

JORNADAS

Jornadas del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes Alteraciones electrolíticas y del metabolismo en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Parte 2

Conference of the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society

Electrolyte and metabolism alterations in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Part 2

Comité de Nefropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes

Experta: Alicia Elbert¹

Participantes (en orden alfabético): María Florencia Aranguren², Bárbara Arinovich³, Teresa Bensusan⁴, Fabiana Dávila⁵, Guillermo De´Marziani⁶, Guillermo Dieuzeide⁷, Natalia Lueje⁸, Gabriela Medek⁹, Estrella Menéndez¹⁰, Emilio Nader¹¹, Liliana Miriam Obregon¹², Jimena Soutelo¹³, Fabiana Vázquez¹⁴, Mariela Volta¹⁵

Coordinadoras: Jimena Soutelo¹³, Yanina Castaño¹⁶

RESUMEN

En el paciente con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), las alteraciones electrolíticas y metabólicas constituyen un verdadero desafío. En noviembre de 2021, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo óseo mineral, y las consideraciones dietarias en ERC y DM.

Palabras clave: diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; alteraciones electrolíticas; metabolismo óseo mineral; dieta.

ABSTRACT

In patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD), electrolyte and metabolic alterations constitute a real challenge. In November 2021, the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society held a scientific conference with the aim of updating hydroelectrolytic and mineral bone metabolism disorders, and dietary considerations in CKD and DM.

Key words: diabetes mellitus; chronic kidney disease; electrolyte disturbances; mineral bone metabolism; diet.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (108-120)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (108-120)

¹ Médica especialista en Nefrología, especializada en Diabetes, Directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, Consultorios Privados Cabildo y Céspedes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Centro Médico Cepem, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica especialista en Nutrición, Servicio de Diabetes, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médico especialista en Medicina Interna, especialista en Nefrología y Magister en Diabetes, Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁷ Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Endocrinología, Jefe del Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médica Clínica, especialista en Nutrición, Médica de planta del Hospital Antonio Cetrángolo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁹ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, *Medical Scientific Liaison* Novo Nordisk, Vicente López, Buenos Aires, Consultorio de Diabetes Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Médica especialista en Nutrición, Servicio de Nutrición y Diabetes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹¹ Médico endocrinólogo, especializado en Diabetes, Tucumán, Argentina

¹² Médica especialista, consultora en Endocrinología, Jefa de Sala del Área de Trasplante Renal, Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires (CUCAIBA-CRAI Sur-HIGA), Hospital General San Martín de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹³ Médica especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁴ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁵ Licenciada en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁶ Médica especialista en Nutrición, Magister en Diabetes, Coordinadora del Área de Diabetes del Centro de Diálisis CETRO (Centro de Estudios y Tratamiento Renal Olavarría), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Yanina Castaño

E-mail: casyanina@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 31/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 30/05/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Alteraciones electrolíticas y del metabolismo

En noviembre de 2021, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo óseo mineral en enfermedad renal crónica y diabetes mellitus. En esta segunda parte, se desarrollan las alteraciones del ácido úrico, metabólicas y las consideraciones dietarias, así como las alteraciones de la microbiota.

Hiperuricemia asintomática en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

La hiperuricemia (HUA) es una alteración frecuente en la práctica clínica. La prevalencia varía según las etnias: en China es de 8-25%, en Japón de 26% y en Europa de 11-17%¹.

En general, se define HUA con ácido úrico sérico (AUS) >7,0 mg/dl en el hombre y 6 mg/dl en la mujer. Pero existen diferentes maneras de definir HUA como:

- Definición estadística: AUS más de 2 desvíos estándar por encima de la media (>7,7 mg/dl en hombres o >6,6 mg/dl en mujeres).

- Definición fisicoquímica: teniendo en cuenta el punto de saturación del cristales de urato monosódico (≥ 6 mg/dl).

- Definición de riesgo según valores AUS asociados con mayor riesgo cardiovascular (CV) (8 o 9 mg/dl como límite para comenzar tratamiento).

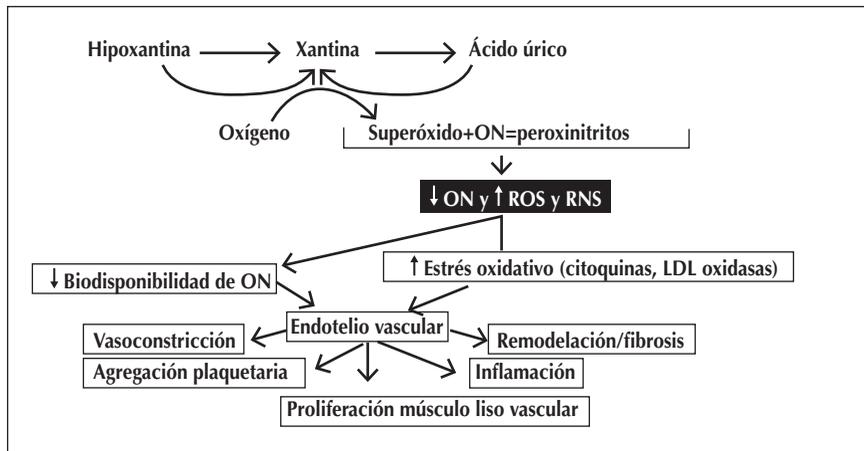
- Basada en el límite superior de AUS esperados según la creatinina sérica (Cr <1,5 mg/dl: AUS >9 mg/dl, Cr 1,5 a 2 mg/dl: AUS >10 mg/dl y Cr >2 mg/dl: AUS >12 mg/dl²).

Fisiología

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de los ácidos nucleicos y del adenosín trifosfato (ATP), generado en el espacio intracelular (EIC) por la enzima xantina oxidoreductasa. Las concentraciones en el EIC son menores a las plasmáticas. La excreción se realiza 2/3 partes por el riñón y 1/3 por el tracto digestivo. El AU filtra libremente en el glomérulo seguido de la reabsorción y secreción en el túbulo contorneado proximal (TCP); solo el 10% se excreta³. Este proceso lo realizan los transportadores de AU que se dividen en dos categorías:

- *Transportadores de reabsorción de uratos.* Transportadores de anión urato tipo 1 (URAT-1) y transportadores de anión orgánico tipo 4 (OAT-4), y los glucotransportadores (GLUT-9).

- *Transportadores de excreción de uratos.* Dos subgrupos: los que captan AU desde el plasma hacia las células tubulares: OAT -1 y OAT-3, y los que llevan a cabo la excreción: MRP4/ABCC4 y ABCG2^{4,5}. El AU tiene acciones antioxidantes en el espacio extracelular reaccionando con el peróxido para generar alantoína, mientras que en el EIC sus acciones son prooxidantes. En la siguiente Figura se explica el mecanismo^{3,6,7}.



