

# Enfermedades renales

## ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### COMPLICACIONES

*Dr. Gustavo Laham*

Médico de la Sección Nefrología, Diálisis y  
Trasplante del CEMIC  
Buenos Aires

# **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: definición NKF**

**Alteración renal funcional y/o estructural en un tiempo  $\geq 3$  meses manifestada por :**

**1) Daño Renal c/sin disminución del FG definido por:**

**Anormalidades patológicas**

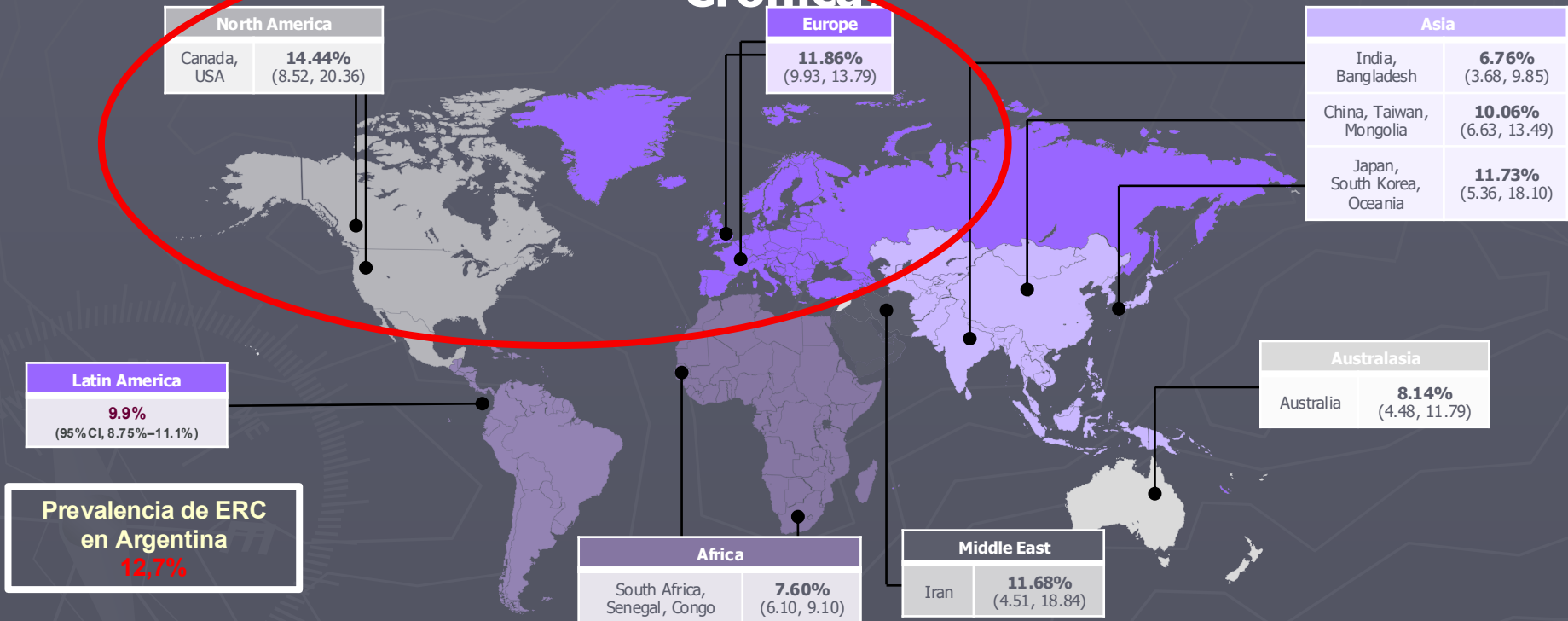
**Marcadores de daño renal: Sangre, orina y estudios de imágenes.**

**2) FG  $< 60$  ml/min c/sin daño renal.**

# La ERC es una enfermedad global altamente prevalente

La prevalencia mundial de la ERC es de más de 843 millones  
**(9%)**<sup>1,a</sup>

## Metanálisis que estima la prevalencia mundial de la ERC (Enfermedad Renal Crónica)<sup>3</sup>

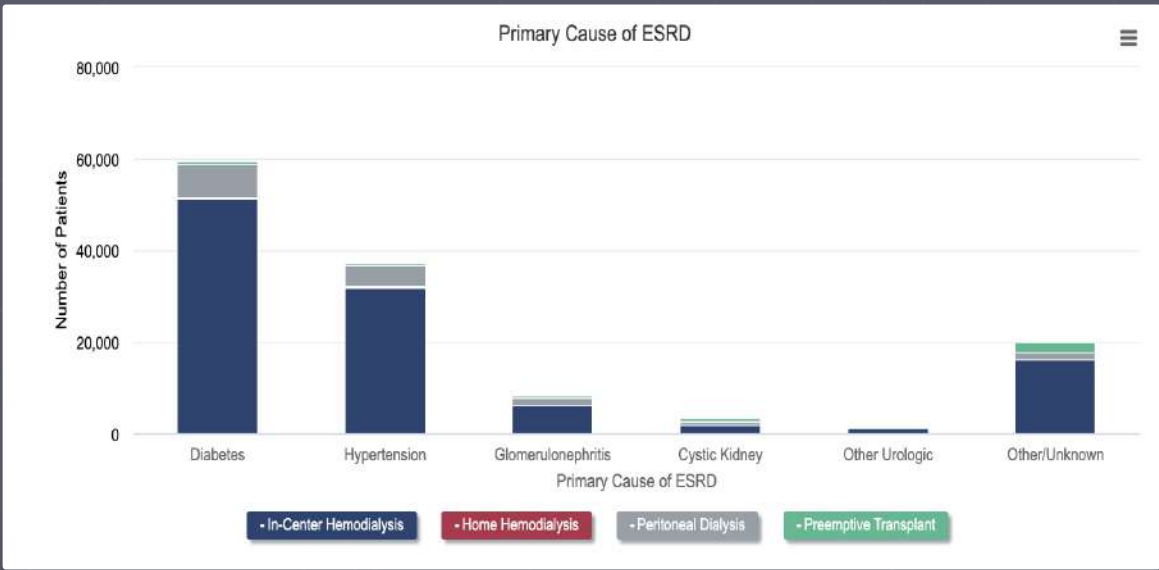
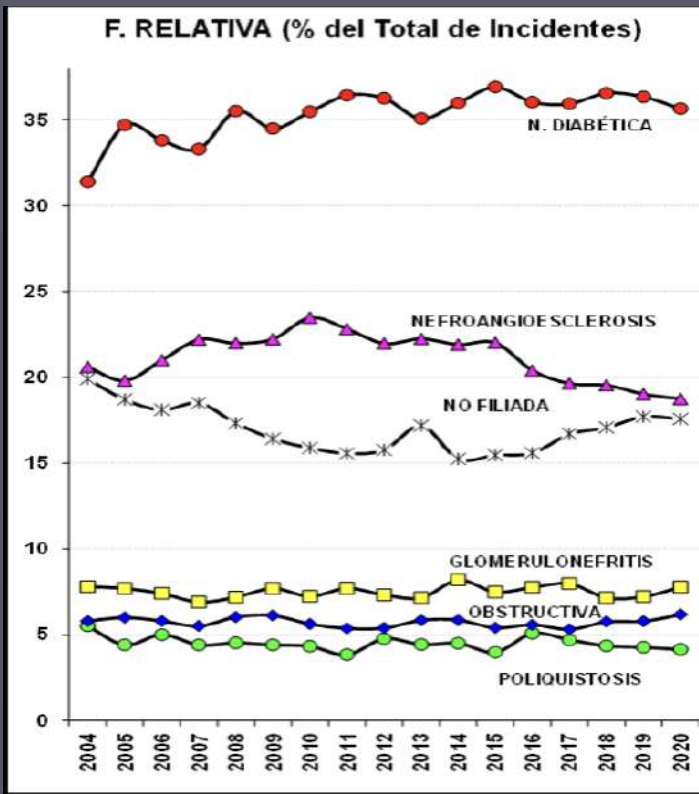


<sup>a</sup>CKD defined as stages 1–5  
CKD, chronic kidney disease

1. Jager KJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803–1805; 2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet* 2018;392:1789–1858; 3. Hill NR, et al. *PLoS One* 2016;11:e0158765

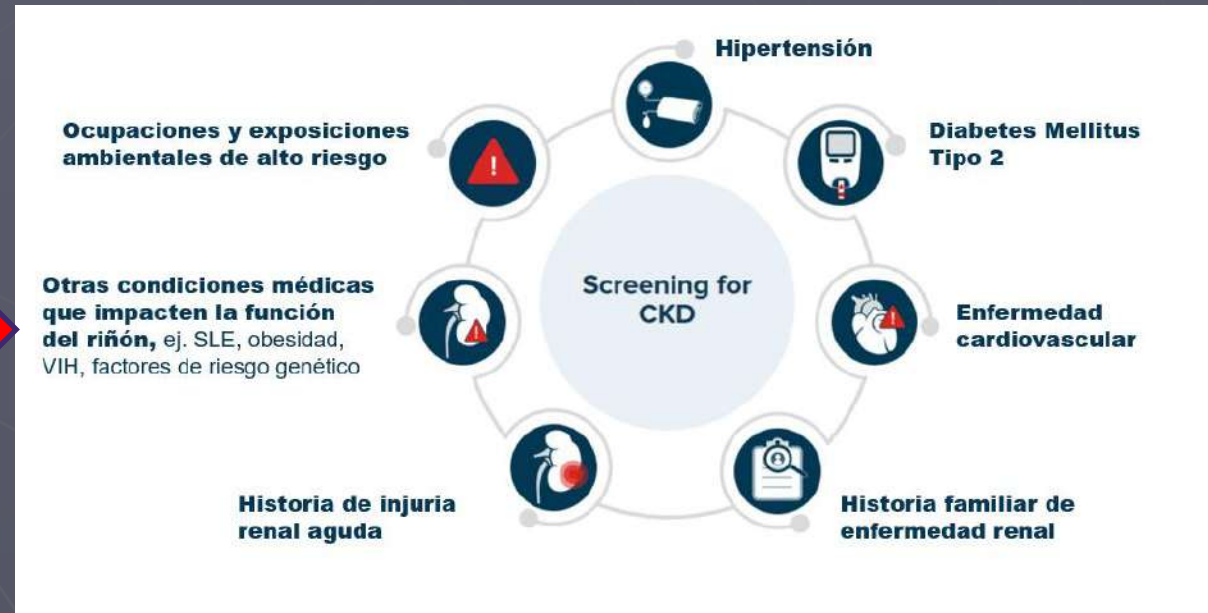
# La nefropatía diabética continúa siendo la etiología más frecuente en pacientes incidentes en diálisis crónica en Argentina y el mundo

## Incidencia en DC, principales etiologías



# Donde buscarla?

**La búsqueda de la enfermedad renal crónica debería ser un objetivo en pacientes con alto riesgo**



SLE, lupus eritematoso sistémico  
Shlipak MG, et al. Kidney Int. 2021; 99:34-47

# El Filtrado glomerular y Albuminuria son los marcadores mas importante de ERC



Daño ,progresivo<sub>R</sub> )

## Riesgo de progresión

- Riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, sin ERC)
- Riesgo moderadamente aumentado
- Riesgo alto
- Riesgo muy alto

## KDIGO: Clasificación y pronóstico de la ERC

### Pronóstico de la ERC por TFG y categorías de albuminuria

### Categorías de albuminuria persistente<sup>a</sup>

			Categorías de albuminuria persistente <sup>a</sup>		
			A1	A2	A3
			Normal a levemente aumentado <30 mg/g	Moderadamente aumentado 30 a 300 mg/ g	Severamente aumentado > 300 mg / g
<b>Disminución de la función renal (TFGe)</b> <b>Categorías de TFG (ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>)</b>	G1	Normal o alto ≥90			
	G2	Disminución leve 60–89			
	G3a	Disminución leve a moderada 45–59			
	G3b	Disminución moderada a grave 30–44			
	G4	Gravemente disminuido 15–29			
	G5	Insuficiencia renal terminal <15			

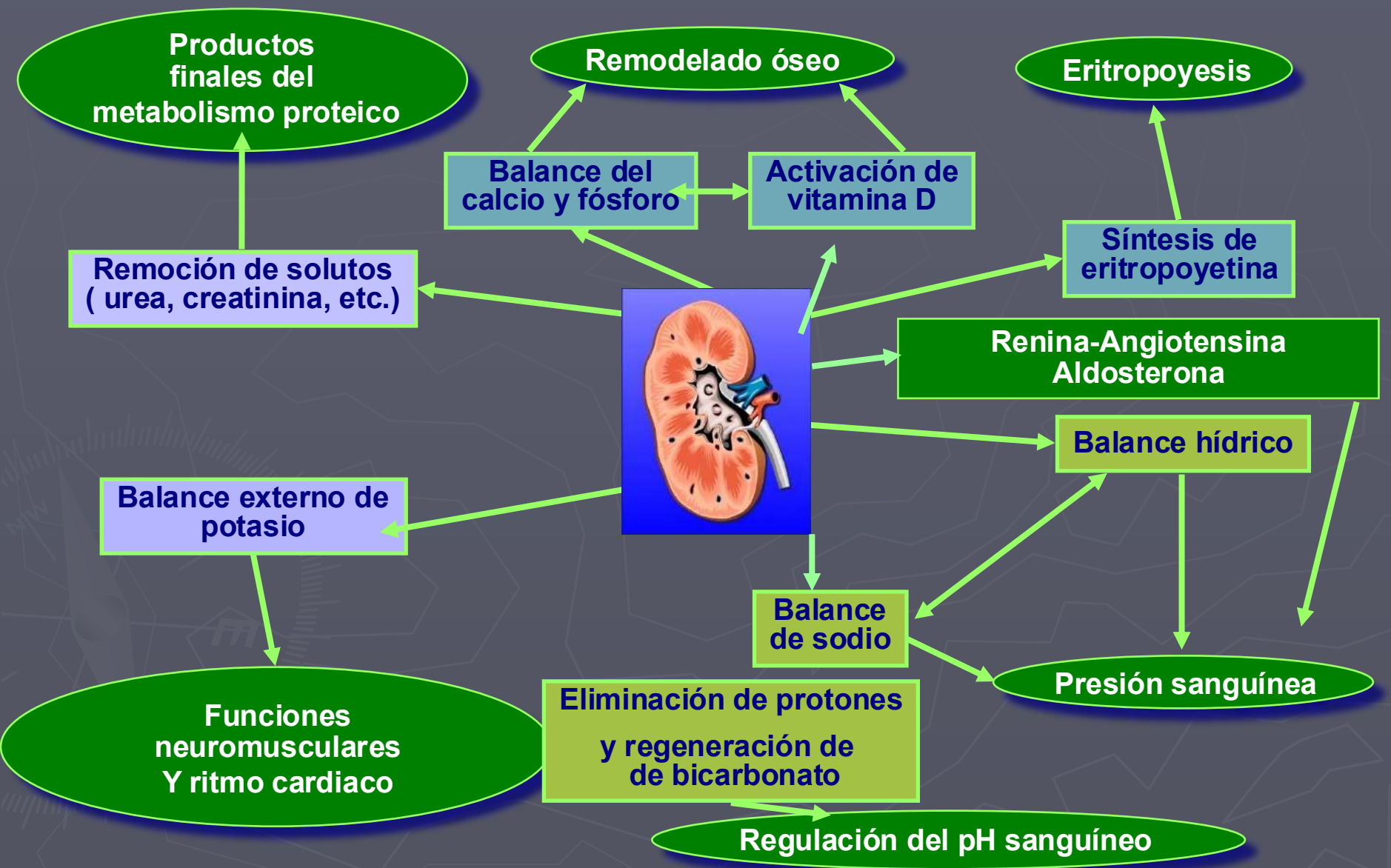
Figura de KDIGO 2013; Perfiles hipotéticos de pacientes

<sup>a</sup> ERC: enfermedad renal crónica; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada; RAC = relación albuminuria: creatinuria, DM2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial  
 1. KDIGO. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150; 2. Perkins BA y col. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1353–1361; 3. Shlipak MG y col. *Rifón int.* 2021; 99: 34–47.

