

DISFUNÇÃO RENAL NA HTA - PARA ALÉM DO ÓBVIO

KYDNEY DISFUNTION AND HYPERTENSION – BEYOND THE OBVIOUS

Carolina Midões¹, Filipa Cardoso¹, Teresa Souto Moura².

¹Interno de Formação Específica em Medicina Interna; Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, CHULC, EPE.

²Assistente Hospitalar em Medicina Interna; Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, CHULC, EPE.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Carolina Midões

Morada: Avenida Columbano Bordalo Pinheiro, n°72, 2°Esg, 1070-064 Lisboa

Telemóvel: +351916516087 Email: midoes.carolina@gmail.com

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Fontes de financiamento: Não existiu qualquer fonte de financiamento para a realização deste artigo.

<https://doi.org/10.58043/rphrc.96>

Resumo

A doença renal crónica (DRC) define-se como a presença de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60mL/min/1.73m², durante 3 ou mais meses, independentemente da causa. Os estádios KDIGO (Kydney Disease Improving Global Outcomes) G3 a 5 têm uma prevalência de cerca de 10% na população adulta. Os fatores de risco que mais contribuem para o seu aparecimento e progressão são a hipertensão arterial (HTA) e a Diabetes Mellitus (DM), sendo o controlo destas, essencial para a prevenção da DRC.

Apresentamos o caso de um homem de 48 anos, melanodérmico, com história conhecida de DM tipo II, HTA mal controlada, DRC estadio KDIGO G3a (creatinina basal 1.6 mg/dL, TFGe 48mL/min/1.73) e obesidade. Referenciado à consulta de HTA por perfil tensional grau 3, sob 3 antihipertensores e um diurético. Procedeu-se a investigação de causas secundárias e caracterização de lesão de órgão alvo. Verificou-se albuminúria A2, razão proteínas/creatinina urinária aumentada (241.7 mg/gr) e eletroforese de proteínas com aumento de gama globulinas. Imunofixação sérica detetou pico monoclonal IgG. Colocada a hipótese de mieloma múltiplo, que foi confirmada por mielograma e biópsia óssea. Encaminhado para Hematologia Clínica, encontrando-se sem progressão de doença e em vigilância. Após ajuste terapêutico, o perfil tensional encontra-se controlado com 4 antihipertensores e um diurético. Este caso ilustra a necessidade de pesquisa de HTA secundária em certas condições clínicas, nomeadamente na presença de HTA resistente e agravamento da função renal com proteinúria, mesmo em doentes com HTA de origem provavelmente essencial. Mais ainda, neste caso, surge a dúvida sobre a relação e etiologia da DRC e da HTA: o “óbvio” seria a DRC como consequência da nefropatia diabética e hipertensiva, contudo, o diagnóstico poderá ter agravado, não só a DRC, como a própria HTA. A dúvida mantém-se, uma vez que não tem indicação hematológica para tratamento ativo.

Palavras-chave:

hipertensão arterial,
doença renal crónica,
disfunção renal,
proteinúria

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined as the presence of an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60mL/min/1.73m² for 3 or more months, regardless of the cause. KDIGO (Kydney Disease Improving Global Outcomes) stages G3 to 5 have a prevalence of about 10% in the adult population. The risk factors that contribute the most to its onset and progression are arterial hypertension (HTN) and diabetes mellitus, and their control is essential for the prevention of CKD.

We present the case of a 48-year-old melanodermic male, with a known history of type II diabetes, poorly controlled hypertension, CKD stage KDIGO G3a (baseline creatinine 1.6 mg/dL, eGFR 48mL/min/1.73) and obesity. He was referred to the HTN consult due to grade 3 hypertension, under 3 antihypertensive drugs plus a diuretic. The investigation of secondary causes and characterization of target organ damage were carried out. A2 albuminuria, increased urinary protein/creatinine ratio (241.7 mg/gr) and protein electrophoresis with increased gamma globulins were observed. Serum immunofixation detected a monoclonal IgG peak. Multiple myeloma was hypothesized and confirmed by myelogram and bone biopsy. Referred to Clinical Hematology, being without disease progression and under surveillance. The blood pressure profile is controlled with 4 antihypertensive plus a diuretic.