Modificada y traducida de: Gliossi et al.⁷.

ON: óxido nítrico; ROS: reactive oxygen species (especie reactiva del oxígeno); RNS: reactive nitrogen species (especie reactiva del nitrógeno).

Figura 1: Mecanismo y efecto prooxidante del ácido úrico.

Fisiopatogenia de HUA, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

Existen diferentes causas de HUA que pueden dividirse en dos grandes grupos:

- **Sobreproducción de urato.** Incluye: a) dieta rica en purinas; b) error del metabolismo de las purinas (deficiencia de hipoxantina fosforribosil transferasa -HPRT-, sobreactividad de la fosforribosil pirofosfato -PRPP- sintetasa); c) lisis o recambio celular (enfermedades linfoproliferativas, enfermedad mieloproliferativa, policitemia vera, enfermedad de Paget, psoriasis, lisis tumoral, hemólisis, rabdomiólisis, ejercicio).

- **Disminución de la excreción de AU.** Se observa tanto en la enfermedad renal aguda como crónica, acidosis (acidosis láctica, cetoacidosis), hipovolemia, medicación/toxina (diuréticos, niacina, pirazinamida, etambutol, ciclosporina, berilio, salicilatos, plomo, alcohol), sarcoidosis, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Bartters, síndrome de Down.

Si bien los mecanismos fisiopatológicos que involucran a la HUA con la enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus (DM) no han sido dilucidados completamente, en la Figura 2 se muestran los descriptos en estudios experimentales y algunos clínicos^{6,8}. Los niveles elevados de AU se asocian con un mayor riesgo de aparición y progresión de la ERC y falla renal. Los estudios observacionales demostraron una asociación lineal entre los niveles de AU y albuminuria, aparición y progresión de la ERC, eventos cardiovasculares (CV) y muerte. Por otra parte, el nivel de AU aumenta linealmente

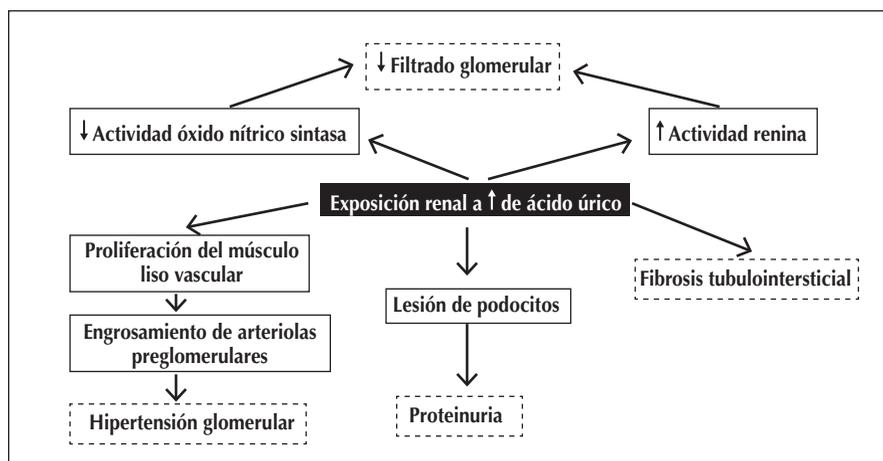
con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) por la menor excreción. No está claro si los niveles elevados de AU juegan un papel causal en la progresión de la ERC o de marcador indirecto de disminución de la función renal, o ambos⁹.

Con respecto a la evidencia clínica sobre la HUA, la DM y la ERC se observan datos controvertidos. Por ejemplo, en la cohorte del STENO en pacientes con DM1, los pacientes con AU >4,2 mg/dl presentaron mayor riesgo de desarrollar macroalbuminuria que aquellos con AU <3 mg/dl¹⁰. El grupo de Pacilli, que evaluó 11.162 individuos con DM1, halló fuerte asociación de ERC (HR: 1.56 (IC 95% 1,49-1,63), disminución del filtrado glomerular (HR 2.31: (IC 95% 2,17-2,47) y albuminuria (HR: 1.30 (IC 95% 1,25-1,36)¹¹. Zoppini et al.¹² siguieron por 5 años a 1.449 pacientes con DM2 y observaron un 29,5% de desarrollo de ERC en individuos con HUA vs. 11,4% sin HUA, con un OR 2.10 (IC 95% 1,16-3,76), mientras que Hayashima et al., en un seguimiento a 2 años de 2.518 DM2, solo encontraron progresión de micro a macroalbuminuria¹³.

Existen controversias en las interpretaciones de la relación de la HUA en pacientes con DM y ERC. La mayoría de los estudios demostró que un grado moderado de hiperglucemia, como la que se observa en pre DM o DM controlada, se relaciona con un aumento del AU, mientras que la hiperglucemia severa (≥180 mg/dl), con un menor nivel de AU sérico, mostrando una curva en forma de campana que es más marcada en la mujer que el hombre.

Se ha hallado una relación lineal positiva entre los niveles de insulina, péptido C y AU¹⁴. Similares resultados encontraron otros autores¹⁵. Se han postulado diferentes mecanismos: la glucosa y la fructosa pueden metabolizarse y finalizar en

AU¹⁶, por otro lado, la hiperglucemia severa tiene efecto uricosúrico (demostrado con agentes que favorecen la glucosuria)^{14,17}. Los niveles elevados de insulina disminuyen la excreción de AU por estimular los URAT-1 y los OAT¹⁴.



Traducida y modificada de: Yipa et al.⁸.

Figura 2: Potenciales mecanismos de la hiperuricemia sobre el riñón.

Diagnóstico

El diagnóstico de HUA se realiza a través de la medición plasmática del AU. La mayoría de las guías no recomienda su detección en pacientes asintomáticos, sin embargo debería investigarse en DM, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular (ECV), gota, litiasis renal, pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia, tratamiento con diuréticos, testosterona, levodopa, ácido nicotínico, bajas dosis de aspirina (<350 mg/día), drogas antituberculosas, entre otras¹⁸.

Tratamiento

- *Tratamiento no farmacológico.* Sería óptimo que las personas con HUA, con o sin ERC, reciban consejos específicos para reducir el AUS; desafortunadamente falta evidencia específica de ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos y aleatorizados que avalen dichas medidas (Tabla 1).