# Caso Clínico 1

- ▶ Varón de 67 años con antecedentes de sobrepeso, DBT II, HTA, DLP, Ex tabaquista
- ▶ Trae estudios de laboratorio: Creatinina de 1.8 mg/dl y un FGe de 38.1 ml/min
- ▶ El paciente tiene ERC. Que estadio???
- ▶ Estadio 1
- ▶ Estadio 2
- ▶ Estadio 3
- ▶ Estadio 4

# Funciones del Riñón



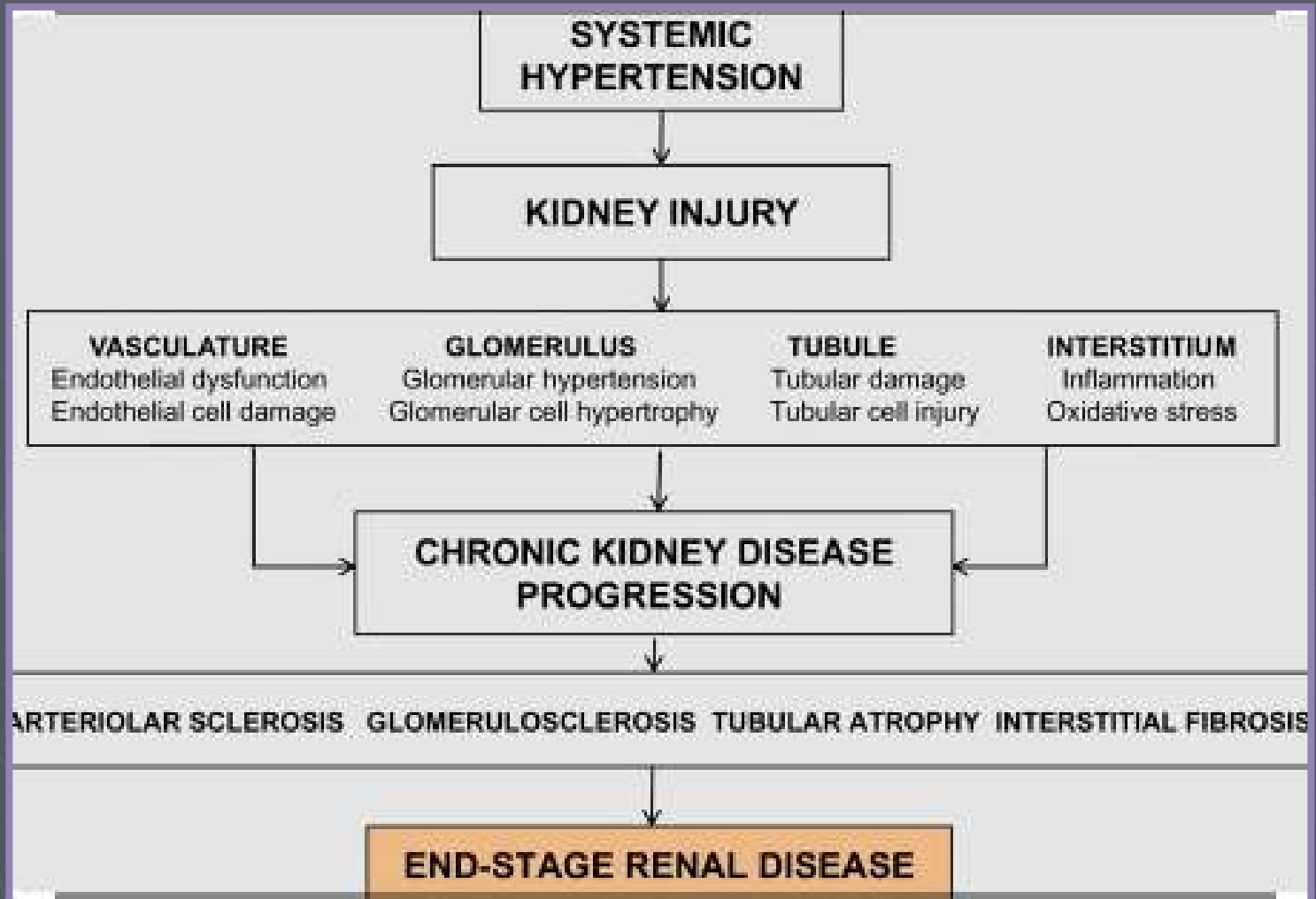
# Caso Clínico

- ▶ El Paciente tiene varias patologías. Cual de estas esta relacionada a enfermedad renal crónica
- ▶ 1-Hipertrofia ventricular izquierda
- ▶ 2-Anemia
- ▶ 3-Hiperparatiroidismo secundario
- ▶ 4-Todas son correctas

# Complicaciones en la ERC

- ▶ **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
- ▶ **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**
- ▶ **ANEMIA**
- ▶ **ENFERMEDAD ÓSEA**
- ▶ **DESNUTRICIÓN/INFLAMACIÓN**
- ▶ **ACIDOSIS METABÓLICA**

# HTA como causa de ERC



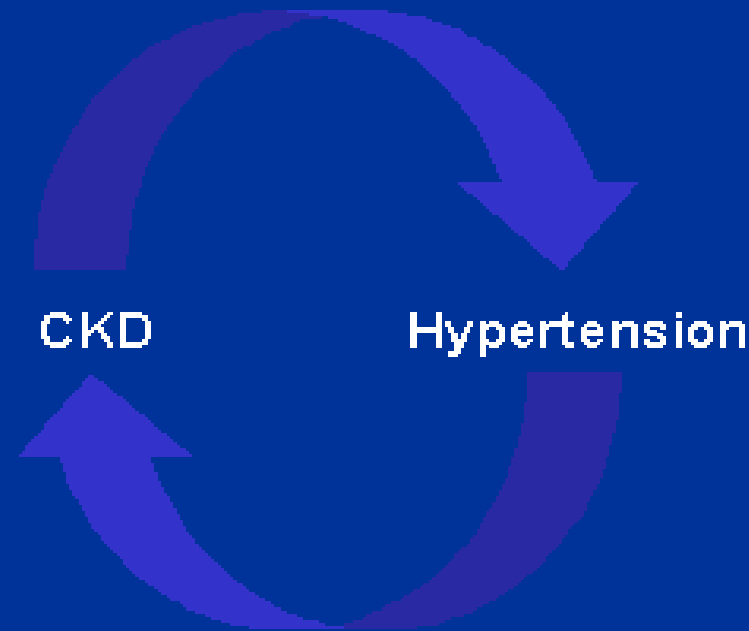
# La excreción urinaria de albúmina-EUA- predice el desarrollo de hipertensión en la población general

- ▶ Estudio PREVEND (JASN 17: 331,2006)
- ▶ Se demostró correlación entre Excreción urinaria albumina (EUA) y desarrollo ulterior de hipertensión
- ▶ Esta correlación es especialmente firme en sujetos normotensos con EUA > 30 mg/24 hs y FG < 77 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Estos datos apoyan la hipótesis de que el daño renal leve precede al diagnóstico de hipertensión

# Hipertensión arterial e IRC

## Hypertension and CKD

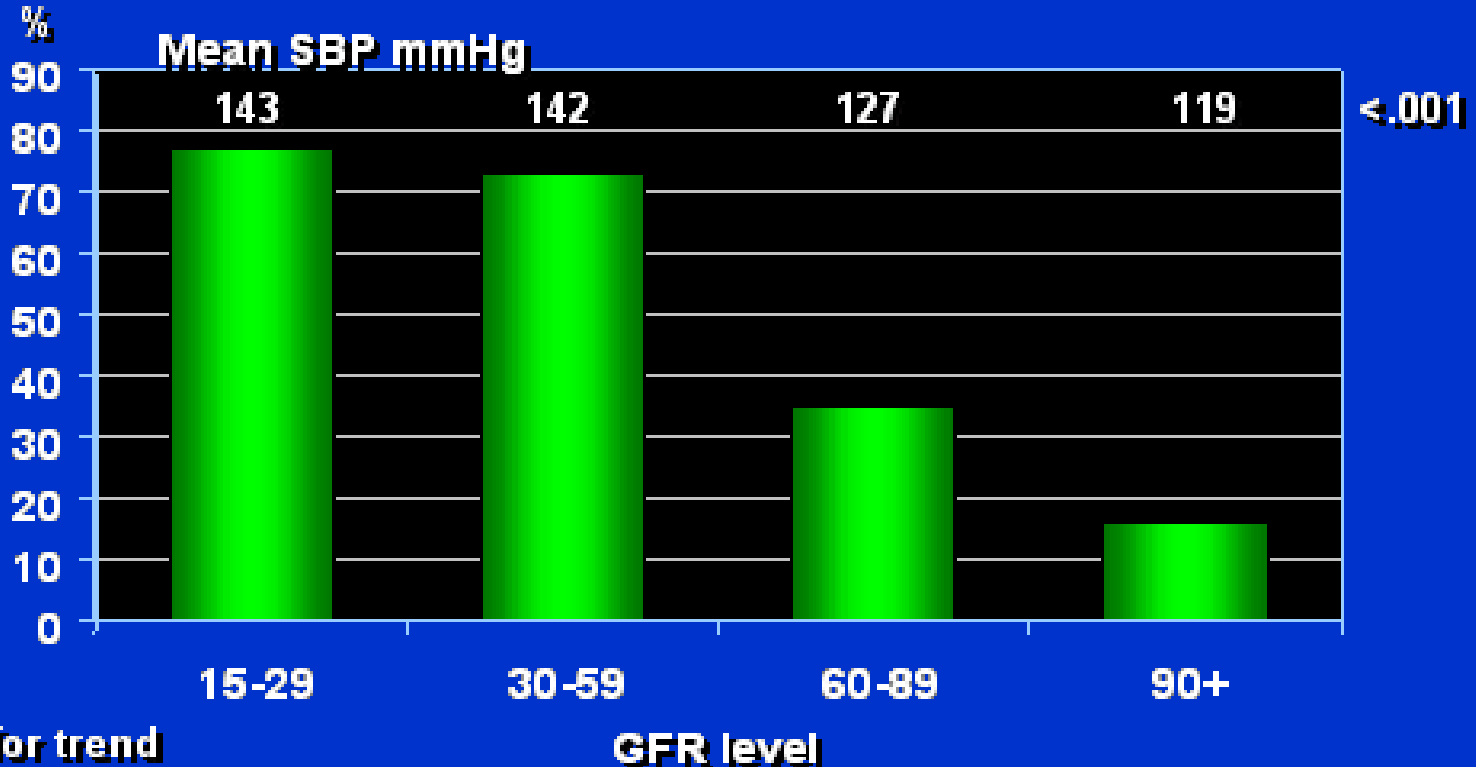


Mackenzie HS, Brenner BM. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 1999:463-473.  
Klag MJ, et al. *N Engl J Med*. 1996;334:13-18.

# HTA e IRC

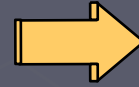
## Prevalence of HTN: NHANES III

>140/90 or medications



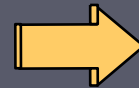
# Control de la Tensión Arterial

**HTA**



**130 / 80-85**

**HTA + proteinuria >1 g/d**



**125 / 75**



**Mejor hipotensores + renoprotectores**

**IECA**

**ACA no dihidropiridínicos**

**Diuréticos, Carvedilol,  $\alpha$  bloq,  $\beta$   
bloq.**

**IECA + ARA**

**LA PATOLOGÍA  
CARDIOVASCULAR EN EL  
PACIENTE CON  
ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA Y DETERIORO  
FUNCIONAL**

# Complicaciones Cardiovasculares en Pacientes con ERC



La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en pacientes con ERC

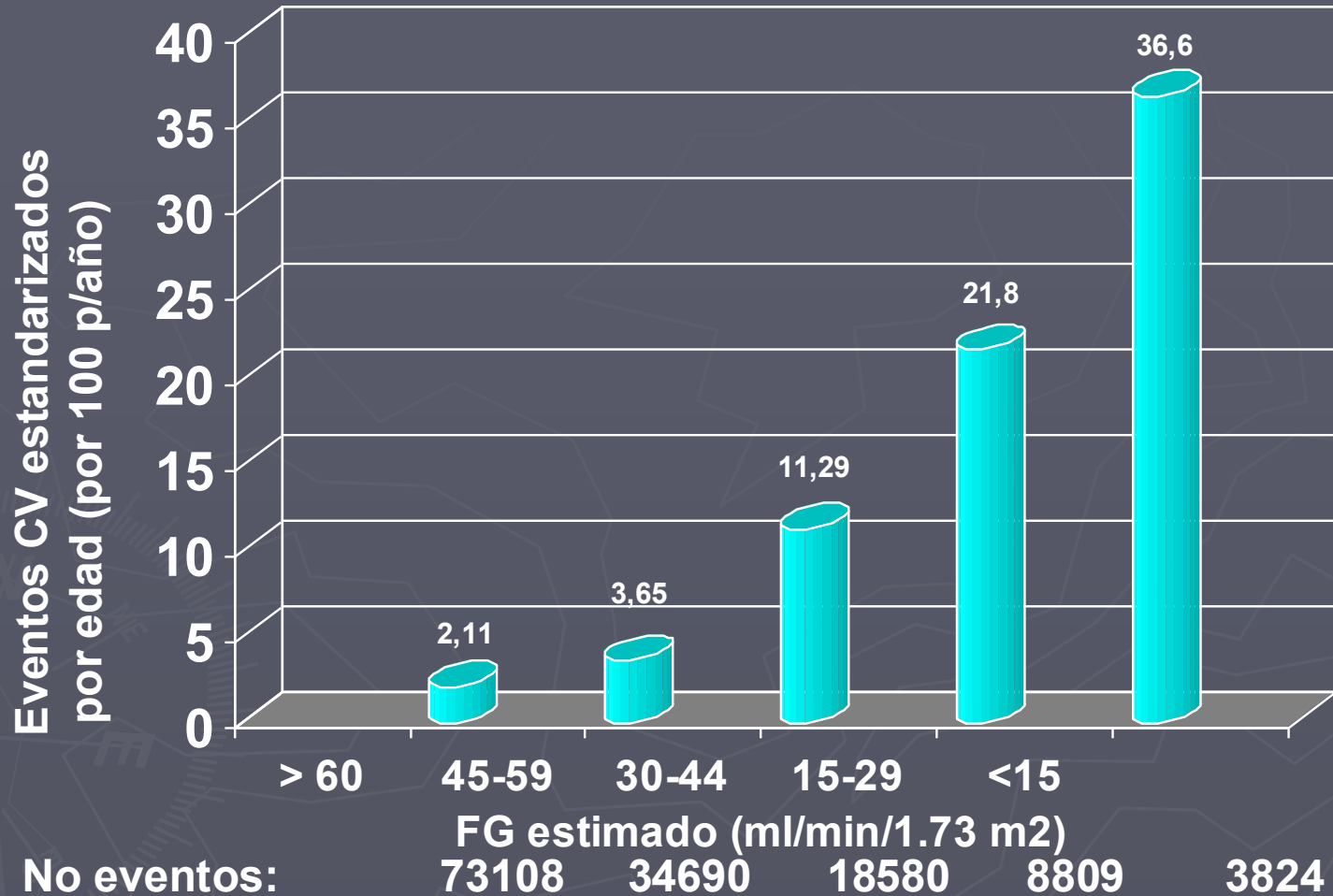


Anualmente casi un 10% de la totalidad de los pacientes en Diálisis mueren por esa causa



El riesgo de morir por enfermedad cardiovascular es 30 veces mayor en la población en con IRC avanzada vs. la población general.

# La Enfermedad Renal Crónica predice ECV



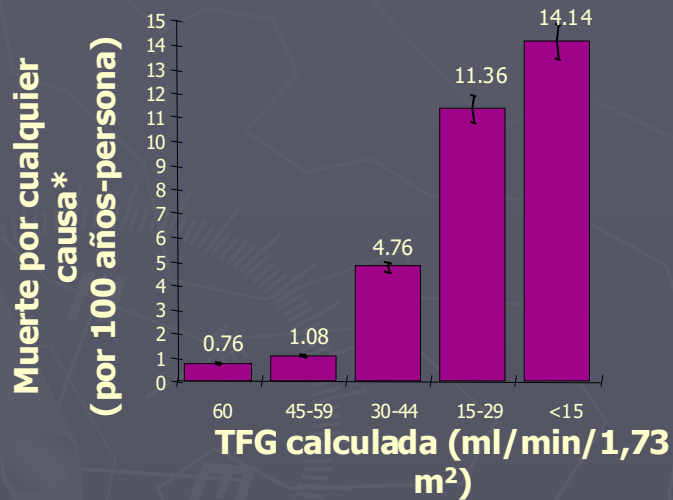
**N: 1 120 295 adultos con Cr medida entre 1996 y 2000**

**NEJM 2004; 351: 1296**

¿Cuándo Comienza a  
Aumentar el Riesgo  
Cardiovascular en el  
Paciente Renal?

# La Morbimortalidad por ECV Aumenta al Disminuir la TFGc

## Muertes por cualquier causa

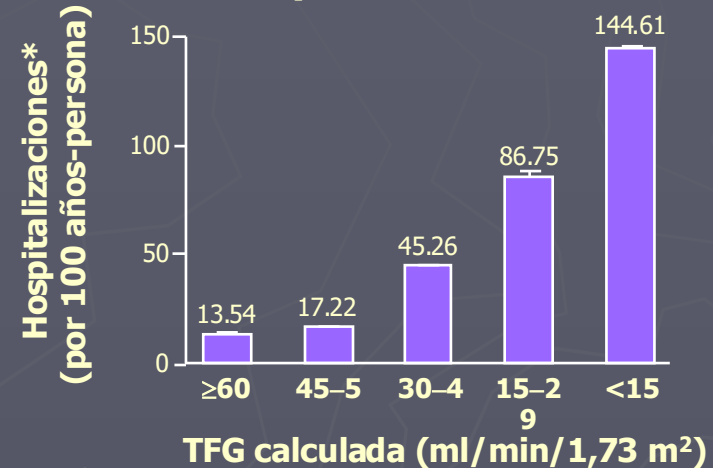


N=1.120.295 adultos

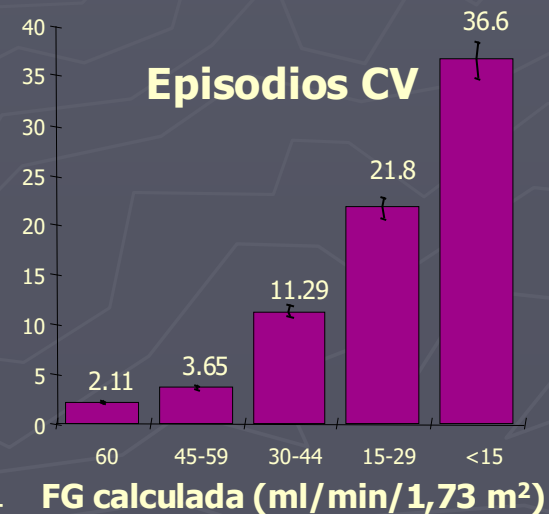
\*Tasas normalizadas por la edad

†Episodio cardiovascular definido como hospitalización por enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico y arteriopatía periférica por 100 años-persona

