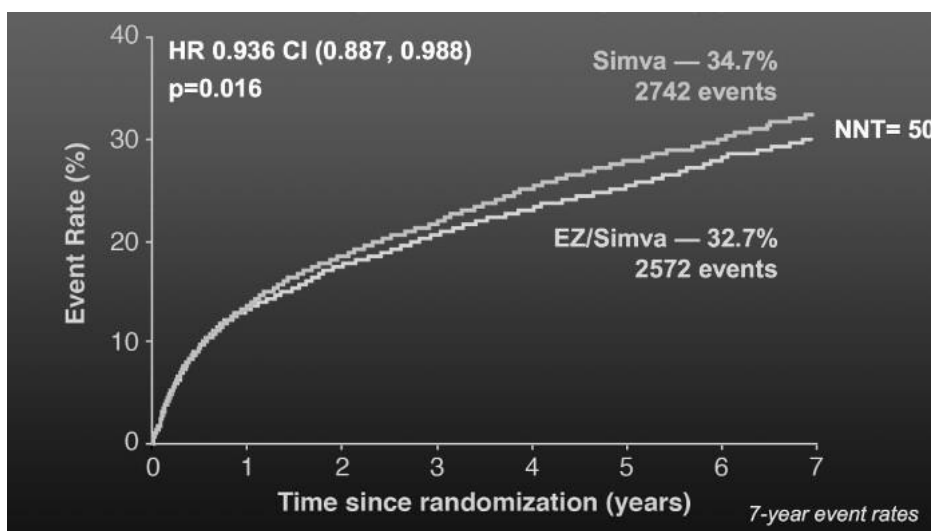


Figura 19. Representación esquemática de resultados estudio IMPROVE-IT constatando una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares en relación al tratamiento combinado a simvastatina de ezetimiba. Adaptado de: <https://secardiologia.es/blog/rec/7360-improve-it-ezetimiba-simvastatina-versus-monoterapia-con-simvastatina-en-resultados-cardiovasculares-tras-sindrome-coronario-agudo>.

Tabla 4. Clasificación de estatinas en función de potencia según grado de reducción de colesterol grado de reducción de fracción de baja densidad de colesterol (colesterol LDL). Adaptado de: *Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. Revista Uruguaya de Cardiología. 2019 Dec 1;34(3). (26)*

Clasificación de las estatinas	Reducción de C-LDL (%)	Tipo y dosis diaria
Baja intensidad	< 30%	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg
Moderada intensidad	30% - 49%	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40-80 mg Fluvastatina XL 80 mg Pitavastatina 1-4 mg
Alta intensidad	≥ 50%	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg

crítico en el proceso de síntesis de colesterol. Mediante su inhibición se produce un descenso sostenido del colesterol disponible a nivel fisiológico de forma que se produce un aumento de los receptores LDL en la superficie hepatocitaria, un aumento en la captación de colesterol LDL circulante y una reducción efectiva en sus niveles séricos.

No obstante el perfil farmacológico favorable de las estatinas a nivel de dislipemia no se limita a la reducción de colesterol LDL. Se ha descrito también su asociación con un descenso de triglicéridos y lipoproteína A, así como un aumento de colesterol HDL. La clasificación farmacológica de las estatinas depende de lo que se denomina potencia.

La potencia farmacológica define la reducción media de colesterol LDL desde instauración del tratamiento hipolipemiante. Las estatinas de alta intensidad deben conseguir de forma consistente una reducción igual o superior al 50%. Las principales son atorvastatina y rosuvastatina. La citada reducción en el nivel de triglicéridos séricos con tratamiento con estatinas se ha cuantificado entre un 10-20%.

Se han definido efectos de las estatinas que excederían su papel a nivel del control de niveles séricos de lípidos y sus consecuencias relacionadas. Los mismos se han denominado efectos pleiotrópicos. Incluyen, destacablemente efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Han sido identificados y demostrados a nivel de experimentación in vitro, si bien su aplicabilidad clínica continúa siendo motivo de controversia.