**Keywords:**

hypertension,
chronic kidney disease,
renal dysfunction,
proteinuria

This case aims to alert for the need to investigate secondary causes of HTN in certain clinical conditions, namely in the presence of resistant HTN and worsening of renal function with proteinuria, even in patients probably with essential HTN. Moreover, this case, highlights the relationship and etiology of CKD and HTN. The “obvious” would be CKD as a consequence of diabetic and hypertensive nephropathy, however, the diagnosis may have worsened not only the CKD, but also the HTN itself. The doubt remains, since there is no hematological indication for active treatment.

Introdução

A doença renal crónica (DRC) define-se como uma alteração estrutural ou funcional do rim, independentemente da causa ou da apresentação clínica e mais especificamente, como a presença de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60mL/min/1.73m², durante 3 ou mais meses^{1,2}. A história natural da DRC inicia-se com lesão renal que progride através dos estadios KDIGO (*Kydney Disease Improving Global Outcomes*), e que se não for devidamente intervencionada, culminará em DRC terminal, com falência renal e necessidade de técnica de substituição renal^{1,2}.

Os estadios KDIGO G3 a 5 têm uma prevalência de cerca de 10% na população adulta^{1,2}. Os fatores de risco que mais contribuem para o seu aparecimento e progressão são a hipertensão arterial (HTA) e a diabetes mellitus (DM). Durante a progressão da DRC, os doentes estão expostos a elevado risco cardiovascular, pelo que o controlo destas patologias – associado a mudanças de estilo de vida (restrição salina rigorosa, redução do peso corporal) e cumprimento terapêutico – é essencial para a prevenção da DRC^{1,2,3,4}.

A HTA e a DRC são duas entidades patológicas distintas, mas frequentemente identificadas no mesmo doente. A HTA é a segunda causa mais comum e fator de risco major para o aparecimento e progressão da DRC, depois da Diabetes Mellitus e pode ser, inclusive, a primeira manifestação de DRC assintomática^{3,4}. Por outro lado, a DRC pode ser a causa de HTA secundária e de HTA resistente^{3,4,5}. São, por isso, duas patologias intimamente relacionadas e que podem contribuir individualmente para a progressão e agravamento uma da outra.

Com a introdução da terapêutica antihipertensora, nomeadamente os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), pode ocorrer um aumento do valor da creatinina sérica (SCr) em cerca de 20 a 30%, habitualmente reversível e por ser consequência

da redução da pressão intraglomerular, não traduz verdadeira lesão renal³. Para suspeitar de nefropatia hipertensiva é necessário um aumento sustentado da SCr com conseqüente diminuição da TFGe, encontrando-se habitualmente associado ao aparecimento de proteinúria^{3,4}.

Os doentes hipertensos devem ser submetidos a avaliação, pelo menos anual, da função renal através da TFGe e da pesquisa de albuminúria/proteinúria, sendo a razão albumina-creatinina ou a razão proteínas-creatinina urinária os métodos preferenciais para quantificar a sua excreção³. Uma redução progressiva da TFGe com aparecimento ou aumento da albuminúria indicam perda de função renal e conseqüente progressão para DRC. São fatores preditores e independentes da progressão para DRC, bem como de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas^{1,2,3}. Assim sendo, o prognóstico da DRC é classificado em baixo, moderado, alto e muito alto risco, através da conjugação do estadio KDIGO com as categorias de albuminúria^{1,2}.

Os alvos terapêuticos para o controlo do perfil tensional variam na DRC, consoante a presença ou ausência de albuminúria. Na sua ausência preconizam-se valores de tensão arterial inferiores a 140/90mmHg, mas se presente, os valores são mais austeros, sendo o alvo inferior a 130/80mmHg^{1,2,3,4}.