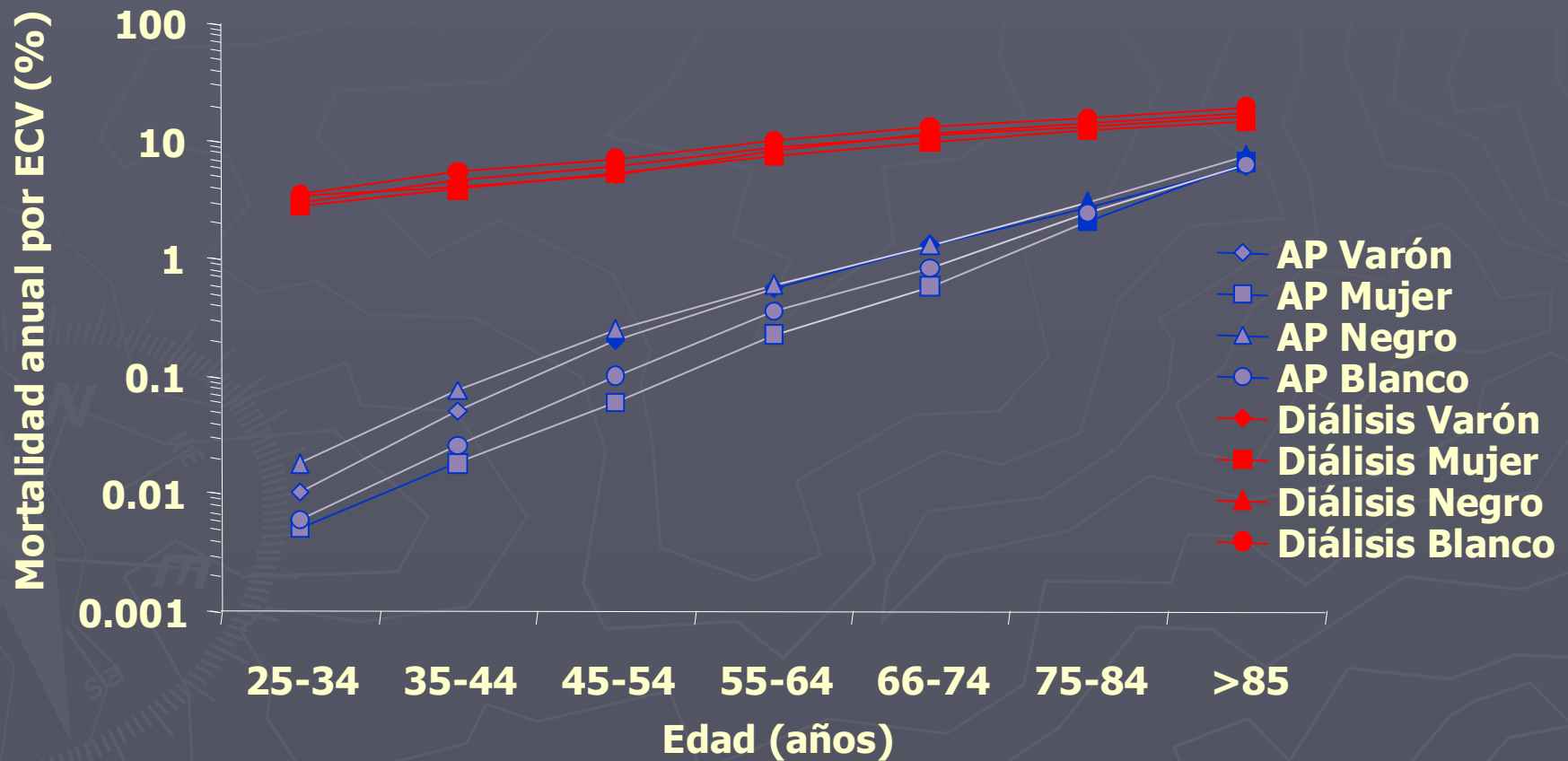
## Hospitalizaciones



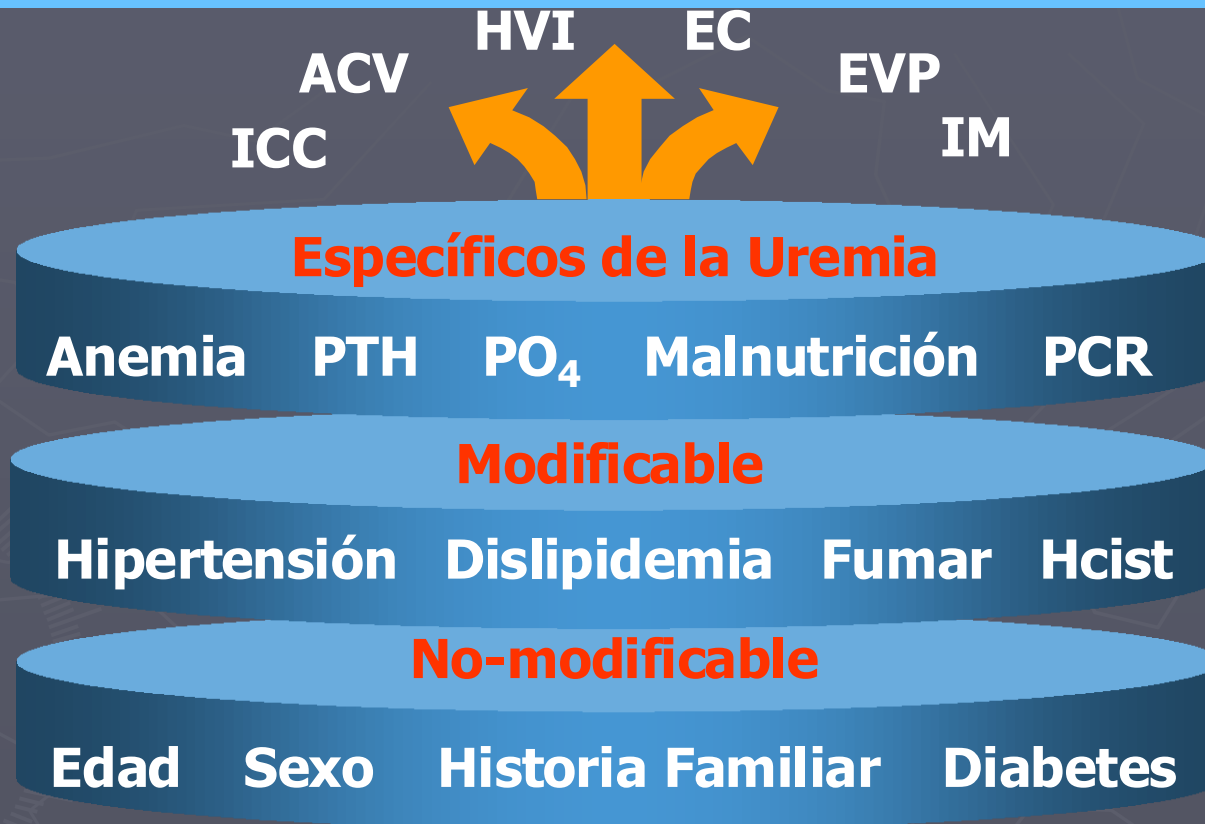
## Episodios CV†



# Las Tasas de Mortalidad Cardiovascular son Mucho Mayores en la ERC Que en la Población Normal con Independencia de la Edad



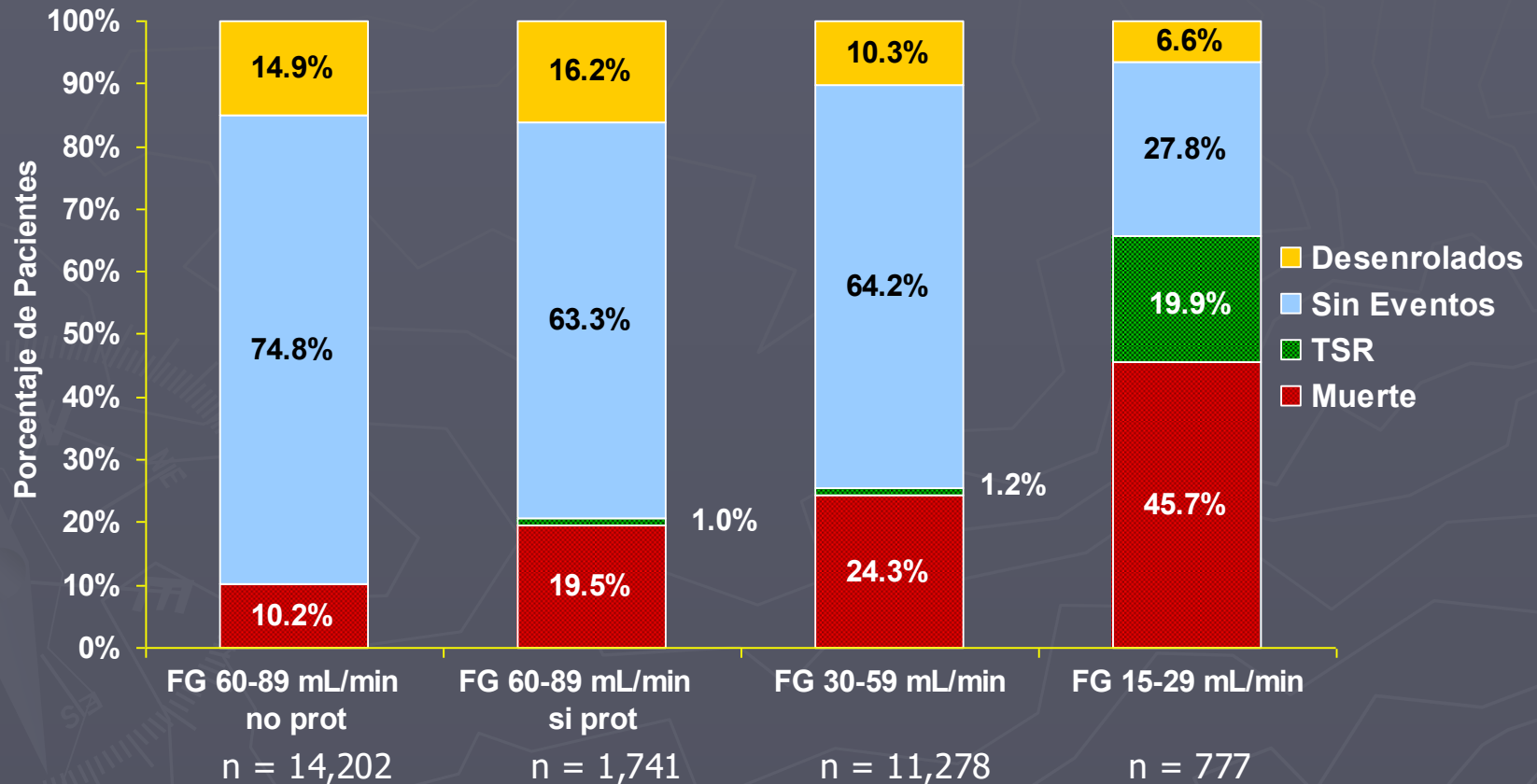
# Factores de Riesgo Acumulados Para ECV en la IRC



ACV = accidente cerebrovascular; IRC = insuf. renal crónica; ICC = insuf. cardiaca congestiva;  
EC = enfermedad coronaria; EVP = enfermedad vascular periférica; PTH = hormona paratiroidea;  
PCR = proteína C reactiva; Hcist = homocisteina

# Pacientes con IRC son Más Propensos a Morir que a Progresar Hacia la Diálisis

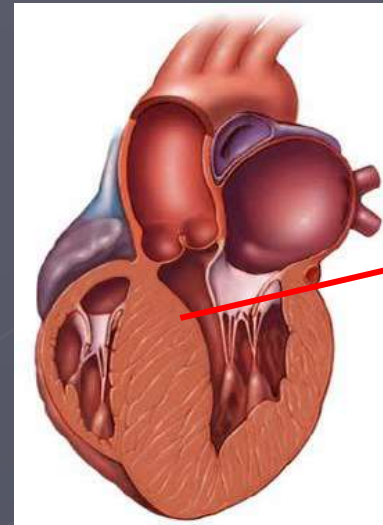
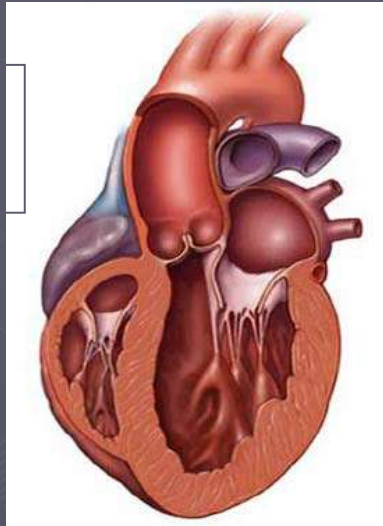
## 5 Años de Seguimiento



IRC = Insuficiencia Renal Crónica  
 TRS = Terapia Sustitutiva Renal  
 FG = Filtrado Glomerular

# Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)

Corazón normal



HVI

- La HVI es un engrosamiento del músculo cardíaco del ventrículo izquierdo. Es un marcador muy sensible de enfermedad cardiovascular sistémica
- Causas: HTA, anemia y mal control de la DBT

# FACTORES DE RIESGO PARA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN IRC

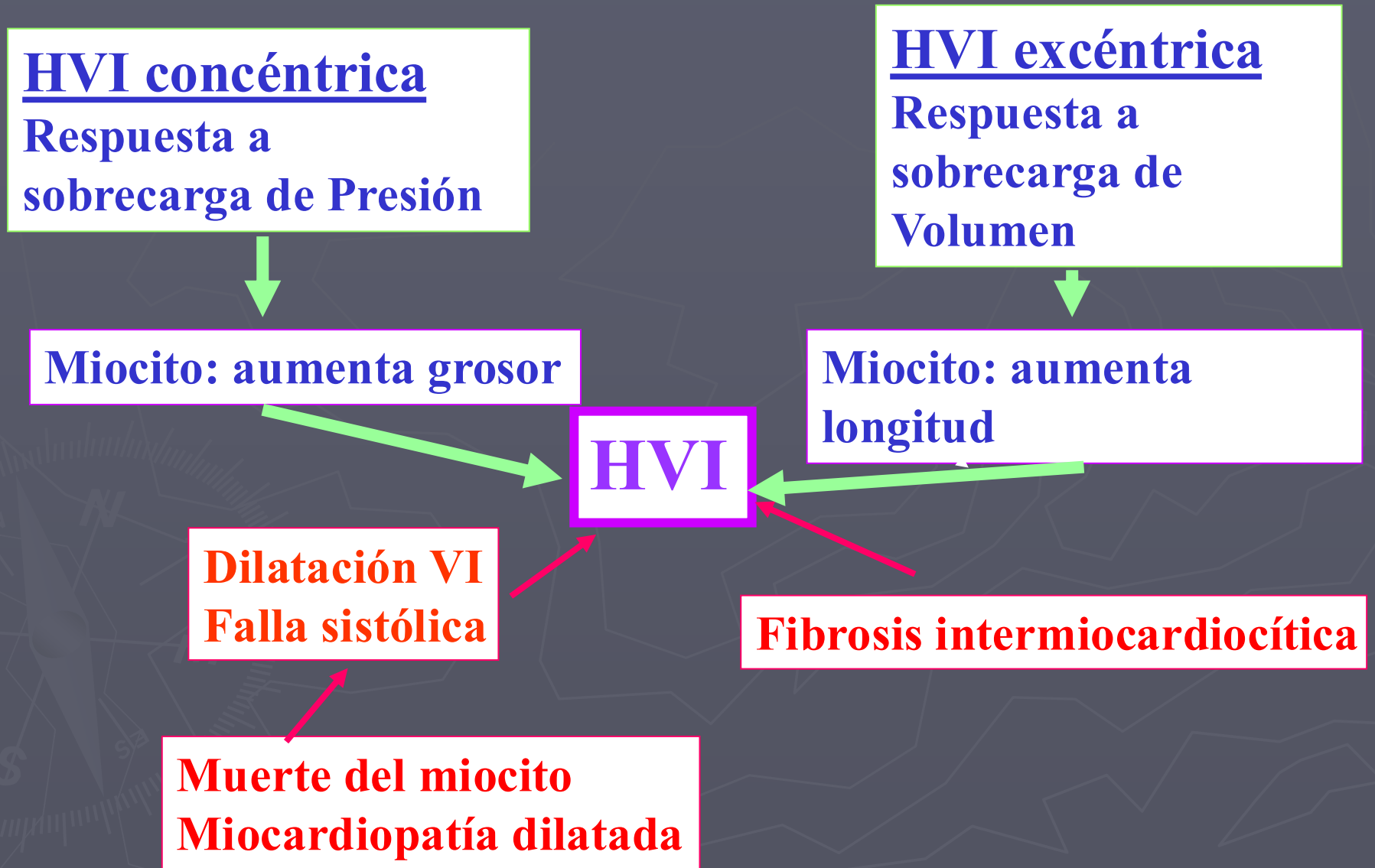
## NO FACILMENTE REVERSIBLES

- \* EDAD AVANZADA
- \* DIABETES MELLITUS
- \* ARTERIAS CENTRALES ANORMALMENTE RIGIDAS

## FACILMENTE REVERSIBLES

- \* FISTULAS AV
- \* ANEMIA
- \* HIPERTENSION
- \* EXPANSION DEL VOLUMEN EXTRACELULAR
- \* MEDIO INTERNO UREMICO
- \* ANORMALIDADES EN LA HOMEOSTASIS CALCIO – FOSFATO