Otro efecto pleiotrópico propuesto es la estabilización de la placa de ateroma. Se ha propuesto que al limitar los efectos inflamatorios a nivel de la placa de ateroma las estatinas limitan la posibilidad de rotura superficial de la misma y con ello las complicaciones relacionadas con la arteriosclerosis como la estenosis arterial, la trombosis o el embolismo arterial.

Las estatinas tienen un perfil subóptimo de interacción farmacológica. Son metabolizadas a nivel hepático por la enzima citocromo P450. Así, los fármacos que inciden en un estímulo o inhibición de la misma condicionan los niveles séricos de las estatinas y se relacionan con un potencial aumento de riesgo de complicaciones. Las principales interacciones farmacológicas de las estatinas se resumen a continuación:

Tabla 5. Tabla resumen fármacos con potencial interacción descrita con estatinas. Adaptado de: *Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol. 2020 May 1;73(5):348-53. (23).*

Fármacos antiifecciosos	Antagonistas del calcio	Otros
Itraconazol	Verapamilo	Ciclosporina
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipino	Amiodarona
Eritromicina		Ranolazina
Claritromicina		Zumo de pomelo
Telitromicina		Nefazodona
Inhibidores de la proteasa del VIH		Gemfibrozilo

Los efectos deletéreos de las estatinas a nivel renal son controvertidos. A nivel experimental se han relacionado con un aumento de frecuencia de proteinuria que se ha cuantificado en un 12%. No se ha descrito repercusión del tratamiento con estatinas a nivel glomerular, la proteinuria sería de origen tubular por un compromiso de la reabsorción tubular. Tampoco se ha descrito un aumento de riesgo de progresión de la ERC o del desarrollo de enfermedad renal terminal. Adicionalmente, estudios clínicos en población en tratamiento describen una escasa frecuencia de proteinuria, en muchos de ellos no superior a la observada en el grupo de pacientes sin tratamiento.

5. Fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtililina/kexina 9 (iPCSK9)

Se trata de fármacos que inhiben de forma no competitiva la proproteína convertasa subtililina/kexina 9 (iPCSK9), implicada en la síntesis y el control de los receptores LDLR. En condiciones fisiológicas esta enzima reduce la eliminación a nivel de destrucción lisosomal del receptor LDLR. Al haber menor expresión de receptor LDLR en la superficie celular hepatocitaria se produce una menor reabsorción de colesterol LDL aumentando su concentración sérica.

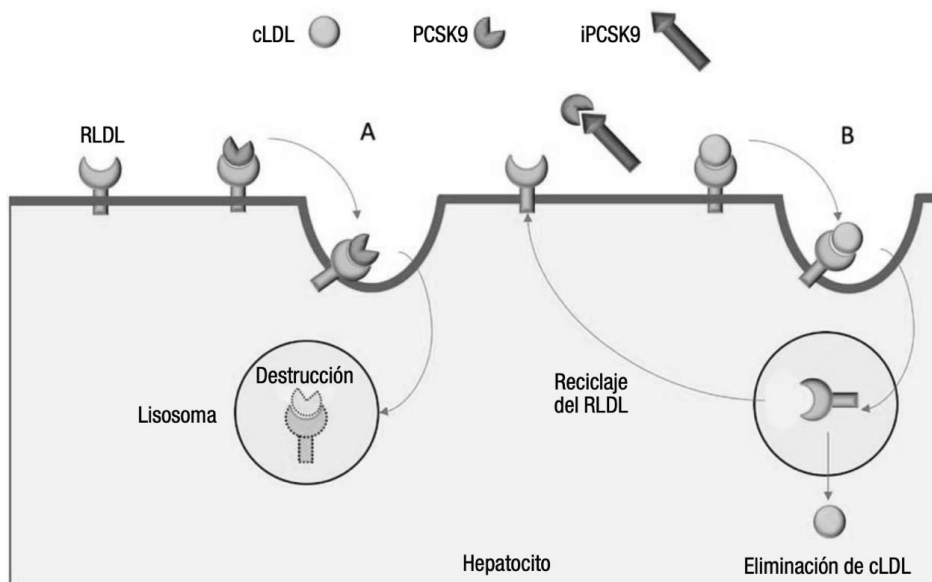


Figura 21. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/keicina 9 (iPCSK9). Adaptado de: López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico A Brief History. PCSK9 Inhibition and Its Clinical Development [Internet]. Vol. 17, Rev Esp Cardiol Supl. 2017. (27)