Na presença de proteinúria, nos doentes hipertensos habitualmente associada à nefropatia hipertensiva, é necessário excluir outras causas, nomeadamente a presença de distúrbios de células plasmocitárias, como é o caso do mieloma múltiplo (MM).

O MM é a neoplasia hematológica mais frequente, com pico de incidência na 6^a e 7^a décadas de vida, embora possa surgir em todas as faixas etárias^{6,7}. O seu estadio mais precoce é a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), habitualmente assintomática, mas que pode dar origem a complicações paraneoplásicas como a gamapatia monoclonal de significado renal^{6,7}. A

GMSI está presente em cerca de 3 a 4% da população com mais de 50 anos⁶, com taxa de progressão para MM de aproximadamente 1% ao ano^{6,7} e exige a ausência de sintomatologia típica – hipercalcemia, disfunção renal e lesões osteolíticas^{6,7}.

O diagnóstico de MM é efetuado através da deteção de proteína monoclonal sérica ou urinária, da presença de mais de 10% de plasmócitos no esfregaço de sangue periférico ou na medula óssea, ou em presença de plasmocitomas^{6,7}. Esta neoplasia de plasmócitos pode apresentar-se de forma assintomática – MM latente – cujo risco de progressão para MM sintomático é maior (cerca de 10% ao ano) e que representa cerca de 14% dos diagnósticos de MM⁶. É caracterizado pela presença de proteína monoclonal sérica superior ou igual a 3g/dL ou urinária superior ou igual a 500mg/24h ou de plasmócitos na medula óssea entre 10 a 60%^{6,7}. Esta entidade pode permanecer assintomática e sem progressão por um longo período de tempo.

A disfunção renal no MM pode ser provocada, pela excreção de cadeias leves ou pela deposição glomerular de imunoglobulinas^{6,7}. Em doentes com fatores concorrentes para disfunção renal, como HTA e DM, a biópsia renal poderá estar recomendada para clarificar a verdadeira causa da disfunção renal⁶. Em doentes hipertensos com DRC e onde a suspeita de MM é levantada, e sabendo que a DRC poderá ser a causa de HTA, a etiologia da DRC poderá só ser esclarecida através do tratamento hematológico dirigido ou pela biópsia renal.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de um homem de 48 anos, melanodérmico, natural da Guiné-Bissau, residente em Portugal há 20 anos. Apresentava história médica conhecida de: DM tipo II com 5 anos de evolução e bom controlo metabólico sob anti-diabéticos orais; HTA mal controlada, diagnosticada concomitantemente com DM; DRC estadio KDIGO G3a (SCr basal de 1.6mg/dL e TFGe 48mL/min/1.73m²) e obesidade grau 1. Sem hábitos tabágicos, etanólicos ou toxifílicos e sem prática de exercício físico regular. Desconhecia antecedentes familiares relevantes.

Foi encaminhado do serviço de urgência para a consulta de HTA por perfil tensional grau 3 (210-230/110-140 mmHg) sob 3 anitipertensores (perindopril 5mg,

amlodipina 10mg, bisoprolol 5mg) e um diurético (espironolactona 25 mg). Como sintomas referia apenas alterações da visão intermitentes (escotoma e visão turva) mas sem alterações ao exame objetivo que sugerissem causa secundária.

Perante uma HTA de difícil controlo, com perfil de HTA resistente, procedeu-se a investigação de causas secundárias e caracterização de lesões de órgão alvo. Analiticamente, apresentava disfunção renal acima referida, ionograma equilibrado, análise sumária de urina com proteinúria, razão albumina/creatinina urinária com albuminúria na faixa A2 e razão proteínas/creatinina urinária de aumentada (Tabela 1 e 2).