# Causas hemodinámicas de HVI



# La prevalencia de HVI aumenta con la progresión de la IR

## Factores de riesgo:

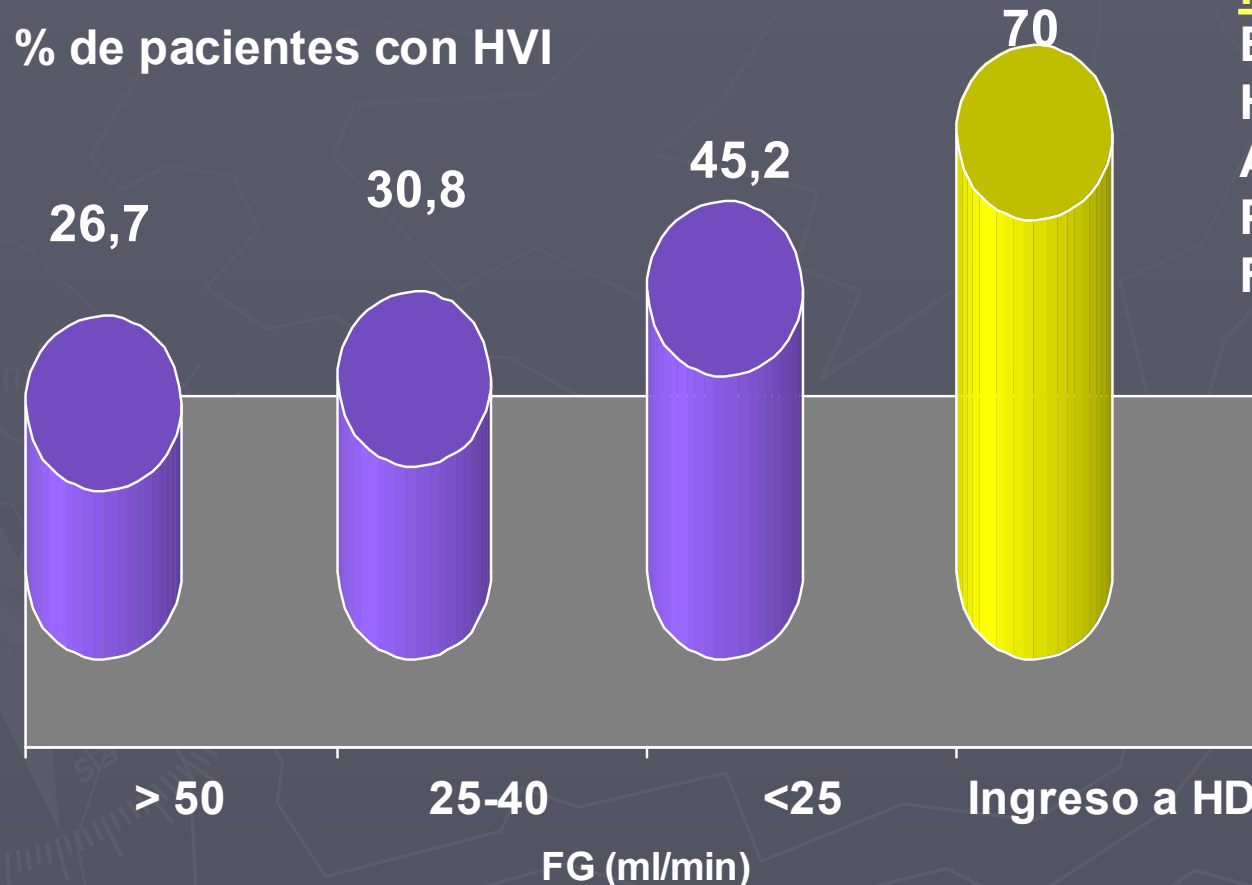
Edad

HA

Anemia

PP

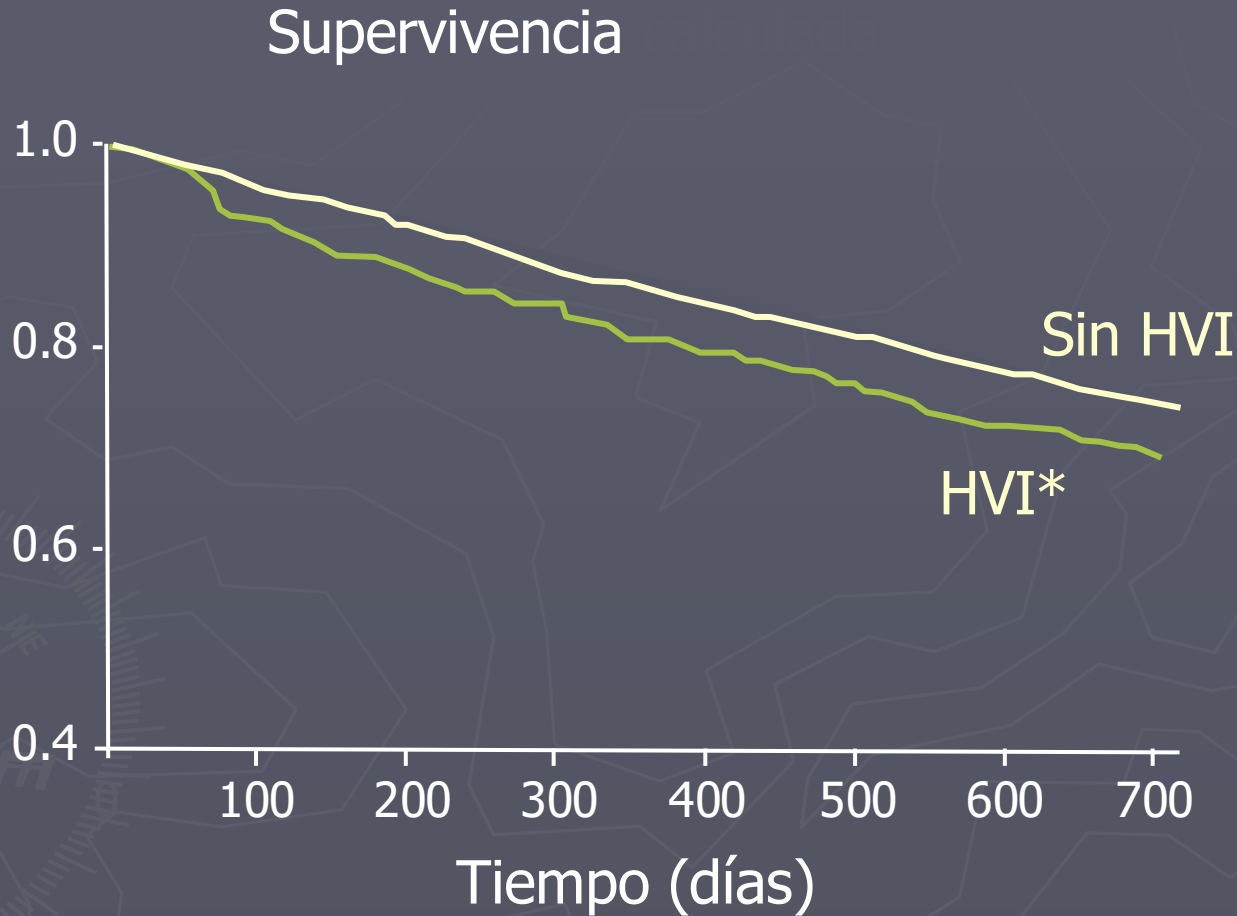
FR disminuida



*Modificado de Foley y col, AJKD 1995*

# Disminución de la Supervivencia en los Pacientes en Estadio Final de la ERC con HVI

(tomado del *Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2*)



\*HVI determinada por ECG;  $p < 0,01$

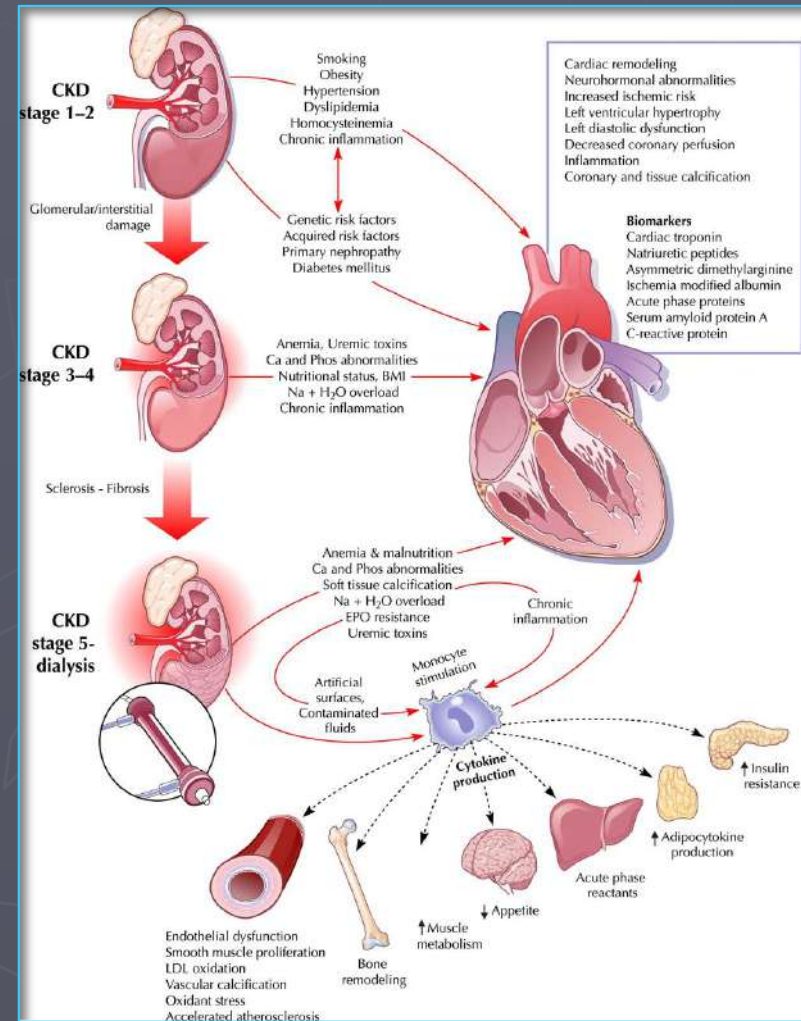
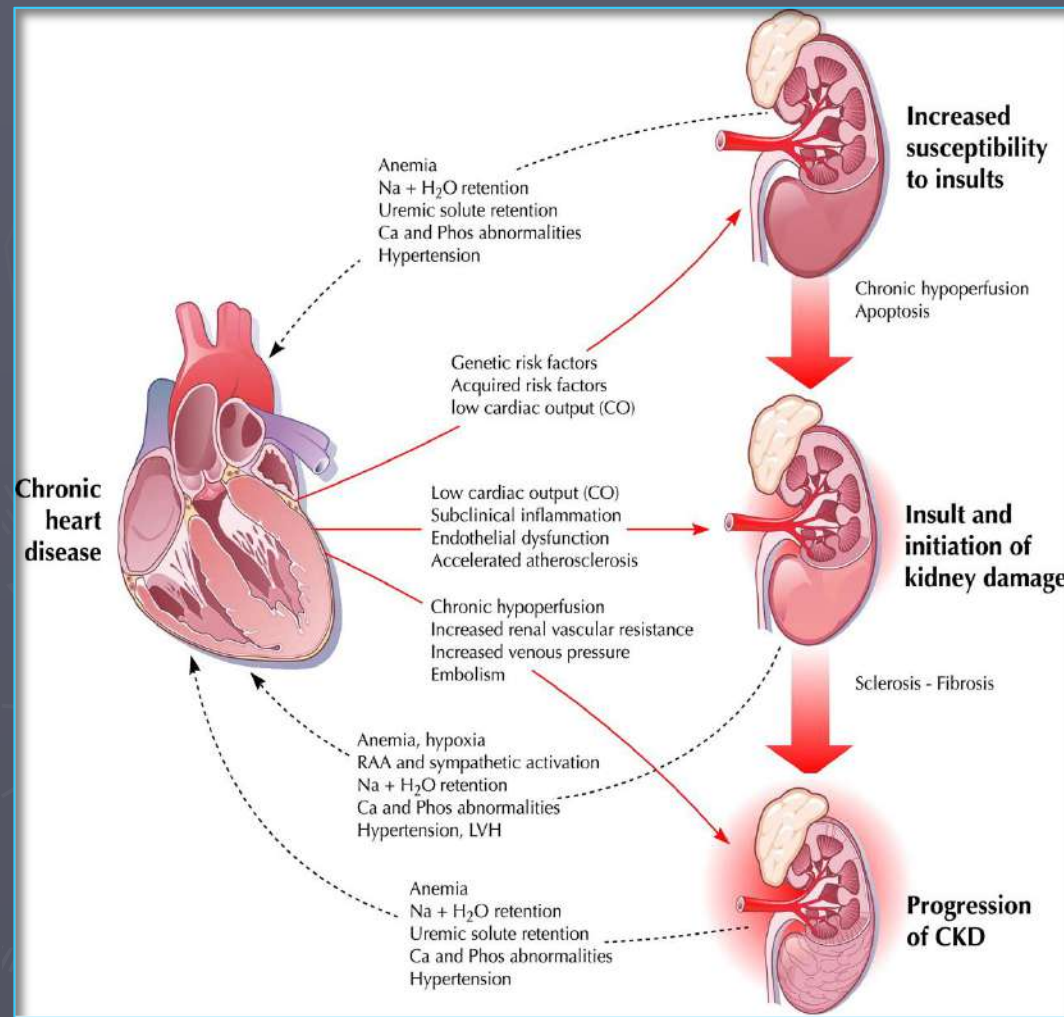
# **SINDROME CARDIO-RENAL**



# El Síndrome Cardiorenal

## Tipo 2

## Tipo 4



# El Síndrome Cardiorenal

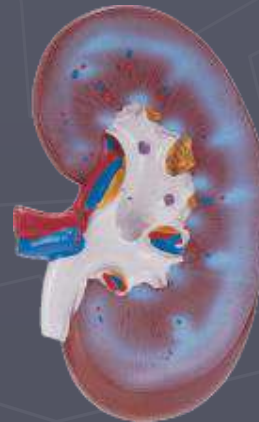
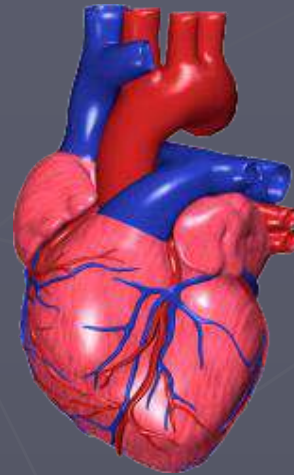
Aumento de la Morbimortalidad

Activación Neurohumoral

Disminución de Flujo Sanguíneo

Daño Renal Crónico

Disminución de Perfusión Renal

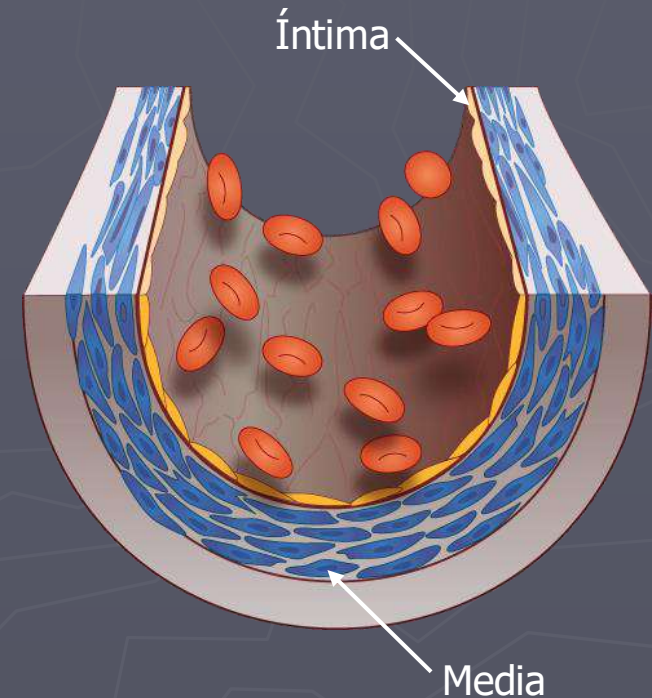


# **CALCIFICACIONES VASCULARES**



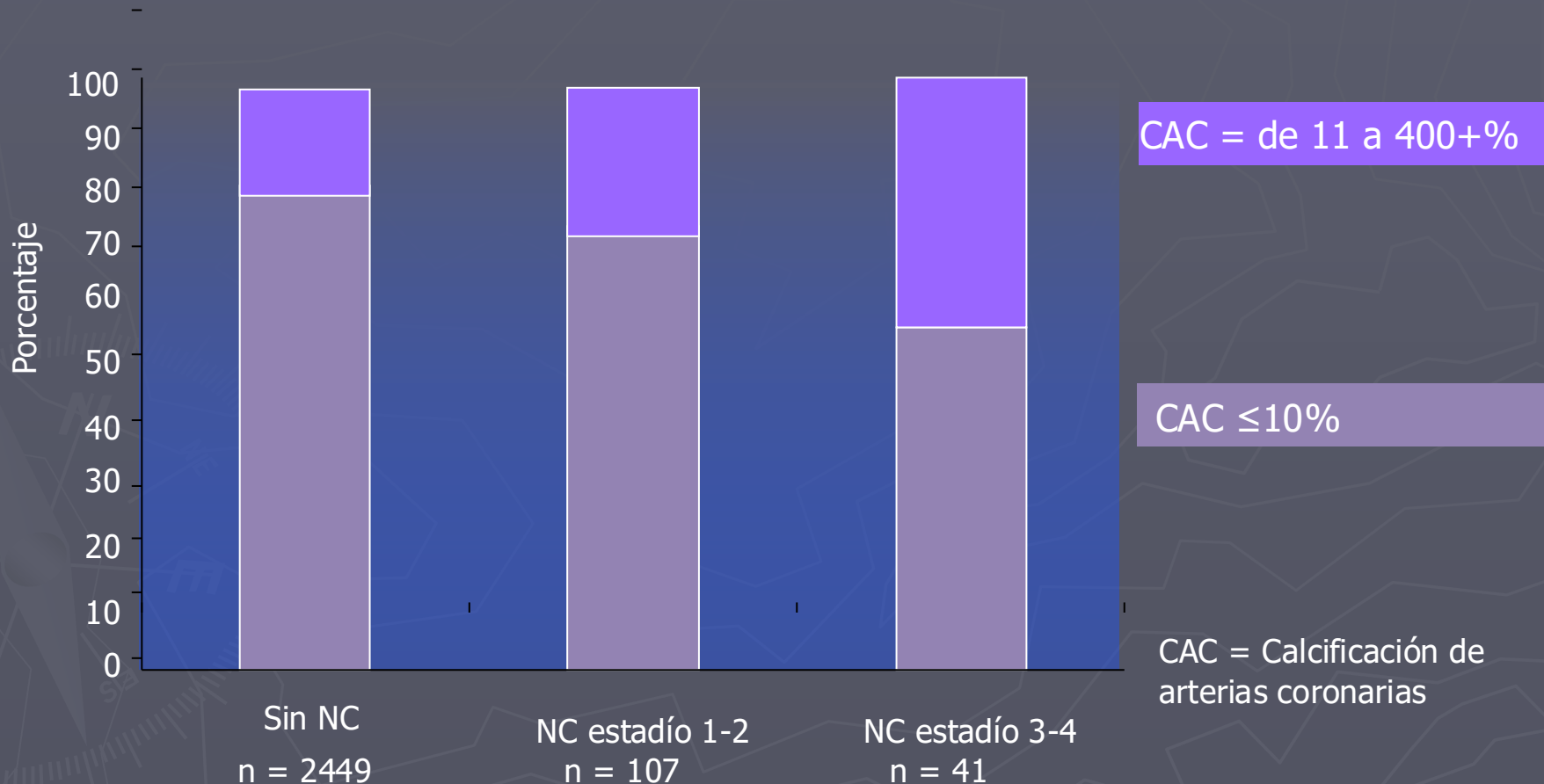
# ¿Qué es la calcificación vascular?