La mayoría de las recomendaciones procede de estudios de pacientes con gota y son útiles para tratar otras comorbilidades: a) reducción de peso (restricción calórica y ejercicio), sin embargo el efecto es modesto (la disminución de 7,7 kg baja 1,6 mg/dl de AU en pacientes obesos con gota); b) disminuir el consumo de carnes y mariscos ricos en purinas y considerar suplementos de ácidos

grasos omega 3; c) limitar el consumo de jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (refrescos y bebidas energéticas endulzadas), que aumenta el AU porque una vez absorbida en la célula, la fosforilación no regulada de la fructosa conduce al agotamiento local del ATP y al aumento de la producción de adenosín monofosfato (AMP); d) limitar el consumo de productos lácteos bajos y de grasas saturadas, grasas totales y colesterol tiene un efecto mínimo; e) restringir el consumo de bebidas alcohólicas y tabaco; f) correcta hidratación; g) evitar medicamentos que aumenten la concentración de AU; h) sugerir algunos fármacos que pueden disminuir el AU, como bloqueantes del receptor de angiotensina (losartán), bloqueantes cálcicos, metformina, inhibidores de cotransportadores sodio/glucosa tipo 2 (iSGLT-2), estatinas, fenofibratos^{2,18,19}.

- *Tratamiento farmacológico.* Hay que tener en cuenta cuándo iniciar, las metas del mismo y las drogas a utilizar por la necesidad de ajuste de dosis según la función renal. En la Figura 3 se muestra un algoritmo de tratamiento de la HUA asintomática^{18,20,21}.

El objetivo es mantener un AU sérico <6 mg/dl pero <3,3 mg/dl, el cual se ha asociado con alteraciones neurológicas^{18,20}.

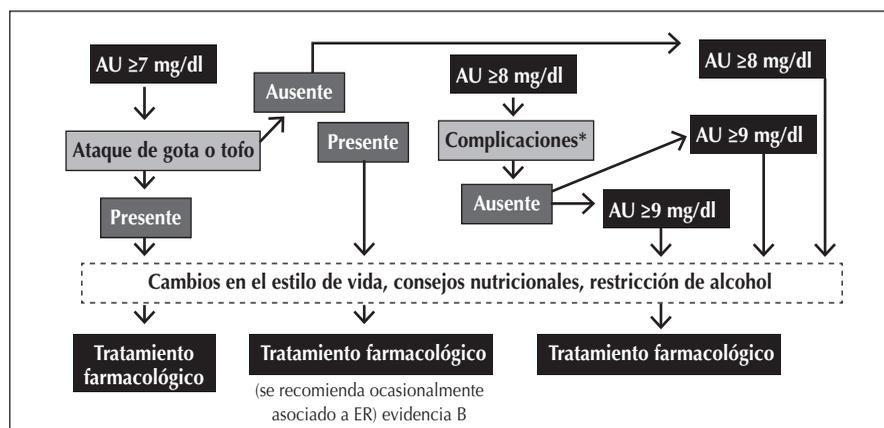
Las principales drogas utilizadas son allopurinol y su principal producto, oxipurinol (inhiben la xantina oxidasa y otras enzimas del metabolismo de las purinas y pirimidinas). El oxipurinol es un metabolito que se excreta por riñón; requiere reducción de dosis en ERC debido a que favorece la acumulación de xantinas lo cual puede agravar el cuadro. Dentro de los efectos adversos, las reacciones cutáneas pueden precipitar un síndrome de hipersensibilidad en el 2% de los pacientes, similar a Stevens-Johnson, que puede ser fatal. Para minimizar esta complicación, iniciar con 100 mg/dl en FG >30 ml/min/1,73m² aumentando la dosis a 200 o 300 mg/día cada 2-5 semanas para alcanzar AU <6 mg/dl. Si hay FG <30 ml/min/1,73m², comenzar con 50-100 mg/día, dar pautas de alarma y controlar toxicidad (prurito, erupción cutánea, transaminasas hepáticas elevadas)^{2,6,18}.

Existe evidencia contrapuesta que avala los beneficios del allopurinol sobre el enlentecimiento de la aparición y la progresión de la ERC. Dos recientes

estudios -el CKD-FIX trial⁹ en pacientes con DM2 y el PERL trial²² en pacientes con DM1- no demostraron disminución de la aparición y progresión en la ERC. El febuxostat (inhibidor de la xantina oxidasa no purínico de mayor eficacia y especificidad) se metaboliza principalmente en el hígado, resulta eficaz y bien tolerado en pacientes con ERC leve, y parece presentar menor hipersensibilidad o nefrotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes son anomalías en la función hepática, diarrea y erupción. Sin embargo, en 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) emitió una advertencia debido al incremento de la mortalidad por enfermedad CV y por todas las causas vs. allopurinol; su uso se limita a la intolerancia o efectos adversos severos con allopurinol²³. Existe escasa evidencia en pacientes con FG <30 ml/min/1,73m². La dosis inicial de febuxostat es de 40 mg/día con máxima de 120 mg/día^{2,6,18}. Los agentes uricosúricos como probenecid y benzbromarone son de segunda línea en el tratamiento de la gota, pero su papel en la HUA aún se desconoce¹⁸.

	Evitar	Consumo limitado	Alentar consumo
Proteínas animales	Vísceras (mollejas, hígado, riñón) Evidencia B	Porción de carne de vaca, cordero, cerdo, mariscos y sardinas Evidencia B	Lácteos Evidencia B
Frutas y verduras	Alto contenido de fructosa, bebidas y comidas endulzadas con jarabe de maíz Evidencia C	Jugos naturales, azúcar de mesa, bebidas y postres endulzados, sal de mesa, aderezos, salsas Evidencia C	Vegetales Evidencia C
Alcohol	Exceso de alcohol (2 copas en el hombre y 1 copa en la mujer) Evidencia B	Evitar exceso de cerveza, vino y bebidas blancas Evidencia B	

Tabla 1: Medidas dietéticas para reducir el ácido úrico.



Traducida y modificada de: Hisatome et al.²¹.

AU: ácido úrico; ER: enfermedad renal.

*Complicaciones de enfermedad renal como urolitiasis, hipertensión, enfermedad isquémica cardíaca, diabetes mellitus.

Figura 3: Algoritmo de tratamiento.