El fenómeno contrario es el mecanismo de acción de los fármacos iPCSK9 sigue el proceso contrario: se reduce la destrucción de LDLR aumentando su expresión en membrana, aumentando la captación de LDL sérico y reduciendo sus niveles.

El uso combinado de iPCSK9 y estatinas tiene un efecto sinérgico dado que en estas últimas aumentan la expresión de la encima PCSK9. Los dos fármacos incluidos en este grupo farmacológico son de tipo anticuerpo monoclonal: alirocumab y evolocumab.

Se trata de fármacos de muy elevada efectividad. Se ha cuantificado la reducción de colesterol LDL en tratamiento combinado de estatinas e iPCSK9 entre 46-73%. También se ha demostrado efectividad a nivel de reducción de efectos clínicos, por el momento a corto plazo dada la reciente aparición de este perfil farmacológico.

La vía de administración de estos fármacos es subcutánea con una administración quincenal o mensual. El principal problema en relación al tratamiento con fármacos tipo anticuerpo monoclonal es el desarrollo de anticuerpos, potencialmente relacionados con desarrollo de reacciones y enfermedades autoinmunes.

3.3. Objetivos terapéuticos en contexto de enfermedad renal crónica

En las páginas anteriores se ha incidido en la elevada incidencia y prevalencia de dislipemia entre la población con enfermedad renal crónica así como las repercusiones a nivel de riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares (menores y mayores) y de morbi-mortalidad cardiovascular. Así mismo se ha detallado el arsenal de medidas tanto higiénico-dietéticas como farmacológicas disponible para su tratamiento. Habitualmente las medidas farmacológicas son imprescindibles para un correcto control de la condición clínica en este perfil de paciente.

Dado que la población con ERC tiene un alto riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular se hace imprescindible controlar apropiadamente la dislipemia relacionada con su ocurrencia pero resulta así mismo imprescindible contar con una definición concreta de lo que se considera un control apropiado.

Al respecto, las guías de la Sociedad Americana de Cardiología han definido unos niveles de control de dislipemia en función del grado de función renal y de proteinuria,

Tabla 6. Categorización de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en función del grado de función renal y proteinuria. Adaptado de: Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337. (28)

Patients with CKD		
CKD without diabetes or ASCVD	Moderate CKD (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² and ACR <30 or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ² and ACR 30–300 or eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² and ACR >300)	High-risk
	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m ² or eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² and ACR >30)	Very high-risk

factores que se han relacionado con el incremento de riesgo. (28)

Para los pacientes con definición de alto riesgo cardiovascular se fija un objetivo de colesterol LDL menor de 70 mg/dL, para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular menor de 55 mg/dL.

Los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular son todos aquellos con FGe menor de 30 mL/min o aquellos con FGe entre 30-45 mL/min y cualquier grado de proteinuria cuantificada.

Dados los ambiciosos objetivos terapéuticos en este perfil de población la terapéutica farmacológica es usualmente imprescindible. Los fármacos recomendados como base del arsenal farmacológico son las estatinas. Se recomiendan estatinas de alta intensidad (explicado en el apartado correspondiente) y, de entre ellas, muy especialmente la atorvastatina y la rosuvastatina.

En caso de control lipídico insuficiente se recomienda el uso de estatinas-ezetimiba en combinación en un solo comprimido diario. En caso de persistir control subóptimo deben investigarse y aplicarse las medidas adicionales que estén disponibles y resulten aplicables hasta el objetivo. Destaca el posible empleo de fármacos inhibidores de PCSK-9.