- ▶ La calcificación vascular puede ocurrir en los vasos sanguíneos, el miocardio y las válvulas cardíacas
- ▶ ATEROESCLEROSIS: **calcificación de la íntima**
- ▶ ARTERIOESCLEROSIS: **calcificación de la media**, está asociada a la rigidez vascular y esta fuertemente ligada con la edad, la diabetes y la **nefropatía crónica en estadio 5**
- ▶ **En pacientes con nefropatía crónica en estadio 5** se ha observado una combinación de calcificación de la íntima y la media en los vasos afectados

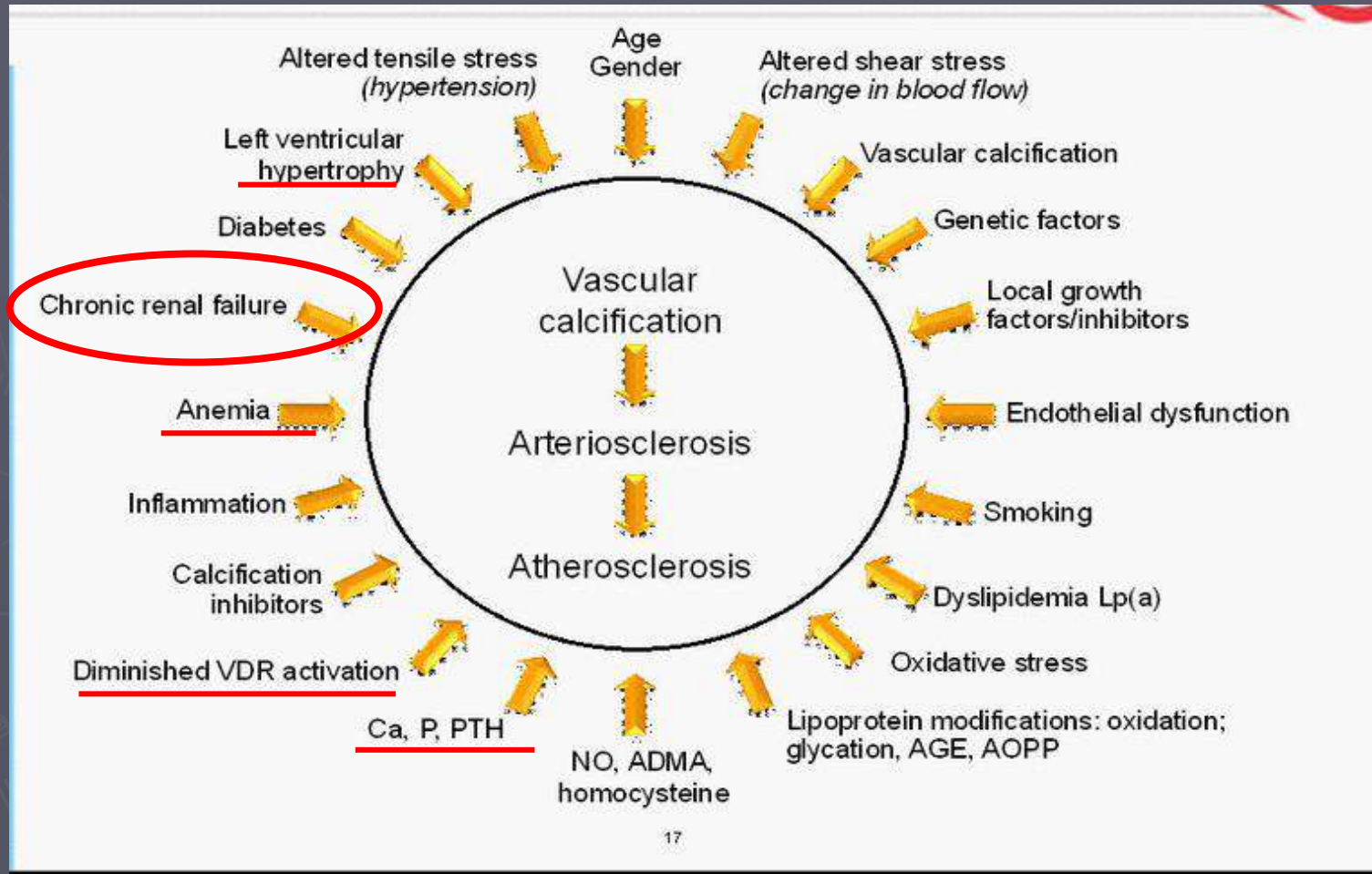


# La calcificación de las arterias coronarias aumenta a medida que progresa la ERC

Población Dallas Heart Study: presencia de nefropatía crónica y diabetes

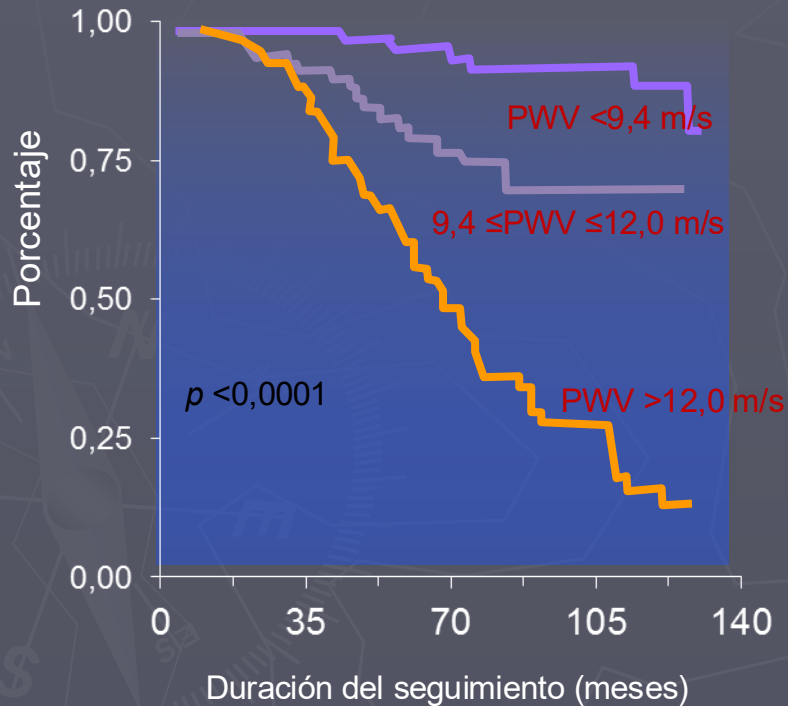


# Causas de calcificación vascular

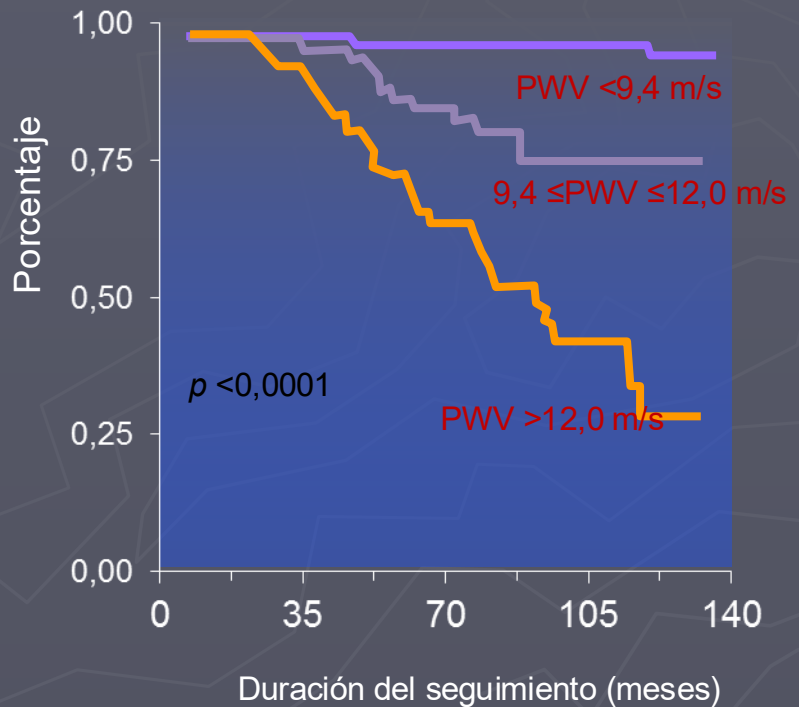


# La velocidad de onda de pulso (PWV) puede predecir la sobrevida en la nefropatía en estado terminal

Probabilidad de sobrevida global



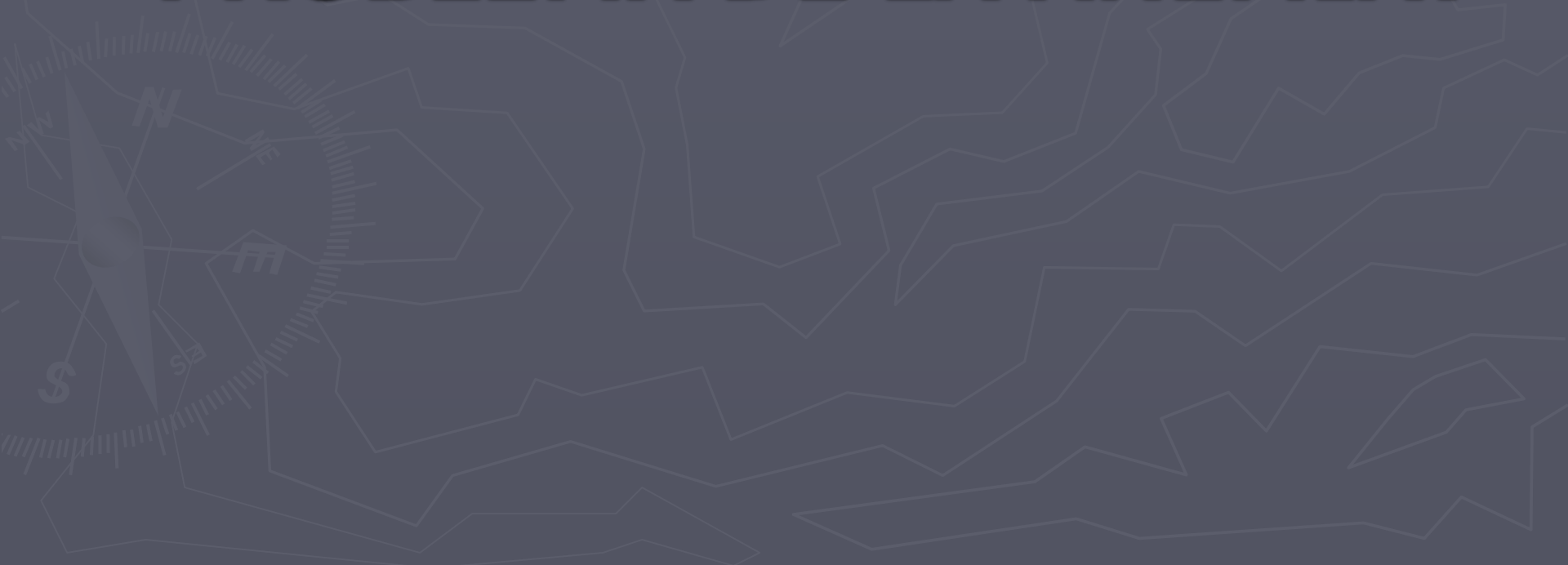
Probabilidad de sobrevida sin eventos (Mortalidad cardiovascular)



# ANEMIA



# ¿CÓMO ENFOCAR CLÍNICAMENTE EL PROBLEMA DE LA ANEMIA?

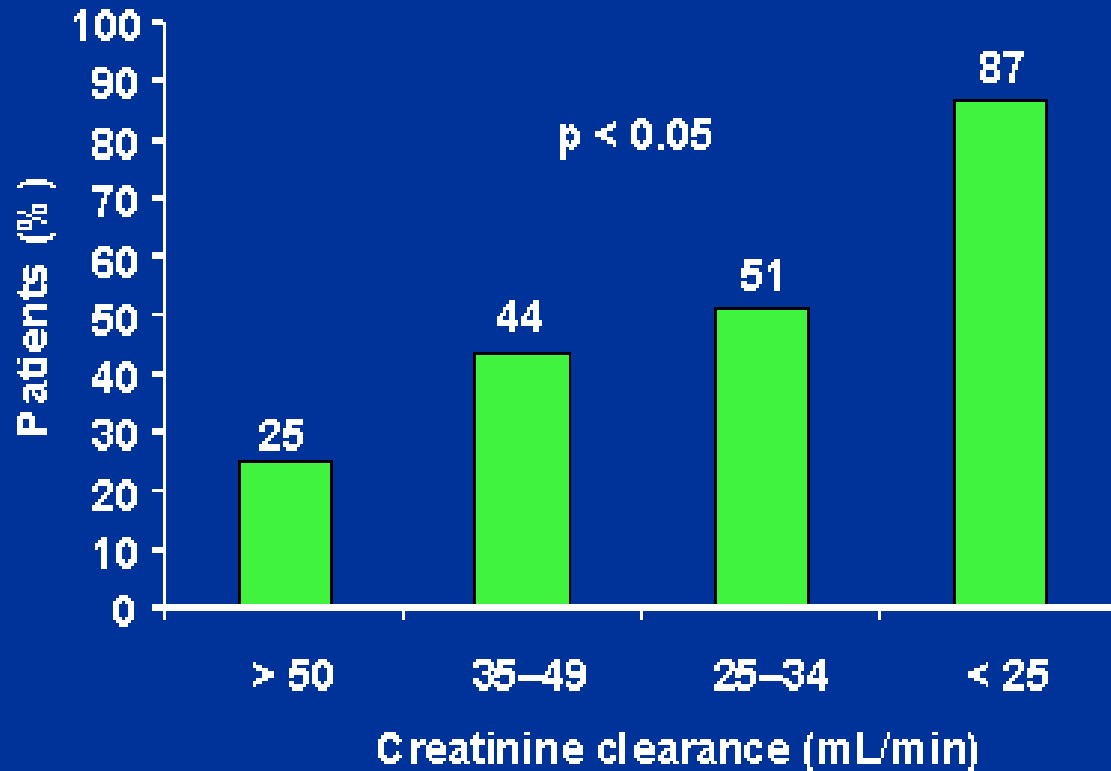


# ANEMIA y ERC

---

- ▶ Hb < 13 g/dl hombre y <12 mujer.
- ▶ Se desarrolla en el curso de ERC (FGe < 60 ml/min)
- ▶ Asociada a peor pronóstico en ptes con IRC (más internaciones, > ECV, > mortalidad)
- ▶ **Causas:** Déficit de EPO, menor absorción de hierro, de Vit B 12 y de folatos, pérdidas GI de hierro, inhibidores urémicos (PTH), **estado inflamatorio.**
- ▶ Factor de riesgo independiente para HVI en pacientes en diálisis y en prediálisis

# ANEMIA e IRC



Levin A. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(suppl 2):7-11.

# PROBLEMAS QUE PLANTEA LA ANEMIA EN LA ERC

---

- ▶ **DISCORDANCIA ENTRE ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y PROSPECTIVOS**
- ▶ **CUÁNDO TRATARLA**
- ▶ **CÓMO TRATARLA**
- ▶ **HASTA QUE NIVEL DE Hb LLEGAR**

# ANEMIA: ESTUDIOS OBSERVACIONALES

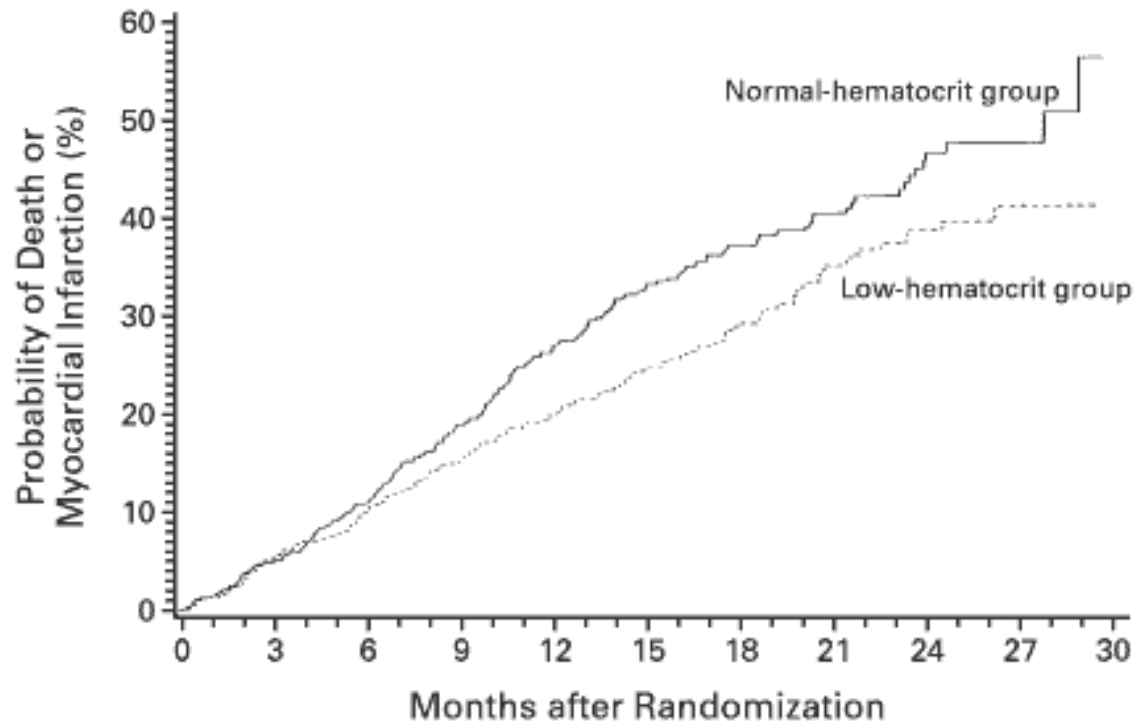
Por cada gramo de descenso aumenta el RR en un 46 % de dilatación, 28% de I.C, 20 % de recaída de I.C y 14% de muerte (AJKD 1996)

***Estos datos hicieron pensar que corregir la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis era una muy buena idea***

# ANEMIA- ESTUDIOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS CON EPO

- ▶ **Normal Hematocrit Cardiac Trial** (Ptes con enfermedad coronaria o IC, Besarab et al. Ptes. en Hemodialisis)
- ▶ **CHOIR en ptes pre-diálisis** (Singh et al- Norteamericano)
- ▶ **CREATE** (T. Drueke et al- Europeo-)
- ▶ **TREAT** (diabéticos en pre-diálisis con darbepoietina)

# The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and Epoietin



No. AT RISK

Normal hematocrit	618	540	476	415	353	259	186	124	69	26
Low hematocrit	615	537	485	434	391	292	216	131	80	20

**Besarab A, Bolton KW, Browne J et al  
NEJM 339:584-590, 1998**

# A trial of Darbepoietin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease

Pfeffer M, Burdman E, Chen C-Y, et al  
NEJM 361:2019-2032,2009

- ▶ Se evaluó el efecto de llevar a los pacientes a una hemoglobina de 13 g/dl vs 9 g/dl
- ▶ El end point compuesto incluyó a las siguientes variables: IAM no fatal, I.C. ACV, Síndrome coronario agudo, muerte o ingreso a Hemodiálisis
- ▶ El uso de darbepoietina en esta población **no mejoró el end point compuesto y claramente causó mas ACVs.**

# TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

## CONCLUSIÓN:

La normalización de la hemoglobina **no tiene efecto beneficioso en los pacientes con ERC**, tanto si están en hemodiálisis y tienen patología CV previa , como si no lo están aún, independientemente de la existencia o no de patología cardiovascular previa o su condición de diabéticos

# Uso de rHuEpo

Previamente, y para descartar otras causas de anemia realizar: **Hemograma, Transferrina o TIBC, % de saturación, Ferritina sérica**

**Control estricto de TA**

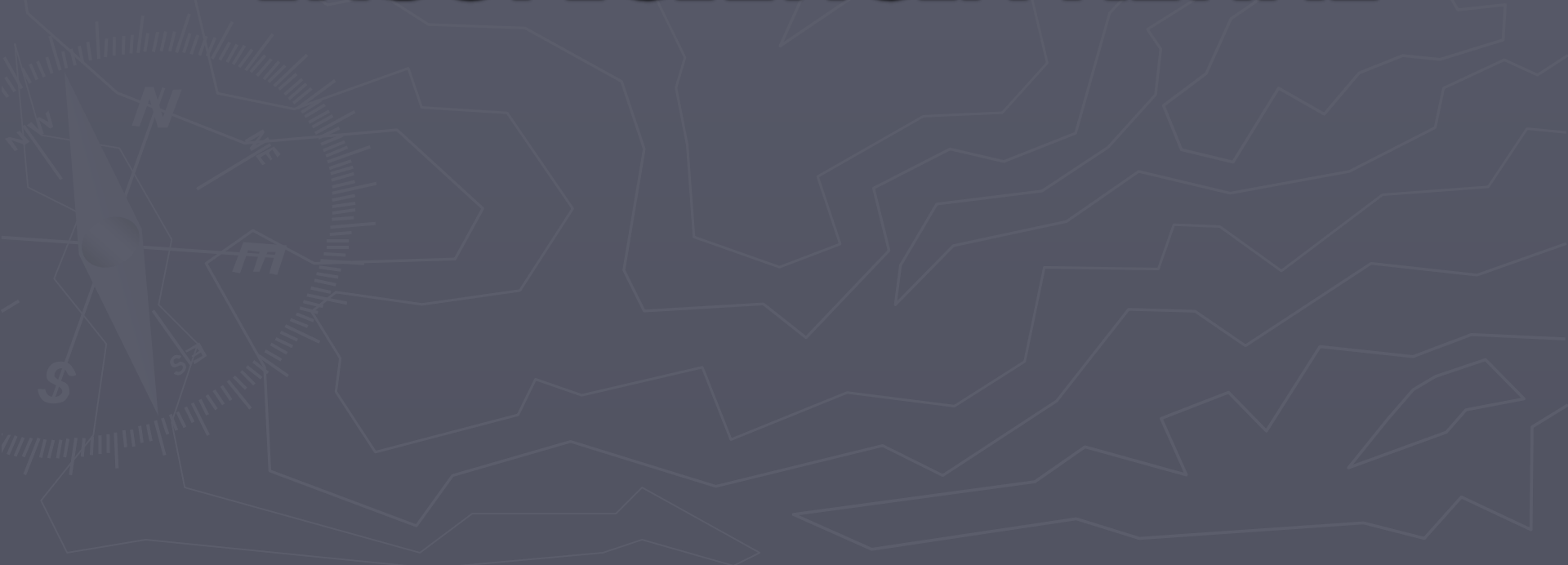
**Objetivo:** Hb 10-12, Hto 30-36 .