Conclusión

La mayoría de los pacientes con HUA se encuentra asintomático y no necesita tratamiento médico (nunca desarrollarán gota o nefrolitiasis); el costo innecesario de la medicación y la posibilidad de efectos adversos superan el beneficio del tratamiento. Si bien no hay evidencia suficiente respecto a cuándo indicar tratamiento farmacológico, las diferentes sociedades médicas proponen AU >9 mg/dl. Se necesitan más estudios para evaluar la efectividad de los fármacos para reducir la aparición y/o progresión de la ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- Mena-Sánchez G, Babio N, Becerra-Tomás N, Martínez-González MÁ, Díaz-López A, Corella D, et al. Association between dairy product consumption and hyperuricemia in an elderly population with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(2):214-222.
- Ramírez-Sandoval JC, Madero M. Treatment of hyperuricemia in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2018;192:135-146.
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2018;71(6):851-865.
- Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget* 2017;8(59):100852-100862.
- Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res* 2020;12(7):3167-3181.
- Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: a focus on renal protection. *Current Hypertension Reports* 2020;22:102. doi: 10.1007/s11906-020-01116-3.
- Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *International Journal of Cardiology* 2016;213:23-27.
- Yipa K, Cohena RE, Pillingera MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:71-79.
- Badve SV, Pascoe EM, Tikou A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:2504-13.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58:1668-1671.
- Pacilli A, Viazzi F, Fioretto P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, Russo G, Guida P, Pontremoli R, De Cosmo S; AMD-Annals Study Group. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with T1D in Italy. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(4).
- Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, Negri C, Bonora E. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012;35:99-104.
- Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53:599-607.
- Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology* 2008;47:713-717.
- Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2012;176(2):108-116.
- Johnson RJ, Pérez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sánchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiu M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine Reviews* 2009;30(3):96-116.
- Chen J, Liu Y, Guo H, Wang B, Sun Z, Yu J. Urine glucose excretion attenuates the association between lipid accumulation product and serum uric acid in subjects with prediabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity. Targets and Therapy* 2020;13(13): 2297-2305.
- Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, Ghoshdastidar BT, Goyal G, Batin M. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;14: 93e100.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(10):1431-1446.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.
- Hisatome I, Ichida K, Mineo I, Ohtahara A, Ogino K, Kuwabara M, et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout. *Gout and Uric & Nucleic Acids* 2020;44 (Supp).
- Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 382:2493-503.
- Voelker R. Another warning for febuxostat. *JAMA* 2019;321(13):1245.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) se define por criterios diagnósticos que la *American Diabetes Association (ADA)* establece en¹:

- Hiperglucemia : >250 mg/dl.
- Acidosis metabólica: pH arterial <7,3 y bicarbonato sérico <18 mEq/L.
- Cetosis: cetonemia o cetonuria.

Los síntomas más frecuentes son: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal, deshidratación, mareos, respiración de Kussmaul, aliento cetónico y deterioro mental. Se clasifica en: leve, moderada o severa según el estado de ácido base (pH, bicarbonato y anión gap) y el estatus mental del paciente.

Fisiopatología

El evento inicial es el déficit o ausencia total de insulina con aumento de hormonas de contrarregulación lo que genera incremento de la glucólisis, gluconeogénesis hepática e imposibilidad

de utilización periférica de glucosa. Esto provoca hiperglucemia, glucosuria y diuresis osmótica, con deshidratación severa, hipovolemia y caída del FG, disminuyendo la excreción urinaria de glucosa y aumentando aún más la hiperglucemia². En condiciones normales, la insulina inhibe a la lipasa hormona sensible, evitando la lipólisis, pero el déficit de la misma genera liberación masiva de ácidos grasos (AG) libres, captados en el hígado con producción de ácidos (betahidroxibutirato, acetoacetato y cetona) lo que favorece la acidosis metabólica².

CAD euglucémica

En 1973, Munro et al. describieron varios casos de cetoacidosis sin hiperglucemia marcada. Se define cetoacidosis euglucémica con glucemia ≤ 200 mg/dl.

- *Causas*. Debut de DM1, infecciones graves, tratamiento discontinuado, falla de la bomba de insulina, ayunos prolongados, dieta muy baja en hidratos de carbono (HC), infarto agudo de miocardio (IAM), pancreatitis, accidente cerebrovascular (ACV), cirugías mayores, requerimiento de corticoides o cualquier otra situación de estrés severo. Es muy frecuente en el posoperatorio de cirugía bariátrica en personas con DM1^{1,2,3}.

- *Pseudonormoglucemia*. Durante la deficiencia de insulina en los cuadros de CAD, se estimula la producción hepática de apolipoproteína B (ApoB) y se inhibe la lipoproteinlipasa (LPL) con consecuente aumento de triglicéridos circulantes, los cuales se asocian a desplazamiento de volumen y reducción de glucosa en plasma. Esto se denomina "pseudonormoglucemia" y puede demorar el diagnóstico, especialmente si el laboratorio utiliza técnicas de medición de triglicéridos basadas en dilución. Se enfatiza considerar el diagnóstico de CAD con glucosuria positiva con acidosis.

- *Asociada a bolo reciente de insulina*. La aplicación de insulina previa a la consulta por síntomas de CAD puede disminuir transitoriamente la glucemia, sin llegar a inhibir lipólisis y cetogénesis, y retrasando el diagnóstico (también suele ocurrir en usuarios de bomba de insulina)

- *Tóxicos*. La ingesta de drogas como salicilato, metanol, etilenglicol, paraldehído y cocaína pueden generar CAD con euglucemia y aumento de cuerpos cetónicos.

- *Inanición*. La inanición o disminución de ingesta calórica puede aumentar las hormonas contrarreguladoras, con reducción del umbral renal de glucosa, favoreciendo mayor pérdida renal y facilitando una

CAD euglucémica de instalación muy lenta, con bicarbonato $> 1,8$ mEq/l y pH 7,3 o apenas inferior.

Las dietas muy bajas en HC, con utilización de combustibles alternativos, aumenta la producción de AG libres y cetonas. Con el tiempo se puede generar depleción de depósitos de glucógeno y CAD euglucémica.

- *Embarazo*. En DM1, DM2 o diabetes gestacional (DG) con una prevalencia estimada del 0,5 al 1% (90% DG). La hormona lactógeno placentaria y los niveles elevados de cortisol, especialmente al final del embarazo, generan insulinoresistencia y aún el ayuno nocturno puede generar lipólisis y cetogénesis.

- *Asociada al consumo de alcohol*. El consumo excesivo de alcohol suele acompañarse de malnutrición, con depleción de los depósitos de glucógeno y destrucción de las células β (en pancreatitis recurrente), inhibición de la gluconeogénesis, con mayor pérdida urinaria de glucosa y alteración del ratio NADH/NAD (por el metabolismo del etanol), hipoinsulinemia y exceso de hormonas de contrarregulación, aumentando la lipólisis y la acidosis. Además, la oxidación del etanol produce cetonas.