Estos fármacos tipo estatina o ezetimiba son de metabolización predominantemente hepática y no precisan de ajuste posológico. No obstante se deben mantener entre la población ERC estrechas medidas de vigilancia de posibles efectos secundarios desarrollados tras su instauración.

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

4.1. Definición de hipertensión arterial

La de hipertensión arterial (HTA) senso estricto viene definida por la presencia de valores ≥ 140 mmHg de presión

arterial sistólica y/o unos valores ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica. En función de la presencia de una de ellas o ambas la hipertensión arterial se clasifica en sistólica, diastólica y sisto-diastólica. En función del grado. En función del grado de valores de presión arterial se define tanto la presión arterial óptima como los rango denominados pre-hipertensión arterial y los diferentes grados de HTA definidos.

Merece mención especial la diferencia en estos valores respecto a los que se encuentran en la definición de los condicionantes del síndrome metabólico. Es decir, un paciente puede cumplir característica definitoria de síndrome metabólico sin tener presión arterial en rango de HTA sino presión arterial en rango normal-elevado.

4.2. Alternativas terapéuticas en la hipertensión arterial

Al igual que lo indicado en los casos de dislipemia y obesidad las medidas higiénico-dietéticas son la base fundamental del tratamiento de la HTA. Existe una multitud de fármacos en el arsenal terapéutico de tratamiento de la HTA como son los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los betabloqueantes, los calcio-antagonistas o los fármacos diuréticos.

Conforme a las guías de la Sociedad Americana de Cardiología en la actualidad se recomienda, en caso de requerimiento de instauración de tratamiento farmacológico, emplear de entrada dos fármacos en combinación en un solo comprimido. (28) La justificación para lo anterior es el hecho de que se ha descrito un importante porcentaje de pacientes con hipertensión arterial conocida tratamiento antihipertensivo establecido pero valores de presión arterial (tanto en toma domiciliaria como en monitorización automatizada de presión arterial) de mal control de valores presión arterial. (29)

Tabla 7. Clasificación de grados de hipertensión arterial. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Adaptado de: Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337. (28)

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	< 120	Y	< 80
Normal	120-129	Y/O	80-84
Normal-alta	130-139	Y/O	85-89
HTA grado 1	140-159	Y/O	90-99
HTA grado 2	160-179	Y/O	100-109
HTA grado 3	≥ 180	Y/O	≥ 110
HTA sistólica	≥ 140	Y	< 90