Adicionalmente foram efetuados: ecografia renal com doppler das artérias renais (rins normodimensionados, com normal diferenciação parenquimatosa, artérias renais sem estenoses significativas); eletrocardiograma (padrão de hipertrofia ventricular esquerda) e ecocardiograma transtorácico (ventrículo esquerdo não dilatado, paredes hipertrofiadas, boa função sistólica global).

Atendendo à presença de proteinúria de novo, foi requisitada eletroforese de proteínas que demonstrou aumento de gama globulinas, motivo pelo qual fez imunofixação sérica que revelou pico monoclonal IgG lambda (16.8g/L; valor de referência (VR) 7-16g/L), cadeias leves lambda 2.48g/L (VR 0.9-2.1 g/L), aumento da excreção urinária de cadeias leves kappa (33.8mg/L; VR < 7mg/L) e lambda (14.1mg/L; VR < 4mg/L); e razão kappa/lambda de 1.35 com proteinúria de bence-jones negativa (Tabela 3).

Foi colocada a hipótese de MM e realizado mielograma e biópsia óssea. O primeiro com 7% de plasmócitos e o último com > 10% de plasmócitos (CD138+; CD56-; restrição de cadeias leves kappa). Telerradiografia de crânio e esqueleto axial sem lesões ósseas. Confirmado o diagnóstico de MM IgG lambda, cumprindo critérios de MM latente (Tabela 4) e com estadiamento Durie-Salmon IA e *Revised International Staging System I* (Tabela 5 e 6). Discutido o caso com Hematologia Clínica, tendo o doente sido orientado para esta especialidade, encontrando-se atualmente sem terapêutica hematológica dirigida, com função renal e doseamentos estáveis de proteína monoclonal.

Relativamente ao perfil hipertensivo, a terapêutica foi ajustada durante o processo diagnóstico, encontrando-



TABELA 1 – Estudo laboratorial sérico.

Análise solicitada	Valor	Valores de referência
Hemograma		
Hemoglobina	14,0 x 10g/L	13.0 - 17.0
Hematócrito	42,6 %	40 - 50
VGM	79,8 fL	78.0 - 96.0
HGM	26,2 pg	26.0 - 33.0
CHGM	32,9 x 10g/L	31.0 - 36.0
Leucócitos	5,89 x 10 ⁹ /L	6,17 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	208 x 10 ⁹ /L	150 - 450
Função renal		
Ureia	56 mg/dL	19.1 - 44.1
Creatinina	1,77 mg/dL	0.72 - 1.25
Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe - CDK-EPI 2009)	45 mL/min./1.73	G3a: TFGe 45 - 59
Ionograma sérico		
Sódio	140 mEq/L	136 - 145
Potássio	3,5 mEq/L	3.50 - 5.10
Cloro	106 mEq/L	98.0 - 107
Cálcio	9,6 mg/dL	8.40 - 10.20
Fósforo	3,9 mg/dL	2.30 - 4.70
Magnésio	2,04 mg/dL	1.60 - 2.60
Função Tiroideia		
Hormona tireo-estimulante (TSH)	1,28 uUI/mL	0.35 - 4.94
Tiroxina livre (FT4)	0,86 ng/dL	0.70 - 1.48
Outras		
Albumina	39,5 g/L	35.0 - 52.0
Proteínas totais	73,7 g/L	60.0 - 83.0
Desidrogenase láctica (LDH)	234 U/L	125 - 220
Glicémia	132 mg/dL	60 - 100
Hemoglobina A1c	6,2 %	
Glicémia média estimada	131 mg/dL	

TABELA 2 – Estudo laboratorial urinário.