- *Déficit de depósitos de glucógeno*. El déficit genético es una enfermedad rara, causa secundaria más frecuente de cirrosis hepática. En DM2 se asocia a enfermedades hepáticas; puede precipitarse CAD con valores relativamente bajos de glucemia.

- *Asociada a iSGLT-2*. Inicialmente se reportaron casos en DM1 y DM2 (incidencia $\leq 1/1.000$ pacientes/año) y luego se evidenció que mayormente ocurrieron en contexto de suspensión de segretagogos o insulina, disminución de la ingesta de HC o consumo de alcohol asociado. El estudio DEPICT-1, con dapagliflozina en DM1, y el estudio EASE (empagliflozina más insulina) encontraron más riesgo de CAD euglucémica vs. placebo. Se sugiere interrumpir el tratamiento 24 h precirugías/procedimientos invasivos programados y evitar dietas muy hipocalóricas o muy bajas en HC al inicio del tratamiento. No está claro aún el mecanismo; se propone la reducción rápida de la producción de insulina por la glucosuria. La insulina estimula la acetil-CoA carboxilasa generando malonilCoA, que es un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la cual promueve el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria y favorece la betaoxidación. Si baja la insulinemia, activándose la CPT-I, disminuye el ingreso de AG a la mitocondria y la betaoxidación, aumentando la producción de cetonas en el citosol y mayor llegada de AG libres al hígado.

Tratamiento

Las recomendaciones de la ADA incluyen: infusión IV de insulina a 0,1 UI/kg/hora en paralelo con rehidratación con solución salina (aportar entre 1 y 1,5 litros en las primeras 1 a 2 h), rotando a dextrosado con glucemia ≤ 200 mg/dl y bajar la infusión de insulina a 0,02-0,05 UI/kg/hora. En CAD euglucémica, iniciar la infusión de insulina a 0,02-0,05 UI/kg/hora junto con rehidratación con solución salina y rotar a dextrosado para mantener glucemia entre 150 y 200 mg. El control del potasio sérico debe ser riguroso. Se recomienda administrar insulina subcutánea 2 h antes de discontinuar la infusión IV¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev* 2017;13(3):315-321.
2. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep* 2020;20(7):25.
3. Barskia L, Eshkolib T, Brandstaettera E, Jotkowitza A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine* 2019; 63:9-14.

Dieta normal o baja en HC en DM y ERC

La distribución porcentual ideal de los macronutrientes (HC, proteínas y grasas) en las personas con DM no se ha definido¹. En DM y ERC recientemente se ha sugerido un rango de aporte de proteínas, pero sin especificaciones en el de HC². La ADA postula individualizar la determinación de macronutrientes según el patrón alimentario, y las preferencias y objetivos metabólicos¹. La reducción de los HC demostró mejorar la glucemia y podría aplicarse a la mayoría de los patrones alimentarios¹.

La denominación de las dietas según su contenido de HC es muy diverso, lo que dificulta metodológicamente la comparación de estudios de intervención^{3,4}.

Para los patrones con restricción de HC, la ADA estableció la definición de "dieta baja en HC o LCD" (*low carbohydrates diet*) a la que aporta entre 26-45% del valor calórico total de HC, y "dieta muy baja en HC o VLCD" (*very low carbohydrates diet*) con menos del 26%⁵.

Analizando el consumo de HC, las personas con DM ingieren la misma proporción de macronutrientes que la población general (45% HC, 36-40% grasas y el porcentaje restante en proteí-

nas)^{1,5}, cercana a una LCD (45% del aporte energético total). Según el aporte dietético recomendado (*recommended dietary allowances*, RDA) para HC, los 130 g/día de HC⁶ pueden considerarse como el punto de corte para una LCD⁷, siendo muy superior al que define una *very low calorie diet* (VLCD). Además, aportes <130 g/d en adultos implica los -2 de la RDA⁶. Se debe tener en cuenta que <50 g/d de HC podría inducir una cetosis nutricional⁸.

Las LCD mejoran la respuesta glucémica y contribuyen al descenso de peso, y optimizan la función renal^{3,9}. Los estudios se realizaron mayormente en DM con función renal normal o ERC sin DM, y en estadios de ERC de leve a moderada.

La principal controversia de las LCD y VLCD en DM y ERC sin terapia sustitutiva renal es su alto aporte proteico y probable el aceleramiento del deterioro renal^{3,10,11,12}. Algunos autores proponen evitar dietas con reducción de HC a expensas del aumento de las proteínas (cetogénica, paleolítica, etc.) en este tipo de pacientes¹³. La ADA no recomienda las VLCD en ERC¹.

LCD en personas con ERC y DM

La ingesta de HC en DM2 y ERC es mayor en pacientes sin tratamiento renal sustitutivo, probablemente por mayor restricción proteica¹⁴.

En un estudio con personas con DM2 y TFG media 85,5 ml/min/1,73m², la LCD se asoció a una reducción estadísticamente significativa de creatinina, relación albuminuria/creatininuria, perfil lipídico y presión arterial, y aumento estadísticamente significativo del TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) y HDLC, y reducción del 10% del peso inicial; sin embargo el 29% empeoró el valor de creatinina¹².

Un efecto importante de la LCD sobre el funcionamiento renal es su relación con la vía del óxido nítrico, lo que mejoraría la función endotelial de la microvasculatura¹⁵. Son claros los beneficios de las LCD en personas con DM, pero se requieren más estudios en presencia de enfermedad renal diabética¹⁶.

Un estudio controlado aleatorizado comparó el efecto de la VLCD (27g de HC/día) junto con una dieta baja en proteínas vs. una dieta baja en proteínas en pacientes obesos con DM2 y ERC E2-E3a⁴, con aporte calórico diario similar, durante 3 meses. La VLCD no se asoció con deterioro renal pese al descenso de la TFGe y aumento de la creatinina, concluyendo que, como se demostró en otros trabajos¹⁷, se generan beneficios renales por el descenso de peso y mejoría de parámetros metabólicos⁴.

La bibliografía es más escasa en estadios más avanzados de la ERC. En un estudio con VLCD alta en proteínas (800 kcal/d, 75 g proteínas y <50 g/d) durante 3 meses, en pacientes con obesidad, DM2, TFGe <40 ml/min/1,73 m² y *urine albumin to creatinine ratio* (UACR) >30 mg/g, demostró una reducción estadísticamente significativa en la creatinina sérica y cistatina C, y descenso de albuminuria, sin significancia estadística¹⁸.