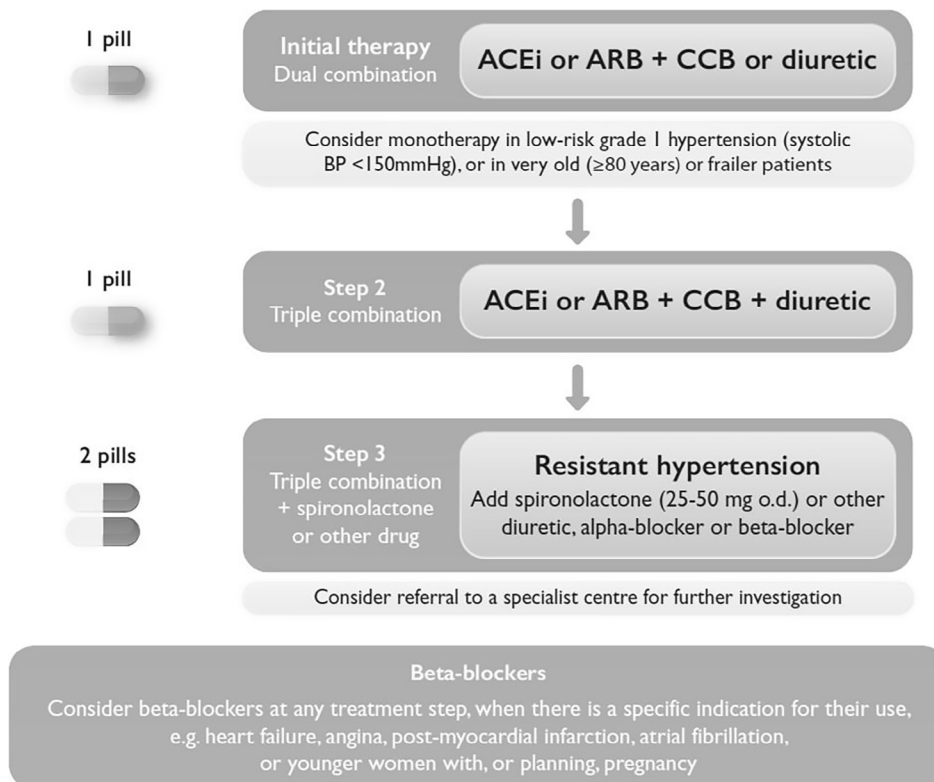


Figura 22. Algoritmo de tratamiento recomendado por la Sociedad Americana de Cardiología en el tratamiento de la hipertensión arterial. Destaca como novedad respecto a guías de práctica clínica previas la recomendación de tratamiento farmacológico combinado de entrada. Adaptado de: Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337. (28)

4.3. Repercusión nefrológica de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial supone un compromiso renal a nivel glomerular. El exceso de presión al que se somete de forma crónica la arteriola aferente y con ello el glomérulo renal desencadena la senescencia y esclerosis glomerular. Este proceso se denomina nefroangiosclerosis, abreviada NAE, que es el mecanismo principal por el que la HTA lesiona el riñón.

Al producirse esclerosis glomerular se produce un proceso de retroalimentación positiva. Los glomérulos restantes no

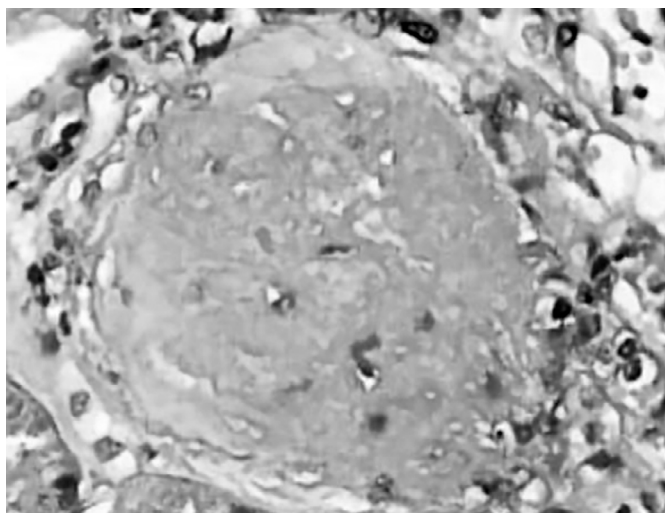


Figura 23. Glomérulo renal globalmente esclerosado en contexto de hipertensión arterial (nefroangiosclerosis). Adaptado de: https://kidney-pathology.com/Patrones_de_lesion.html. (30)

esclerosados se verán sometidos a una mayor presión que anteriormente a la esclerosis de los previos, por lo que su propia esclerosis resulta más probable.

En relación a lo anterior se produce un deterioro progresivo de función renal y un aumento progresivo de pérdida de proteínas por vía glomerular y urinaria. La proteinuria repercute a su vez en sus propias consecuencias deletéreas tanto a nivel de función renal como en relación a aumento de eventos cardiovasculares.