**Dosis:** 2000 U SC 1 a 2 /sem. Efecto comienza 4 a 8 semanas.

**En el seguimiento:** Mantener la ferritina sérica menor a 500 nanogr y el % de sat. 20-50%

**Causas de resistencia:** ferropenia, déficit de folatos y B12, osteitis fibrosa severa, eventos comórbidos (inflamación crónica, infecciones en curso, sangrado activo), hiperesplenismo, anticuerpos antirHuEpo, resistencia primaria.

# **LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DE LA INSUFICIENCIA RENAL**



# Metabolismo de la vitamina D



Luz del sol



Vitamina D natural



Suplementos nutritivos

Vitamina D<sub>3</sub>  
Colecalciferol

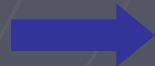
Enzima hepática  
25-hidroxilasa



El hígado introduce  
el 1<sup>er</sup> grupo hidroxilo (OH)

25  
Hidroxicolecalciferol  
Calcidiol

Enzima renal  
1 $\alpha$ -hidroxilasa

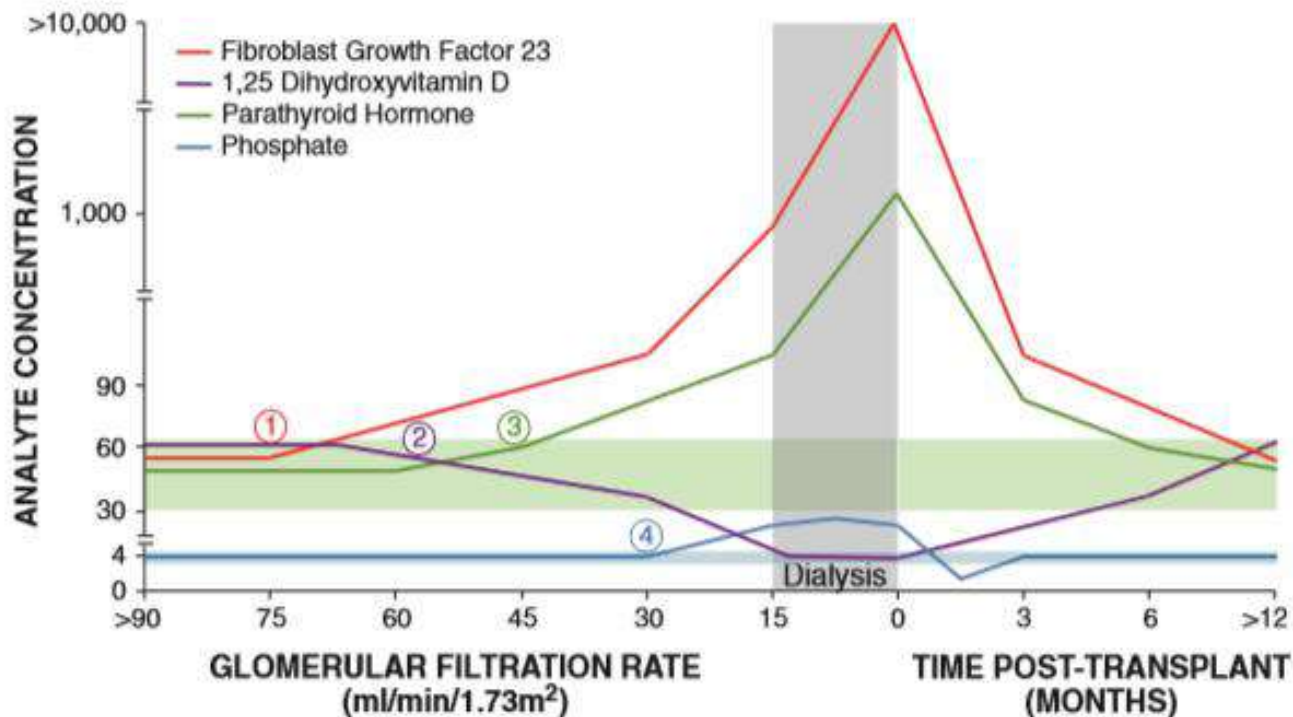


Los riñones introducen  
el 2<sup>o</sup> grupo hidroxilo (OH)



1 $\alpha$ , 25 dihidroxivitamina-D<sub>3</sub>  
Calcitriol, también conocido como 1,25 D

# CKD-MBD: Metabolismo Mineral en diferentes estadios de la ERC



El **FGF-23** es una hormona proteica compuesta por 251 aminoácidos y segregada por los osteocitos/osteoblastos en el hueso.<sup>1,2</sup>

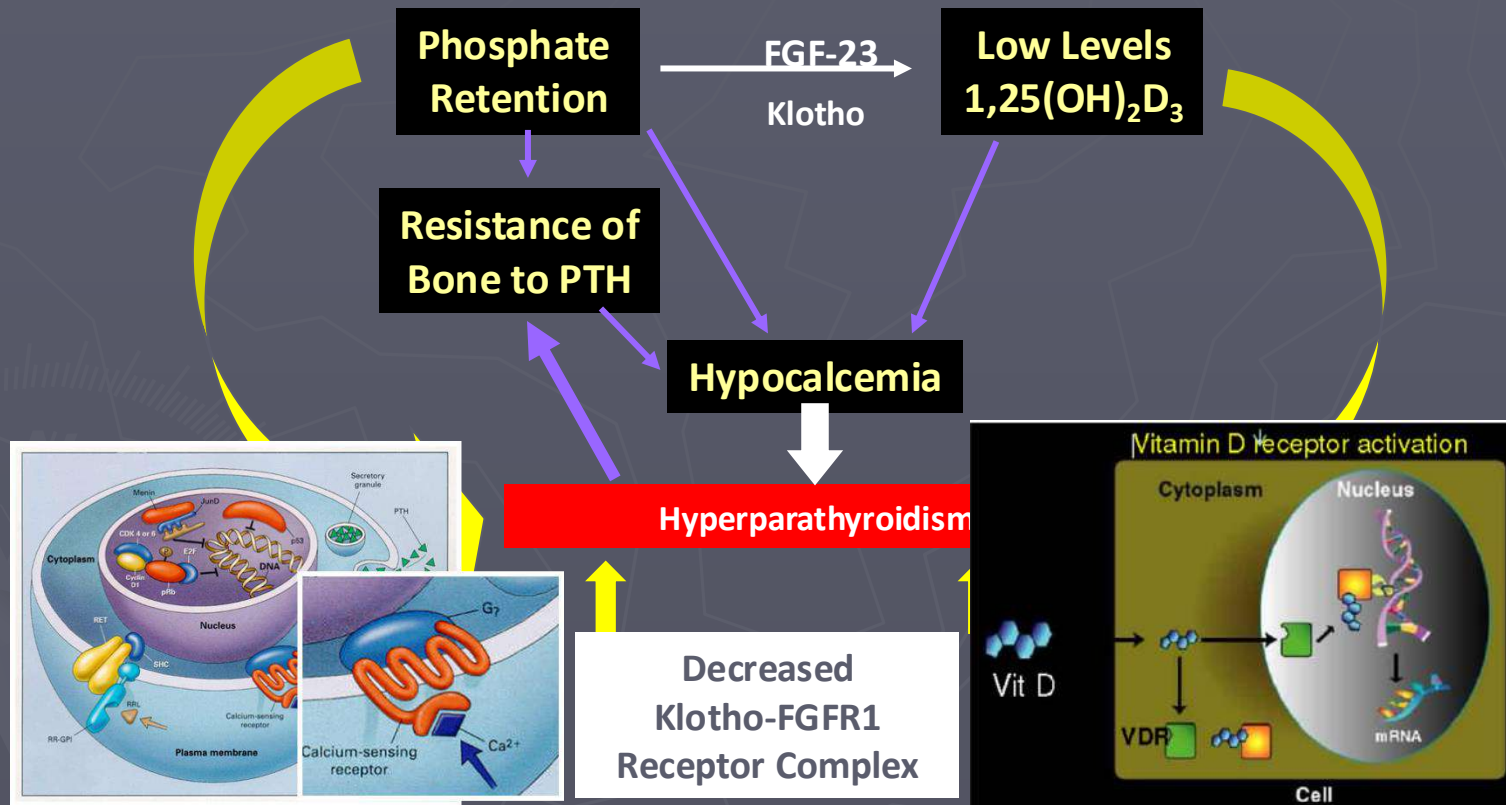
El **FGF-23** regula el fósforo al inhibir la reabsorción de fósforo en la porción proximal del túbulo renal

**Los valores más elevados de FGF-23 se encuentran en pacientes sometidos a diálisis y pueden alcanzar hasta 100.000 UR/ml<sup>3,4</sup>**

J Am Soc Nephrol 21: 1427–1435, 2010,

1. Alon US. Eur J Pediatr 2011;170:545-554. 2. Seiler S, et al. Kidney Int. 2009;(Suppl 114):S34-S42. 3. Isakova T, et al. Kidney Int. 2009;76:705-16. 4. Weber TJ, et al. J Bone Miner Res 2003;18:1227-34.

# Fisiopatología del HPTs: Modelo actual



# HPT2° Efectos sobre huesos y sistemas

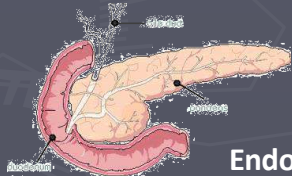
## Skeletal manifestations

Renal osteodystrophy, Tumors, Bone Pain  
Osteopenia, Fractures

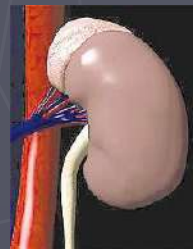


Cardiac structure and f(x)  
Atherosclerosis  
Calcification  
Uremic cardiomyopathy  
Sudden death

Calciphylaxis



Endocrine system

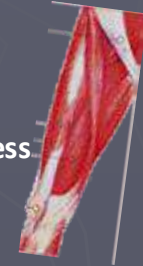


CKD progression  
Erythropoiesis  
Myelofibrosis

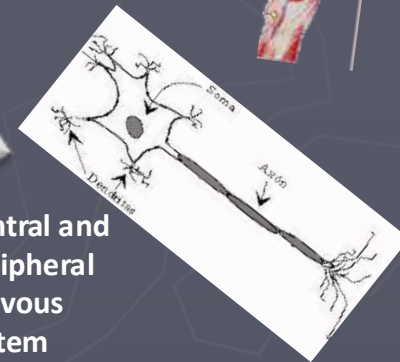
**PTH  
TOXINA  
UREMICA**

Survival

Myopathy and muscular weakness



Central and peripheral nervous system



Inflammation  
Immune system  
(T and B cells)  
thrombopathy

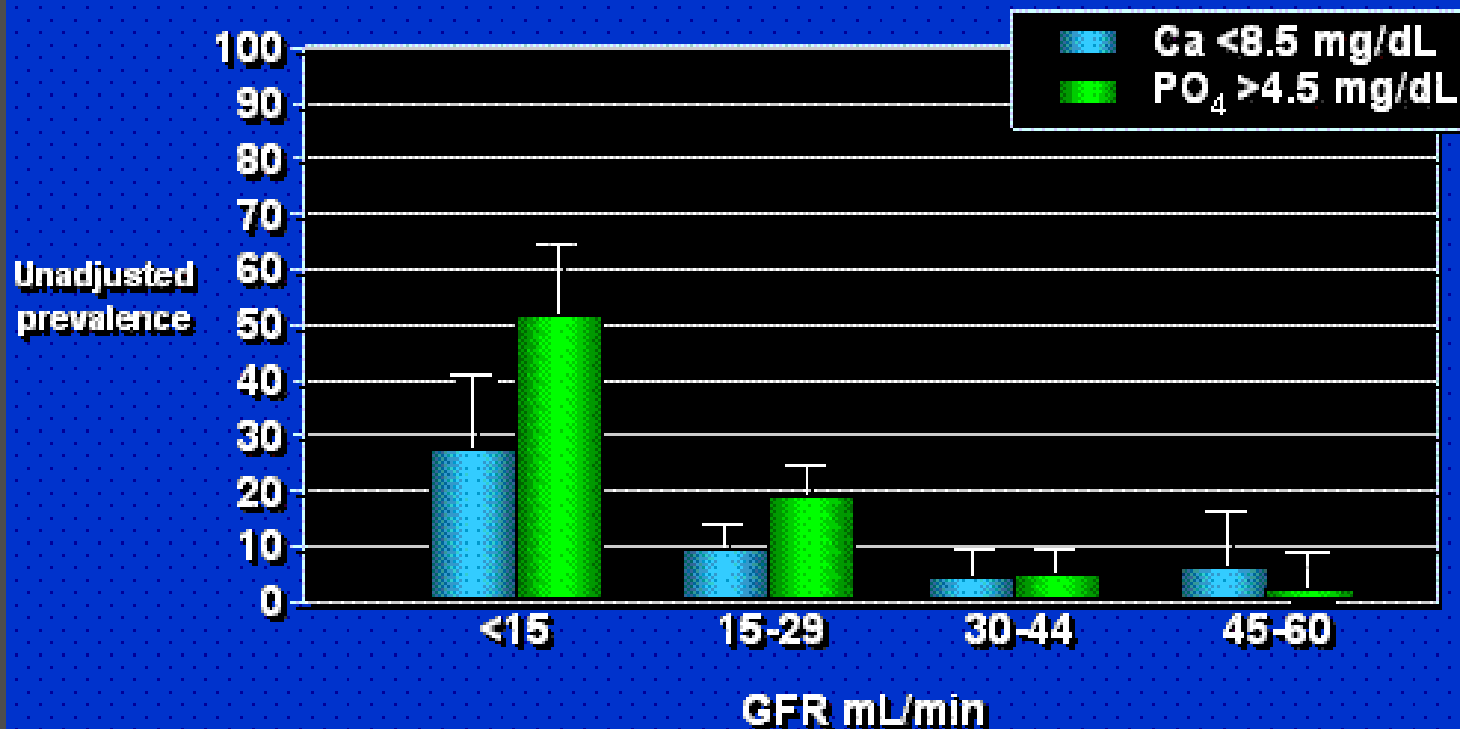
•Bro S, et al. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:606-612.

Holick MF. In: Avioli L, Krane S, eds. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders.* 3rd ed. San Diego, Calif: Academic Press; 1998:123-164.