La ADA sugiere cualquier patrón alimentario eficaz en la mejoría de la presión arterial, el descenso del peso y el control de los factores de riesgo en personas con enfermedad renal por DM, pero sin superar el 20% del aporte proteico¹⁰. Con un consumo de HC de ~45–60%, sugerir HC complejos con mejor respuesta glucémica¹⁹.

LCD en personas con DM y función renal normal

En personas con DM2, obesidad y FG normal se halló aumento de *clearance* de creatinina, volumen urinario, uremia y excreción de calcio en el grupo con dieta baja en HC y alta en proteínas vs. dieta baja en grasas y calorías, fundamentalmente durante los primeros 12 meses²⁰.

Por otra parte, al comparar LCD (500-1.000 kcal/d: 14% HC, 28% proteínas y 58% grasas) vs. dieta isocalórica con distribución normal de macronutrientes (53% HC, 17% proteínas y 30% grasas) no hubo diferencias en los marcadores renales en las personas con DM2 sin ERC²¹. La implementación de la LCD en personas con DM2 no produce efectos deletéreos en la función renal²¹ y mejora el perfil lipídico, la insulinoresistencia y la inflamación crónica. Sin embargo, los estudios incluidos en metaanálisis son a corto plazo (hasta 12 meses)^{4,22}. Por lo tanto, se sugiere implementar las LCD durante períodos cortos de tiempo en DM2 y función renal normal, utilizando el método del plato con 25% de HC en cada comida¹.

LCD en personas con ERC sin DM

Debido al aporte proteico de las LCD y VLCD, la mayoría de los estudios no incluye pacientes con ERC avanzada. Bruci et al. implementaron, en pacientes obesos con ERC E1-E2, una VLCD (HC 20- 50 g/día) durante 3-4 meses, y observaron una reducción del 10-20% del peso inicial, y franca mejoría del metabolismo glucémico y lipídico y del TFG. No se encontró alteración de los parámetros renales (PTH, Na, K, Ca, P), con ligero

aumento del BUN (blood urea nitrogen) por mayor metabolismo proteico¹¹.

Conclusión

Debido a la escasa evidencia, deben esperarse más estudios en DM y ERC^{3,13}. Es importante el tipo de proteína utilizada, ya que el efecto negativo, o no, sobre la función renal depende del origen vegetal o animal²³. Además hay que poner el foco en patrones alimentarios como la dieta mediterránea, la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) o la *plant based diet*, que parecerían ser más adecuados para el manejo de la enfermedad renal por DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;(44):S53-S72.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease 2020. *Kidney International* 2020;(98)4S:S1-S115.
3. Mitchell NS, Scialla JJ, Yancy WS. Are low-carbohydrate diets safe in chronic or diabetic kidney disease? *Ann N Y Acad Sci* 2020;(1)1461:25-36.
4. Zainordin NA, Eddy Warman NA, Mohamad AF, Abu Yazid FA, Ismail NH, Chen XW, et al. Safety and efficacy of very low carbohydrate diet in patients with diabetic kidney disease. A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2021;(16)10:e0258507.
5. American Diabetes Association. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;(42):731-754.
6. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102(11):1621-30.
7. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015; (31):1-13.
8. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007;(86):276-284.
9. Murdoch C, Unwin D, Cavan D, et al. Adapting diabetes medication for low carbohydrate management of type 2 diabetes: a practical guide. *British Journal of General Practice* 2019;(69):360-361.
10. American Diabetes Association. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;(37):2864-2883.
11. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, et al. Very low-calorie ketogenic diet: a safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients* 2020;(12).
12. Unwin D, Unwin J, Crocombe D, Delon C, et al. Renal function in patients following a low carbohydrate diet for type 2 diabetes: a review of the literature and analysis of routine clinical data from a primary care service over 7 years. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2021;(28)5:469-479.
13. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Medical nutrition therapy for diabetic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2021;(31):229-232.

14. Lee H, Kim H, Kim TY, et al. Dietary assessment of Korean non-dialysis chronic kidney disease patients with or without diabetes. *J Korean Med Sci* 2020;(35):e181.
15. Hwang CL, Ranieri C, Szczurek MR, et al. The effect of low-carbohydrate diet on macrovascular and microvascular endothelial function is not affected by the provision of caloric restriction in women with obesity: a randomized study. *Nutrients* 2020;12(6).
16. Otda T, Kanasaki K, Koya D. Low-protein diet for diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2014;(14).
17. Oyabu C, Hashimoto Y, Fukuda T, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, et al. Impact of low-carbohydrate diet on renal function: a meta-analysis of over 1,000 individuals from nine randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;(116):632-8.
18. Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;(8):1892-1898.
19. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary approaches in the management of diabetic patients with kidney disease. *Nutrients* 2017;9(8):824
20. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein vs low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;(7):1103-1111.
21. Suyoto PST, Effect of low-carbohydrate diet on markers of renal function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2018;34(7).
22. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND. Long-term effects of a very low carbohydrate compared with a high carbohydrate diet on renal function in individuals with type 2 diabetes. A randomized trial. *Medicine* 2015;(94).
23. Lew, QJ, Jafar TH, Koh HW, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017;(28):304-312.

Dieta hiperproteica o hipoproteica en DM y ERC

Debido al rol crucial del riñón en el metabolismo y en la excreción de los aminoácidos (AA) y las proteínas, las proteínas dietarias generan gran impacto en su función. En ERC, el exceso de proteínas en la dieta puede causar daño renal y acumulación de metabolitos tóxicos. La ERC y la ECV comparten factores de riesgo similares, varios relacionados con el estilo de vida. Los patrones alimentarios más saludables, como la dieta DASH y la mediterránea, son más balanceados y flexibles, sustentables a largo plazo y de demostrada utilidad en ERC^{1,2}. Algunos estudios evaluaron que el tratamiento con frutas y verduras en pacientes con acidosis metabólica tiene eficacia comparable con el uso de bicarbonato oral³, además de mejoría de la hiperfosfatemia, hipertensión, hiperfiltración renal y posiblemente en la mortalidad. Las fuentes de proteína vegetal aportan fitoquímicos, ácidos grasos poli y monosaturados, vitaminas, minerales y agua, que podrían potenciar los beneficios sin generar hiperfiltración renal (a diferencia de las de origen animal, incluido el pescado)⁴.

Requerimientos proteicos y recomendaciones en ERC

La ingesta recomendada diaria (IRD) de la FDA es la que cubre los requerimientos en individuos sanos en un 97-98%. Actualmente se establece 0,8 g/kg peso, algo menor a 1 g/kg peso considerado durante mucho tiempo el requerimiento "normal"^{5,6}. En niños, adolescentes, embarazo/lactancia, deportistas y ancianos frágiles, el requerimiento puede superar el 1,5 g/kg peso.