Análise solicitada	Valor	Valores de referência
Exame sumário de urina tipo II		
Aspecto	Claro	
Cor	Amarelo	
Densidade	1,020	1.002 - 1.030
pH	5	5 – 8
Nitritos	Negativo	
Proteínas	50 mg/dL	
Glucose	Negativo	
Corpos cetônicos	Negativo	
Urobilinogénio	Normal	
Bilirrubina	Negativo	
Hemoglobina	Negativo	
Células epiteliais pavimentosas	0 /uL	< 5
Leucócitos	2 /uL	< 11
Eritrócitos	1 /uL	< 17
Razão Proteínas/Creatinina		
Proteínas Urina	37,4 mg/dL	
Creatinina Urina	155 mg/dL	
Razão Proteínas/Creatinina Urinária	241,7 mg/g	< = 200
Razão Albumina/Creatinina		
Albumina Urina	180,0 mg/dL	
Creatinina Urina	155 mg/dL	63 – 166
Razão Albumina/Creatinina Urinária	116,3 mg/g	Categoria de albuminúria: A2 moderadamente aumentado (30 - 300 mg/g)

se atualmente medicado com: perindopril 10mg, nifedipina 120mg, carvedilol 50mg, indapamida 2.5mg e espironolactona 50mg. Mantém seguimento em consulta de HTA encontrando-se com perfil tensional normal/alto.

Conclusão

Com este caso clínico pretende-se alertar para a necessidade de suspeição e pesquisa de causas de HTA

secundária, nomeadamente na presença de HTA resistente e de lesão de órgão alvo, tal como a disfunção renal e o aparecimento de proteinúria. Em doentes hipertensos e com múltiplos fatores de risco cardiovascular, tal como a DM, o surgimento de DRC e a sua progressão, são tendencialmente interpretados no contexto de mau controlo tensional e metabólico com nefropatia hipertensiva e diabética consequentes. Contudo, é necessário excluir outras causas de proteinúria, tal como



TABELA 3 – Estudo imunológico. A seta vermelha indica o aumento de gama globulinas com pico M.

Análise solicitada	Valor	Valores de referência
Eletroforese das proteínas		
Proteínas totais	73,7 g/L	60 – 83
Albumina	39,5 g/L	36.0 - 55.0
Alfa 1 globulinas	2,4 g/L	1.8 - 4.1
Alfa 2 globulinas	7,2 g/L	4.5 - 9.8
Beta 1 globulinas	4,0 g/L	3.0 - 6.0
Beta 2 globulinas	4,1 g/L	2.0 - 5.4
Gama globulinas	16,6 g/L	7.1 - 15.6
Pico monoclonal	4,6 g/L	
Estudo das Imunoglobulinas		
Imunoglobulina G (IgG)	16,80 g/L	7.00 - 16.00
Imunoglobulina A (IgA)	3,24 g/L	0.70 - 4.00
Imunoglobulina M (IgM)	0,75 g/L	0.40 - 2.30
Cadeias leves		
Cadeias leves kappa	3,34 g/L	1.70 - 3.70
Cadeias leves lambda	2,48 g/L	0.90 - 2.10
Razão kappa/lambda	1,35	1,4 - 2,7
Imunofixação sérica		
Revelou componente monoclonal de tipo IgG lambda		
Doseamentos urinários		
Cadeias leves kappa (Urina 24h)	33,8 mg/L	< 7.0
Cadeias leves lambda (Urina 24h)	14,1 mg/L	< 4.0
Proteína Bence Jones	Negativo	1,4 - 2,7
Cadeias leves livres kappa	193 mg/L	1,4 - 24,0
Cadeias leves livres lambda	13 mg/L	0,2 - 6,6

TABELA 4 – Definição de MM latente⁶. Os critérios apresentados pelo doente estão em itálico.

Definição de MM latente	
Necessários 2 critérios para o diagnóstico	
Proteína monoclonal (IgG ou IgA) sérica > ou = a 30g/L	
ou	
Proteína monoclonal urinária > ou = a 500mg/24h	
ou	
<i>Plasmócitos na medula óssea entre 10 a 60%</i>	
<i>Ausência de eventos definidores de MM ou amiloidose</i>	

TABELA 5 – Estadiamento de Durie-Salmon⁸. Os critérios apresentados pelo doente estão em itálico.

CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO DE DURIE-SALMON	
Estadio	Critérios
I	<i>Todos os seguintes: Hb > 10g/L, Ca²⁺ sérico normal ou < 10.5mg/dL, sem lesões osteolíticas ou plasmocitoma solitário, IgG < 5g/dL ou IgA < 3g/dL, cadeias leves livres urinárias < 4g/24h</i>
II	Não cumpre critérios de estadio I nem III
III	1 ou mais dos seguintes: Hb < 8.5g/L, Ca ²⁺ sérico > 12mg/dL, lesões osteolíticas, IgG > 7g/dL ou IgA > 5g/dL, cadeias leves livres urinárias > 12g/24h
Subclassificação A ou B	A: <i>SCr < 2mg/dL</i> B: <i>SCr = ou > 2mg/dL</i>

TABELA 6 – Revised International Staging System (R-ISSI)⁷. Os critérios apresentados pelo doente estão em itálico.

REVISED INTERNATIONAL STAGING SYSTEM	
Estadio	Critérios
R-ISS I	<i>Beta-2 microglobulina sérica < 3.5mg/L e albumina sérica = ou > 3.5mg/dL + Genética normal e LDH normal</i>
R-ISS II	Todos os que não cumpram os critérios de R-ISS I nem III
R-ISS III	Beta-2 microglobulina sérica > 5.5mg/L + Genética de alto risco ou LDH elevada



o MM, mesmo na ausência de sintomas compatíveis. Neste caso particular, e apesar do diagnóstico de MM, persiste a dúvida sobre a real etiologia da DRC. Não tendo o doente atualmente indicação para tratamento hematológico dirigido, e mantendo um perfil tensional normal/alto, poderá a biópsia renal ser esclarecedora na verdadeira etiologia da disfunção renal. O “óbvio” seria a DRC como consequência da nefropatia diabética e hipertensiva, contudo, o diagnóstico poderá ter agravado, não só a DRC, como a própria HTA. A dúvida persiste, sendo necessária a manutenção da vigilância e a discussão multidisciplinar para uma conclusão definitiva.

Bibliografia

1. 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
2. Inker L, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA et al; KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(5):713-735
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension - The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH); *European Heart Journal* 2018; 39:3021–31044.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Pulte NR, Prabhakaran D et al; 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020; 75:1334–5
5. Rimoldi F, Scherrer U, Messerli FH; Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?; *European Heart Journal* 2014; 35:1245–1254
6. Rajkumar S, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma, *Lancet Oncol.* 2014; 15:e538–48
7. Adam Cuker, Jessica K. Altman, Aaron T. Gerds, Ted Wun. American Society of Hematology Self-Assessment Program, 7th Editions. E-book. 2019
8. Myeloma.org [homepage na Internet]. International Myeloma Foundation Online Resources; [consultado 30 Abr 2022]. Disponível em: <http://www.myeloma.org/>.
9. Dinis PG, Cachulo MC, Fernandes A, Paiva L, Gonçalves L; Hipertensão Arterial Sistémica Secundária: Incertezas do Diagnóstico; *Acta Med Port* 2017; 30(6):493-496
10. Pugh D, Gallacher P, Dhaun N; Management of hypertension in chronic kidney disease; *Drugs.* 2019; 79:365-379
11. Ku E, Lee B, Wei J, Weir M; Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019; *Am J Kidney Dis.* 2019; 74(1):120-131
12. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW et al; Hypertension in chronic kidney disease part 1 – Out-of-office blood pressure monitoring: methods, thresholds and patterns; *Hypertension.* 2016; 67:1093-1101
13. Buffet L, Ricchetti C; Chronic kidney disease and hypertension: a destructive combination; *US Pharm.* 2012; 37(6):26-29
14. Polychronopoulou E, Wuerzner G, Burnier M; How do I manage hypertension in patients with advanced chronic kidney disease not on dialysis? Perspectives from clinical practice; *Vascular Health and Risk Management.* 2021; 17:1-11
15. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL et al; Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline; *Ann Intern Med.* 2021;1-13.