# Calcio, Fósforo e IRC

Prevalence of Calcium (<8.5 mg/dL) and PO<sub>4</sub> (>4.5 mg/dL) x Level of GFR: Canadian Cohort

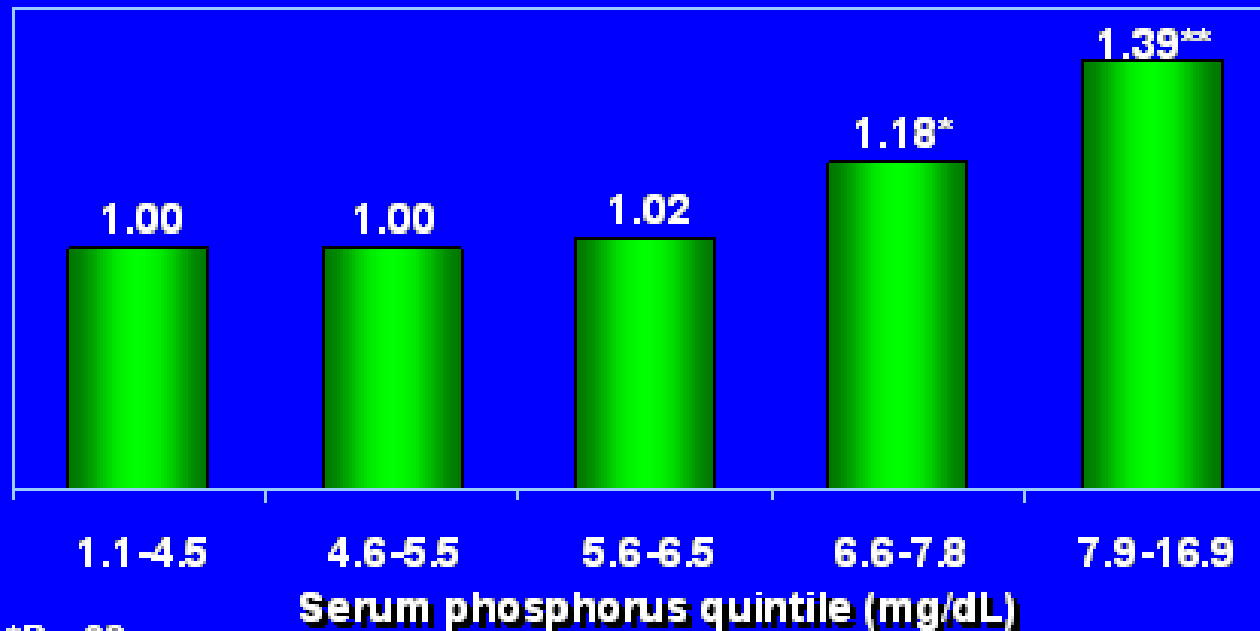
Prevalence of low calcium and high phosphate by GFR category



# Fósforo y mortalidad

## Elevated Serum Phosphorus Increases Mortality Risk

Relative Mortality Risk (RR)



\*P=.03

\*\*P<.0001 (N=6,407)

Block et al. Am J Kidney Dis. 1998

# Guías KDIGO sobre el tratamiento de la alteración de PTH en AMO-ERC

Estadio	Condición	Sugerencias / Recomendaciones
3–5	No en diálisis	No se conoce el nivel óptimo de PTH. En pacientes con PTH > límite sup normal, evaluar hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D
3–5	No en diálisis; elevación progresiva y persistente de PTH > LSN	Tratamiento con calcitriol o análogos de vit D
5D	Cualquiera	Mantener la PTH a 2-9x LSN; Cambios marcados en PTH deben llevar a inicaición o cambios de terapia

LSN: Límite superior de lo normal

# Tratamiento de las alteraciones del MOM en estadios 3 y 4 (FG < 60 ml/min)

- ▶ **La Calcemia corregida por alb. entre 8.4 y 9.5 mg/dl.**
- ▶ **La Fosfatemia entre 2.7 mg/dL y 4.6 mg/dL**
- ▶ **Dieta hipoP enlentece la progresión de la ERC**
- ▶ **Quelantes del P: con Ca (carbonato, acetato), sin Ca (Carbonato de lantano, sevelamer)**
- ▶ **Hiperparatiroidismo secundario:**
  - ▶ **Análogos de la Vit D: Calcitriol, Paricalcitol**
  - ▶ **Calcimiméticos: Cinacalcet y Etocalcetide**

# DESNUTRICION



# Desnutrición en IRC

- ▶ Frecuente en pacientes con ERC avanzada y diálisis.
- ▶ Multifactorial:
  - ↓ ingesta proteico-calórica
  - **inflamación crónica**
  - acidosis metabólica
  - resistencia anabólica
  - pérdidas proteicas en diálisis
- ▶ Consecuencias:
  - Sarcopenia
  - Fragilidad
  - mayor riesgo cardiovascular e infeccioso
  - ↑ mortalidad

# Desnutrición en IRC

## ► Evaluación:

- Albúmina (marcador de inflamación o estado de hidratación )
- **Prealbúmina**
- Masa Muscular (**Creatinina en diálisis**)
- **Colesterol < 150** mg/dl
- IMC y pérdida de peso

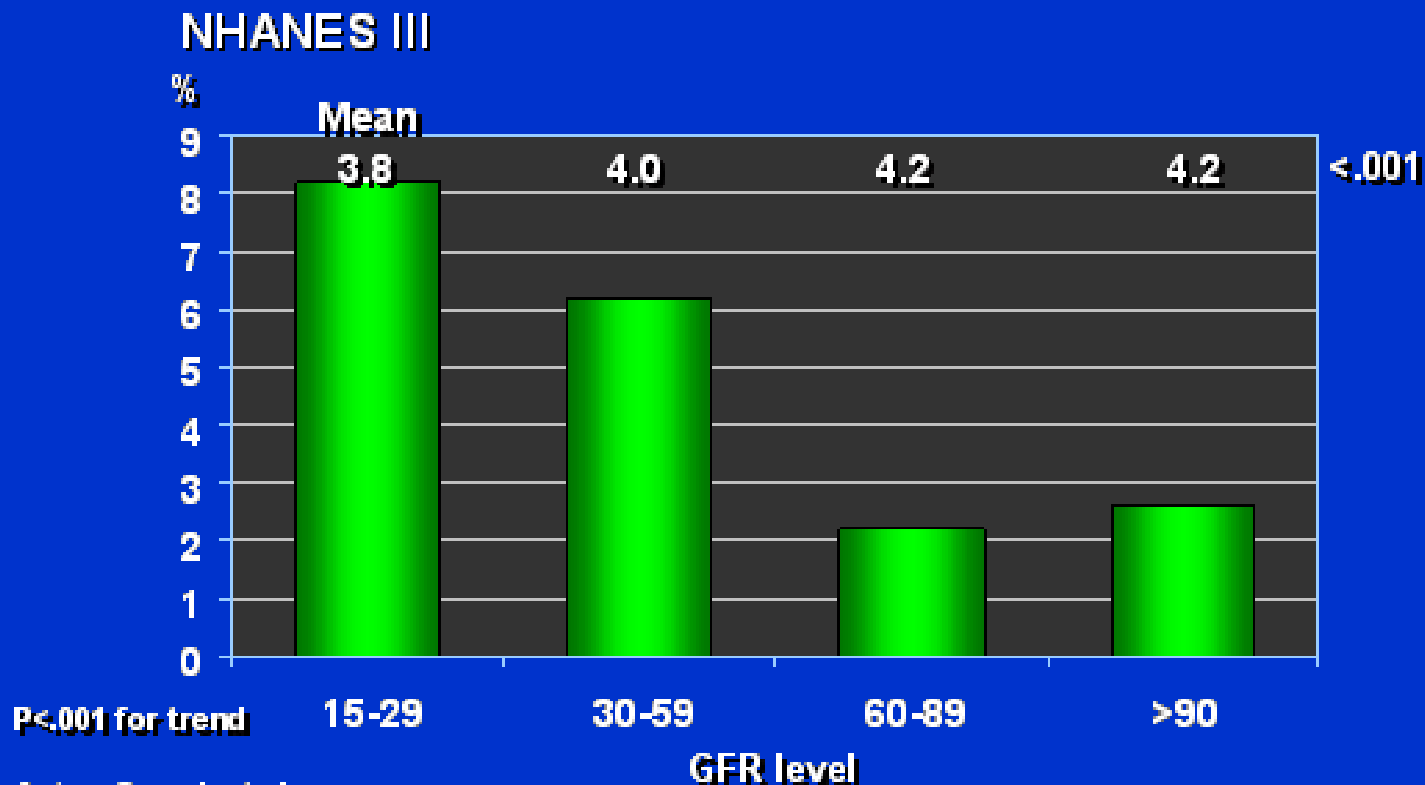
## ► Manejo:

- Soporte nutricional individualizado
- Corrección de acidosis
- Adecuar aporte proteico y calórico
- Tratamiento de inflamación y comorbilidades.

# Desnutrición e IRC

## La frecuencia de hipoalbuminemia aumenta con el grado de insuficiencia renal

### Prevalence of Albumin <3.5 g/dL by Level of GFR



# Inflamación en IRC

## ► Causas:

- Estrés oxidativo
- Toxinas urémicas
- Infecciones y accesos vasculares
- Bioincompatibilidad de membranas de diálisis
- Disbiosis intestinal
- Enfermedad periodontal

## ► Consecuencias:

- Progresión de la ERC
- Aterosclerosis acelerada
- Anemia resistente a EPO
- Desnutrición y sarcopenia

# Inflamación en IRC

## ▶ Que solicitamos:

▶ Ferritina

▶ Albumina

▶ IL6 (super caro)

▶ PCR ultrasensible

▶ Al menos una vez en todos los pacientes.

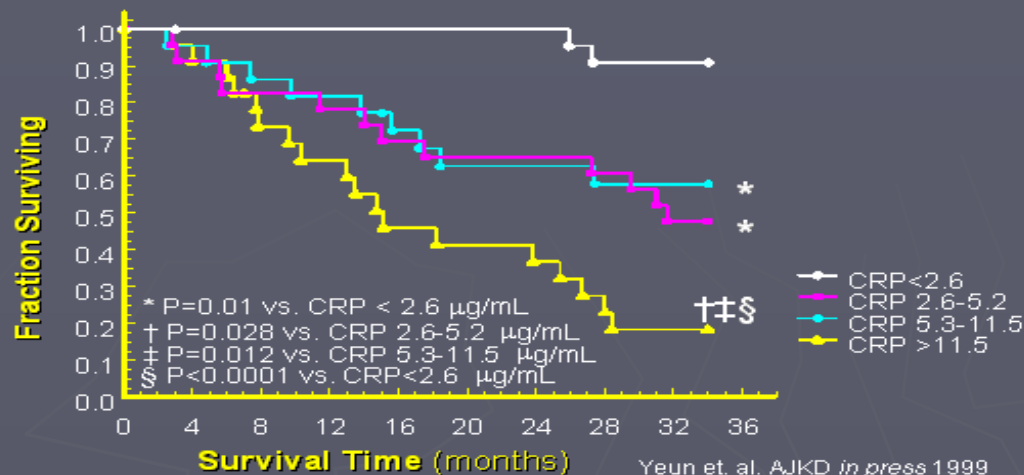
▶ Siempre que este presente

▶ Una disminución de la albuminemia

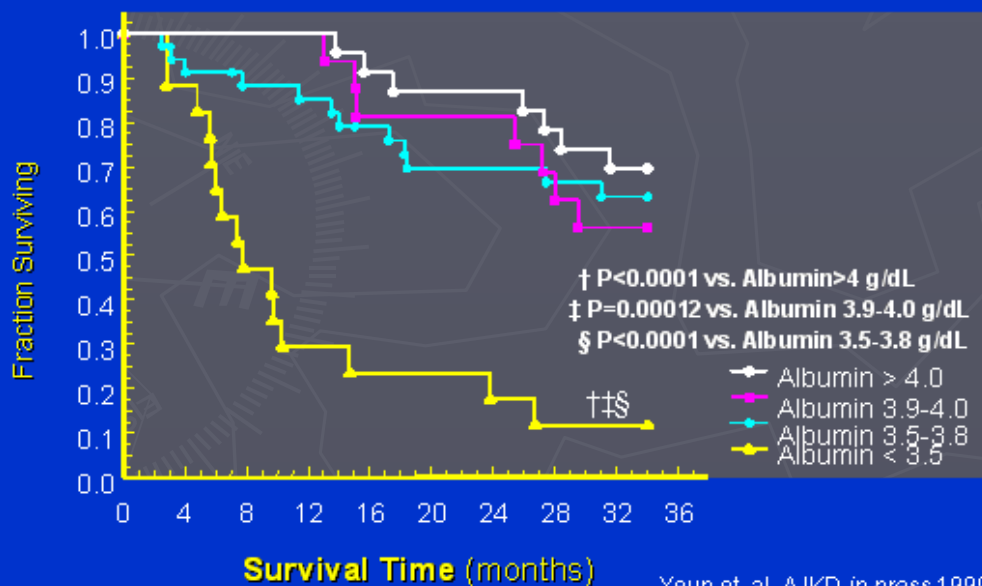
▶ Ante > requerimiento de rhuEpo.

# Inflamación en IRC

## Survival of Hemodialysis Patients by CRP Quartile

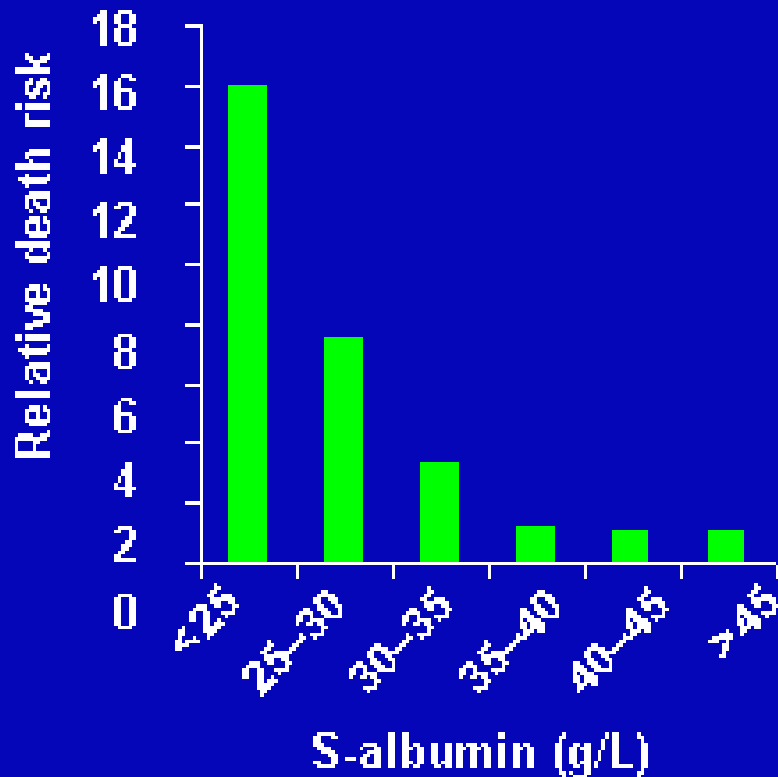


## Survival of Hemodialysis Patients by Albumin Quartile

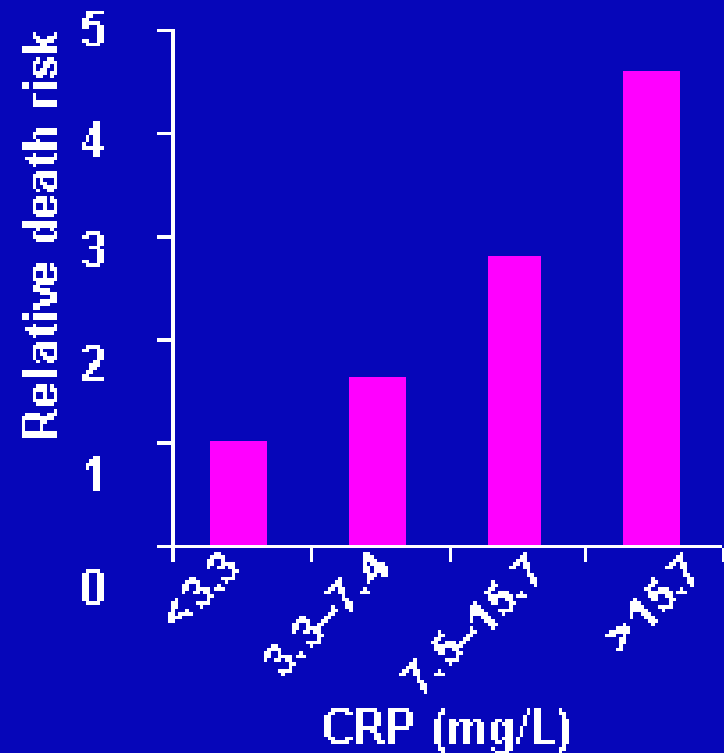


# Paradoja: Marcadores de desnutrición (albúmina) y de inflamación (PCR, predicen mortalidad)

Lowrie E et al. *Am J Kidney Dis.* 1992



Zimmermann J et al. *Kidney Int.* 1999



# Caso Clínico

- ▶ Nuestro paciente empeoro la función renal y ahora tiene un filtrado glomerular de 25 ml/min.
- ▶ Primer pregunta: Le pediría un estado acido base:
  - ▶ 1-Si
  - ▶ 2-No

# Caso Clínico

- ▶ Nuestro paciente empeoro la función renal y ahora tiene un filtrado glomerular de 25 ml/min.
- ▶ Segunda pregunta: Tiene acidosis metabólica. Cual sería su conducta:
  - ▶ 1-Indicaria tratamiento sustitutivo
  - ▶ 2-Bicarbonato de Na
  - ▶ 3-Ninguna conducta
  - ▶ 4-Carbonato de Ca

# ACIDOSIS METABOLICA



# Acidosis Metabólica e IRC

---

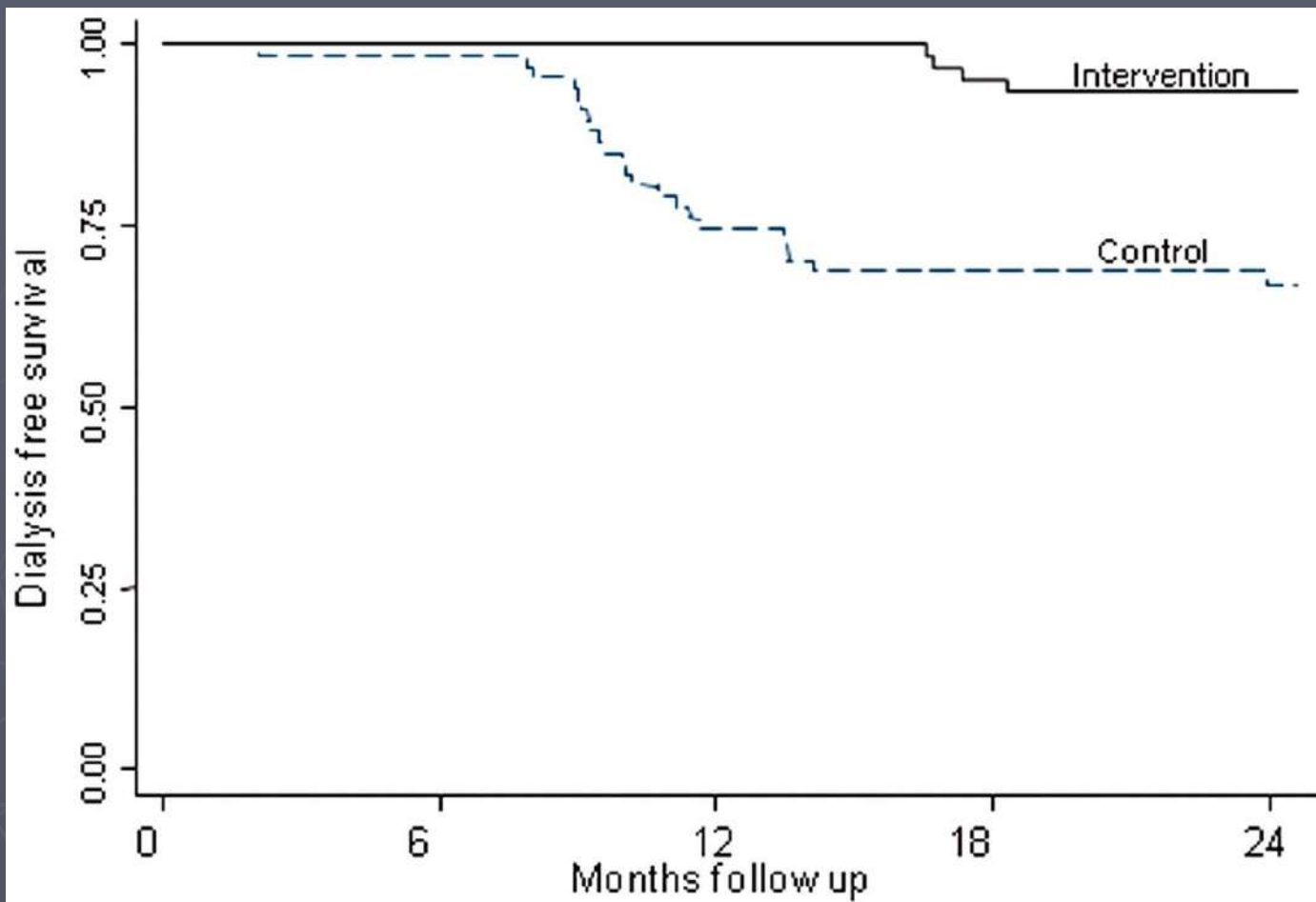
- ▶ En general aparece cuando la tasa de FG  $< 30$  ml/min
- ▶ **Consecuencias:**
  1.  $>$  catabolismo muscular
  2. Potencia las causas metabólicas de enfermedad ósea
- ▶ **Pedir:** PH y Bicarbonato venoso
- ▶ **Tratamiento:** Bicarbonato de Na

# **BICARBONATE SUPPLEMENTATION SLOWS PROGRESSION OF CKD AND IMPROVES NUTRITIONAL STATUS**

De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery M et al  
***JASN 20:2075-2084, 2009***

- ▶ Estudiaron pacientes en estadio 4
- ▶ Bicarbonato plasmático entre 16 y 20 mm/L
- ▶ Suplemento oral de 1.8 +/- 0.8 g/ día
- ▶ No observaron efectos adversos estadísticamente significativos pero sí tendencia a más HTA y edemas.