En ERC, las recomendaciones de la ADA 2017 y 2019, y del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2014) en ERC E3, sugieren una dieta normoproteica, evitando superar 1g/kg peso/día y en E4-5 no >0,8 g/kg peso/día. Las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* 2020 (KDOQI 2020) sugieren para los 3 estadios 0,8 g/kg peso/día^{7,8,9,10}.

- *Experiencia italiana con alimentación basada en plantas*. Se implementa con el objetivo de aliviar los síntomas urémicos, mejorar el estado nutricional, enlentecer la progresión de la enfermedad, retrasar el ingreso a diálisis, reducir la proteinuria, disminuir la ingesta de fósforo y sodio, además de facilitar la adherencia con la ingesta irrestricta de grasas vegetales e HC de bajo índice glucémico¹¹.

- *Dietas bajas en proteínas* (0,6g/kg/día):

- Tradicional: mezcla de proteínas animales y vegetales, además de trabajar sobre la cantidad.

- Vegana: sin proteínas animales, con legumbres, cereales, semillas y nueces como fuente proteica; se deben evaluar las carencias nutricionales. Siempre suplementar con vitamina B12.

- Con agregado de cetoácidos o suplementos de AA esenciales: permite un cambio más fácil desde una alimentación omnívora a una vegana.

- Muy bajas en proteínas (<0,3g/kg/d): suplementar siempre con cetoanálogos o AA^{12,13}.

Las dietas bajas en proteínas deben tener una ingesta calórica suficiente debido al estado hiper-catabólico de los pacientes con ERC.

Razones para controlar la ingesta de proteínas en personas con ERC

- Adaptación adecuada a la reducción de la ingesta proteica.

- Disminución de la carga sobre los nefrones remanentes.

- Mejoría de la insulinorresistencia.

- Reducción del estrés oxidativo.

- Mejoría de la proteinuria.

- Reducción de los niveles de paratohormona (PTH).

- Perfil lipídico más favorable.
- Efecto aditivo con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Disminución de la probabilidad de muerte y retardo del ingreso a diálisis.
- Favorable número necesario a tratar (se salva de morir o de entrar en diálisis una de cada 18 personas).
- Falta de razones serias y objetivas para no recomendarla en personas con enfermedad renal¹⁴.

Efectos adversos de las dietas bajas en proteínas

Las dietas bajas en proteínas en ERC mejoran anomalías metabólicas (hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hiperparatiroidismo y dislipemia) y enlentecen la declinación de la TFG y la muerte renal, atrasando de 1 a 2 años el ingreso a diálisis.

Existió una controversia acerca de las dietas bajas en proteínas y el aumento de la mortalidad al entrar en diálisis, basado en un análisis del estudio MDRD^{15,16}. Sin embargo, estudios posteriores como el *Diet or Dialysis in Elderly* (DODE) no evidenciaron desventaja en la supervivencia en diálisis con alimentación hipercalórica¹⁷.

Tratamiento conservador vs. diálisis

La diálisis o trasplante renal son tratamientos de elección en ERC E5. Actualmente hay interés en el tratamiento conservador para acompañar el manejo de las complicaciones crónicas, preservar la función renal residual y optimizar la calidad de vida¹⁸. Lamentablemente, el tratamiento conservador según el *National Institutes Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* se refiere a cuidados paliativos, y propone una dieta sana "llena" de proteínas animales¹⁹. Si bien la mayoría de los estudios que compara tratamiento conservador vs. diálisis muestra una supervivencia mayor en diálisis, en mayores de 75-80 años, esta supervivencia no tiene diferencia estadísticamente significativa^{20,21}.

Conclusión

El viejo esquema "alto en proteínas" o "bajo en proteínas" parece haber llegado a su fin. Actualmente se debe focalizar en la calidad y el origen de las proteínas. Una alimentación con amplio uso de proteínas vegetales podría enlentecer la progresión a ERC en pacientes en E5 prediálisis. El descenso de la acidez metabólica, los cambios favorables en la microbiota, la disminución de los síntomas urémicos y el retardo del ingreso en diálisis, entre otros, podrían ser factores importantes a considerar²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, Steffen LM, Levey AS, Miller ER, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2016;68(6):853-861.
2. Gallieni M, Cupisti A. DASH and mediterranean diets as nutritional interventions for CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2016 Dec;68(6):828-830.
3. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014;86(5):1031-1038 1038.
4. Joshi S, Hashmi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for prevention and management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020 Jan;29(1):16-21.
5. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(1):77-85.
6. Lee WT, Weisell R, Albert J, Tomé D, Kurpad AV, Uauy R. Research approaches and methods for evaluating the protein quality of human foods proposed by an FAO Expert Working Group in 2014. *J Nutr* 2016;146(5):929-32.
7. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019 Jan;42(Suppl 1):S34-S45.
8. NICE 2014 Chronic kidney disease 2014 November guidance. nice.org.uk/qs5.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
10. Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107
11. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G, Caria S, et al; Conservative Treatment of CKD study group of the Italian Society of Nephrology. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol* 2016;17(1):77
12. Piccoli GB, Vigotti FN, Leone F, Capizzi I, Daidola G, Cabiddu G, Avagnina P. Low-protein diets in CKD: how can we achieve them? A narrative, pragmatic review. *Clin Kidney J* 2015;8(1):61-70.
13. Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, Chou JA, St-Jules DE, Aoun A, Rojas-Bautista V, et al. North American experience with Low protein diet for non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):90.
14. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease *Nature clinical practice Nephrology* 2007;3(7):383-392.
15. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):660-6.
16. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Prêcigout V, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):969-74.
17. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, Viola BF, Pezzotta M, De Nicola L, Minutolo R, Barsotti G, Piccoli GB, Di Iorio B. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):71-7.
18. Rhee CM, Nguyen DV, Nyamathi A, Kalantar-Zadeh K. Conservative vs preservative management of chronic kidney disease: similarities and distinctions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(1):92-102

19. Conservative management for kidney failure. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/conservative-management>.
20. Verberne WR, Geers AB, Jellema WT, et al. Comparative survival among older adults with advanced kidney disease managed conservatively versus with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:633-640.
21. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1608-1614.
22. SM Chandna, M Da Silva-Gane, C Marshall, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1608-1614.