La NAE producida a nivel renal por el efecto crónico de HTA no tiene un tratamiento específico ni es un proceso reversible dado que la esclerosis glomerular identificada a nivel anatomopatológico es proceso de muerte celular y fibrosis. (30)

De entre los fármacos incluidos en el tratamiento de la HTA se consideran especialmente recomendables en caso de disfunción renal los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona como Olmesartan o Losartan. Se ha descrito que estos fármacos contribuyen a controlar la proteinuria en el contexto de disfunción renal, que a su vez repercute sobre la progresión de la propia enfermedad. Estos fármacos limitan la vasoconstricción de la arteriola aferente renal, limitando con ello la presión arterial intra-glomerular y dificultando la ocurrencia de proteinuria. (31)

Un notable efecto adverso que controlar en el tratamiento con estos fármacos, especialmente en caso de disfunción renal (sea aguda o crónica) es el desarrollo de alteraciones hidroelectrolíticas de como son la hiponatremia o la

hiperkalemia. La hiperkalemia puede ser potencialmente grave comprometiendo la función cardiaca.y prescisando de atención clínica urgente. (32)

BIBLIOGRAFÍA

- Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
- Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
- Harrison S, Couture P, Lamarche B. Diet quality, saturated fat and metabolic syndrome. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–10.
- Deboer MD. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Clifton P. Metabolic syndrome—role of dietary fat type and quantity. *Nutrients*. 2019 Jul 1;11(7).
- Cucchiari D, Torregrosa JV. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología*. 2018 Nov;38(6):579–86.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243–62.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018 Nov;38(6):606–15.
- Rroji M, Figurek A, Spasovski G. Should we consider the cardiovascular system while evaluating CKD-MBD? Vol. 12, *Toxins*. MDPI AG; 2020.
- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Ab-basi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov;392(10159):1736–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322037>
- Szeto CC, Li PKT. Peritoneal dialysis–associated peritonitis. Vol. 14, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2019. p. 1100–5.
- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016 Jun;69(6):579– 87.
- Obesidad y medio sociofamiliar.
- Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Ángel M, Herrera R, Barahona MJ, Bueno M, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta.
- Stasi A, Cosola C, Caggiano G, Cimmarusti MT, Palieri R, Acquaviva PM, et al. Obesity-Related Chronic Kidney Disease: Principal Mechanisms and New Approaches in Nutritional Management. Vol. 9, *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A.; 2022.
- Factor de confusión.
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, Obesity, and the Development of Stage 3 CKD: The Framingham Heart Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008 Jul;52(1):39–48.
- Mathew A v, Okada S, Sharma K. Obesity Related Kidney Disease. Vol. 7, *Current Diabetes Reviews*. 2011.
- Lopez Garcia D, Manuel Janeiro Pais J, Gonzalez Dacal J, Zarraonandia Andraca A, Casas Agudo P, Martinez Breijo S, et al. GIANT LYMPHOCELE AFTER RENAL TRANSPLANTATION. CASE REPORT AND BIBLIOGRAPHIC REVIEW. Vol. 62, *Case Reports Arch. Esp. Urol*. 2009.
- Zeki Tonbul H, Demir M, Altintepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, et al. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2006 Jul 1;28(4):287– 94.
- Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. Vol. 18, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. p. 1246–61.
- Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol*. 2020 May 1;73(5):348–53.
- Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2061–71.
- Inactivating Mutations in NPC1L1 and Protection from Coronary Heart Disease. *New England Journal*

- of Medicine [Internet]. 2014 Nov 27;371(22):2072–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405386>
26. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. Revista Uruguaya de Cardiología. 2019 Dec 1;34(3).
 27. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico A Brief History. PCSK9 Inhibition and Its Clinical Development [Internet]. Vol. 17, Rev Esp Cardiol Supl. 2017. Available from: <https://www.revespcardiol.org/?ref=118489617>,
 28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
 29. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. Vol. 27, High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. Adis; 2020. p. 547–60.
 30. Hernandez CD, Cuadrado Martin L, Marlene Viero R, Farias Cerolli C, Esbrille de Moraes C, dos Santos Silva V, et al. Correspondência para. 2011.
 31. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. Vol. 33, Journal of Veterinary Internal Medicine. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 363–82.
 32. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, Ferro CJ, Mallamaci F, Mark PB, et al. Hyperkalemia in chronic kidney disease in the new era of kidney protection therapies.