Microbiota intestinal y ERC

Desde el inicio de la ERC se producen cambios en la microbiota intestinal que agravan el estado metabólico propio de la uremia, como aumento de bacterias aerobias y anaerobias en el duodeno y yeyuno, disminución de *Lactobacillaceae* y *Prevotellaceae* en íleon, y sobrecrecimiento 100 veces mayor de bacterias aerobias en el colon.

La disbiosis intestinal urémica es provocada por varias causas:

- Deterioro de la función renal. La disminución de la eliminación de urea aumenta su ingreso hacia el tracto gastrointestinal para su eliminación final. Además, la asimilación alterada de las proteínas dietarias genera aumento de bacterias proteolíticas con actividad ureasa, uricasa y otras enzimas productoras de metabolitos nocivos y disminución de la producción de sustancias beneficiosas, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) de origen bacteriano².

- Prolongación del tiempo del tránsito intestinal. Debido a una menor ingesta de fibras y administración de quelantes del fósforo y resinas de intercambio iónico.

- Edema de la pared intestinal.
- Acidosis metabólica.
- Tratamiento con hierro y antibióticos.

- Cambios alimentarios como un menor consumo de fibra dietética¹⁻³.

Las situaciones mencionadas producen aumento del pH intestinal y los niveles de amonio y otros tóxicos como indoles (*indoxyl sulfato*, IS), fenoles (*p-cresyl sulfate*: PCS), tioles, hipuratos y aminos como N-óxido de trimetilamina (TMAO) que pueden traspasar la barrera intestinal. Estas toxinas urémicas elevadas pueden dañar las células tubulares renales y favorecer la progresión de

la enfermedad. Como ejemplo, el IS se relaciona con la fibrosis tubulointersticial y la progresión de la esclerosis glomerular, la rigidez vascular, la calcificación aórtica y la mayor mortalidad cardiovascular. El PCS aumenta la permeabilidad endotelial y contribuye a la progresión de la ERC y de la ECV. Niveles elevados de TMAO se asocian con patología coronaria. También intervienen en el desarrollo de la anemia de la ERC. El IS interfiere en la síntesis de la eritropoyetina y en la eritropoyesis (muerte programada de eritrocitos), y en el metabolismo óseo mineral al promover el estrés oxidativo en los osteoblastos e inducir resistencia a la PTH¹⁻⁵.

La disbiosis urémica y el aumento de productos tóxicos provocan la pérdida de la función de barrera de la pared intestinal. Los AGCC producidos por una microbiota intestinal sana cumplen un rol fundamental en el mantenimiento de la estructura de la pared intestinal, alterándose en disbiosis urémica. Varizi et al. mostraron que en humanos y en animales con ERC avanzada se produce una desintegración de la estructura de la barrera epitelial colónica por la pérdida de las proteínas de unión intercelular claudina-1, ocludina y zonulina, permitiendo la entrada en la circulación sistémica de endotoxinas y otros contenidos lumenales nocivos⁶. El ingreso de endotoxinas bacterianas genera endotoxemia metabólica y desencadena un estado inflamatorio de bajo grado y aumento del estrés oxidativo. La consecuencia final será la progresión de la ERC, la alteración de la respuesta inmune, el síndrome de desgaste proteico energético, la aterosclerosis, la enfermedad ósea, la neurotoxicidad, la disminución de la actividad de la eritropoyetina, etc.^{1,4,5}.

Se ha planteado que la disbiosis urémica de los pacientes con ERC podría ser terapéuticamente modificable con la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos que podrían disminuir competitivamente la población de bacterias intestinales fermentadoras de proteínas disminuyendo la producción de toxinas urémicas. Esto se lograría modificando la tasa hidratos de carbono/proteínas y aumentando la producción de AGCC. Se realizaron estudios para demostrar la efectividad de esta estrategia pero, una revisión sistemática realizada por Mc Farlane et al. descubrió que los resultados fueron contradictorios con una evidencia limitada para apoyar el uso de prebióticos, probióticos y/o simbióticos en el manejo de la ERC. La mayoría de los estudios encontró baja evidencia acerca del

efecto de la suplementación nutricional sobre TFG, creatinina y urea séricas, IS sérico, PCS sérico, glucemia, perfil lipídico o peso corporal. Respecto de la modificación de la microbiota luego de la suplementación simbiótica, aunque hubo aumento de *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae*, y disminución de *Ruminococcaceae*, la formulación y dosificación difirió entre los estudios; además, los cambios se evaluaron con muestras fecales lo cual pudo no reflejar los cambios en la mucosa colónica⁷.

Otra reciente revisión sistemática evaluó el efecto de los bióticos sobre la urea sérica, BUN, creatinina sérica y algunos perfiles metabólicos como malondialdehído (MDA, marcador de estrés oxidativo), proteína C reactiva (PCR, marcador inflamatorio), IS y PCS en ERC. Se encontró que los efectos de los bióticos sobre la urea sérica resultaron inconsistentes y en niveles muy bajos a moderados de certeza de la evidencia debido al riesgo de sesgo e imprecisión de los datos. Adicionalmente, la ingesta de bióticos pareció disminuir significativamente los niveles de MDA, PCR y PCS sin afectar los niveles de creatinina sérica en ERC; lo mismo ocurrió con el impacto de la ingesta de fibra sobre la progresión de la ERC. Según esta revisión, la fuerza de la evidencia acerca de los beneficios de estos suplementos nutricionales sobre la proteinuria y la función renal fue baja a muy baja y no pareció mejorar el pronóstico de la ERC. Se concluyó que la recomendación de estos suplementos nutricionales en pacientes con ERC debe analizarse teniendo en cuenta los beneficios

sobre los efectos adversos. En el futuro deben considerarse muestras grandes y multicéntricas para verificar los beneficios de suplementos nutricionales en ERC⁸.

Conclusión

Si bien es probable que en un futuro se demuestre con certeza que los bióticos pueden mejorar la disbiosis urémica, los mecanismos implicados son complejos, multifactoriales e interdependientes, y requieren de intervenciones mucho más amplias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramezani A, Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:657-670
2. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, et al. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins* 2021;13:252.
3. Cigarran-Guldrisa S, González-Parrab E, Cases-Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017;37(1):9-19.
4. Ramezani A, Massy Z, Meijers B, et al. Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):483-498.
5. Osuna-Padilla IA, Leal-Escobar G. Alteraciones en el eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2017;21(2):174-83.
6. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:587-92.
7. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr* 2019;29(3):209-220.
8. Lin PC, Chou CL, Ou SH, Fang TC, Chen JS. Systematic review of nutrition supplements in chronic kidney diseases: A GRADE Approach. *Nutrients* 2021;13(2):469.