Kaplan-Meier analysis to assess the probability of reaching ESRD for the two groups



de Brito-Ashurst, I. et al. J Am Soc Nephrol 2009;20:2075-2084

# Otras alteraciones I

**Alteraciones en la coagulación:** Tendencia hemorrágica por alteraciones en la adherencia y agregación plaquetarias

**Déficit inmunitario:** mayor susceptibilidad a las infecciones y alteración de la inmunidad celular

**Disfunción endocrinológica:** Intolerancia a los carbohidratos por reducción en la respuesta tisular a la insulina.  
Hiperparatiroidismo secundario, aumento de LH, FSH y prolactina, disminución de testosterona en hombres y de progesterona en mujeres, aumento de somatotrofina.

***SINTOMAS:*** galactorrea y amenorrea en mujeres, impotencia y ginecomastia en hombres.

# Otras alteraciones II

## Alteraciones neurológicas (tardías):

- **Encefalopatía:** desde el deterioro cognitivo leve a la letargia y el coma.

Asterixis, irritabilidad muscular con subsaltos, mioclonías.  
Calambres.

Alteraciones del sueño, apnea de sueño, cefalea

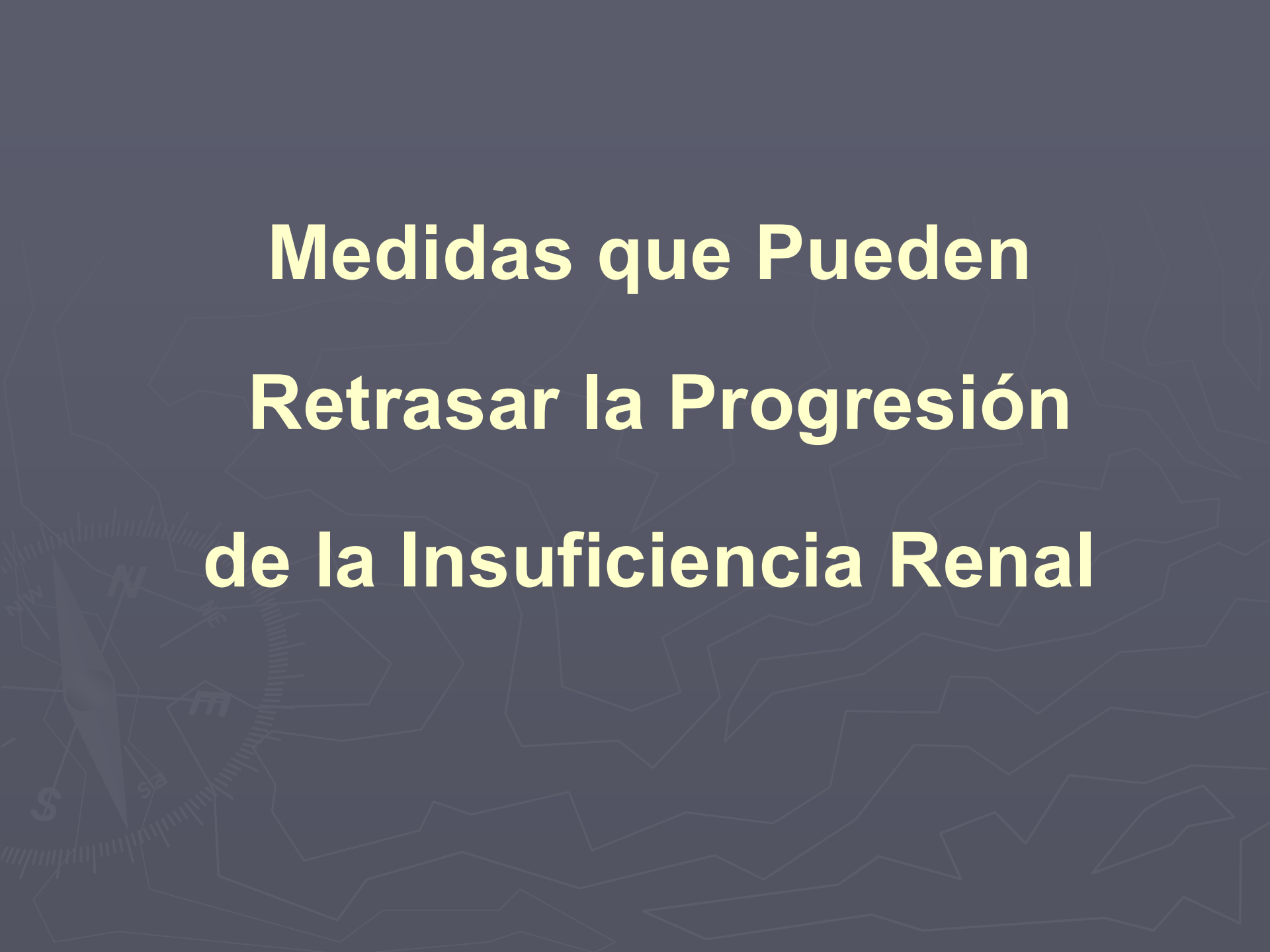
- **Polineuritis urémica.** Puede expresarse como Síndrome de piernas inquietas y/o disestesias en plantas de pies. Es bilateral y simétrica, primero sensitiva y luego motora.

## Alteraciones dermatológicas.

Piel seca, pálida-  
amarillenta, Prurito  
Equimosis / Hematomas.  
Calcificaciones distróficas

## Dislipidemia tipo IV:

Hipertrigliceridemia  
Con disminución del  
colesterol HDL

The background features a dark blue-grey color with a faint, light-colored compass rose on the left side and a line graph with multiple peaks and valleys across the bottom and right. The text is centered and reads:

**Medidas que Pueden  
Retrasar la Progresión  
de la Insuficiencia Renal**

**Dieta  
hipoproteica**

**Fármacos  
que ↓ Pr.  
Intraglomer.**


**Control  
HTA**

**Hiperfiltración**

**Proteinuria**

**HTA**

**Reducir la tasa de progresión de la IRC**

The background is a dark blue-grey color. On the left side, there is a faint, light-colored compass rose with a needle pointing towards the top-left. The compass rose has markings for North (N), South (S), East (E), and West (W). To the right of the compass rose, there is a faint outline of a map of the Americas, showing the continents of North and South America. The text is centered and written in a bold, serif font.

# **Farmacos que pueden Retrasar la progresión de la IRC**

# TASA DE DECLINACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

NKF

E 1

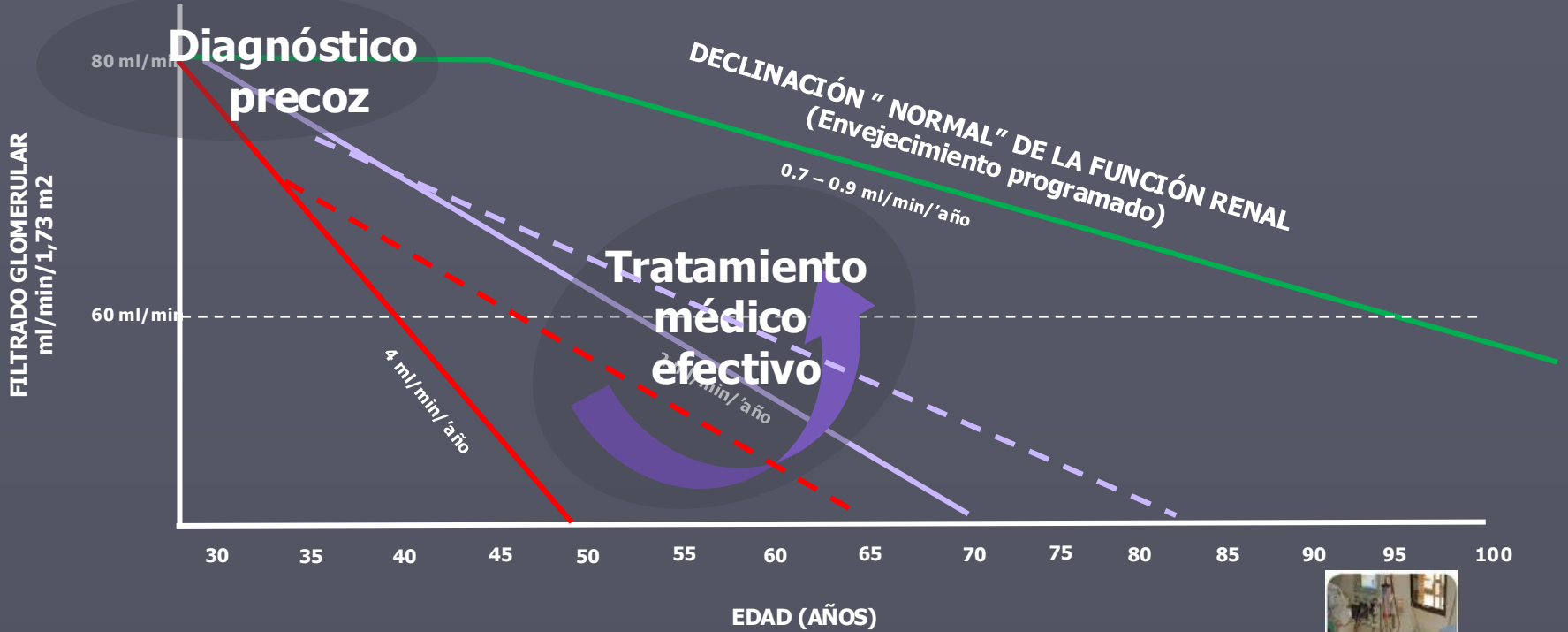
E 2

E 3

E 4

E 5

Filtrado Glomerular

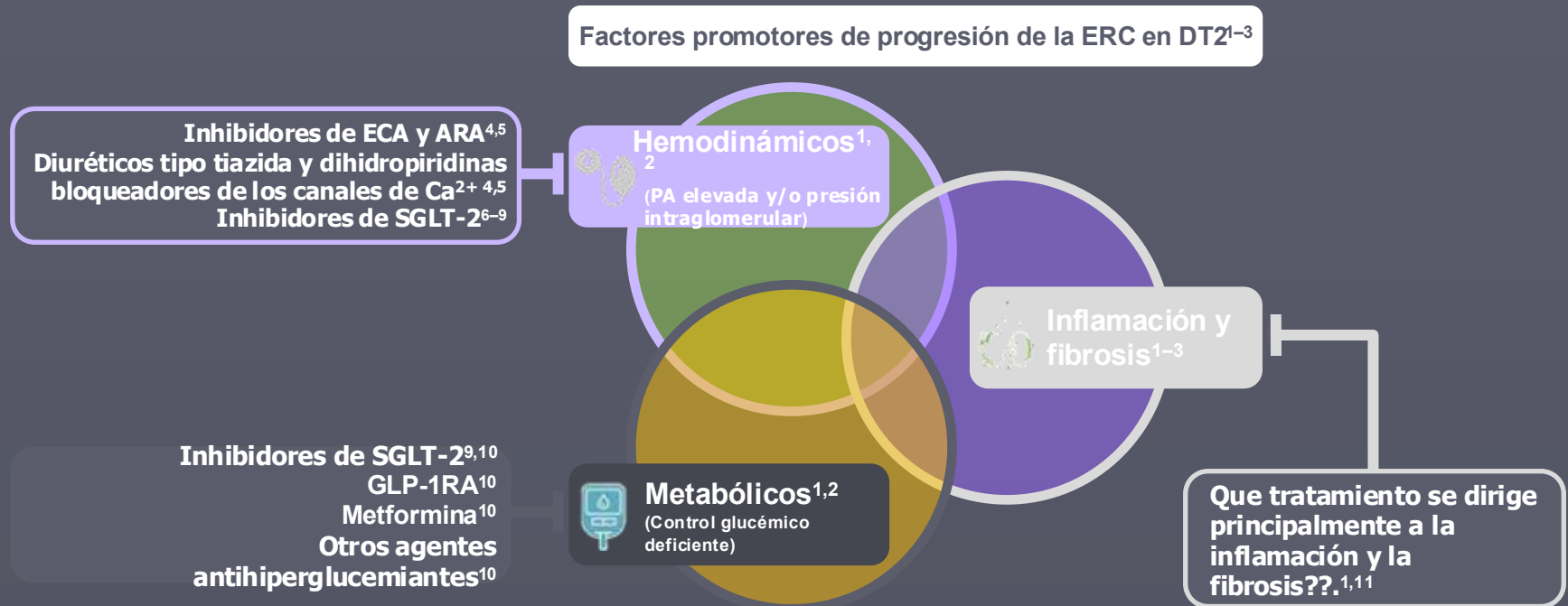


# La innovación terapéutica en el manejo de la progresión de la ERC ha sido limitada durante casi 20 años

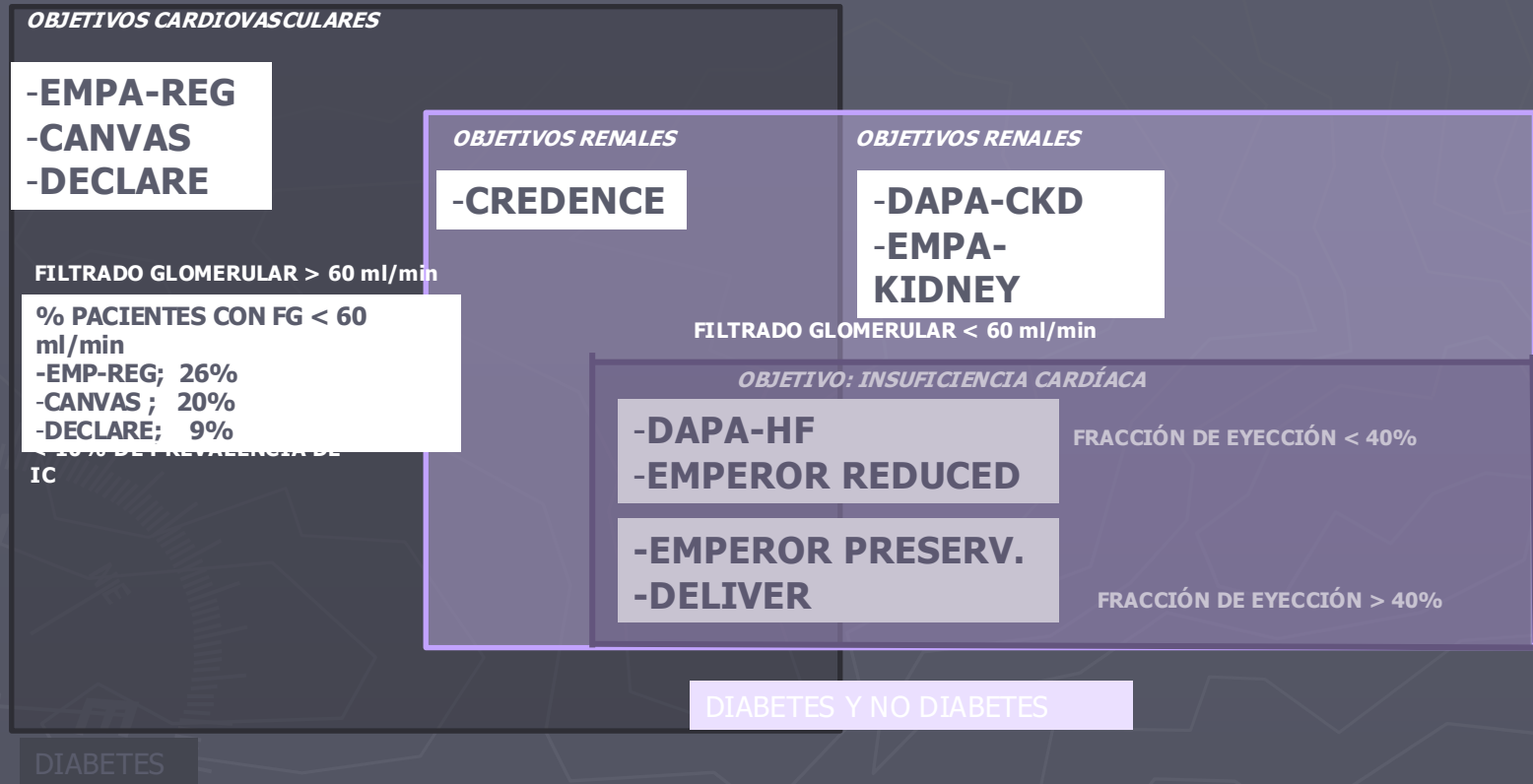
Fármaco / Clase	Nombre del estudio	Población de pacientes	Año	Efecto en la progresión de la ERC
<b>IECA</b> Ramipril	REIN <sup>1</sup>	Nefropatía no DM2 (TFGe 20-70 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> ; proteinuria > 1 g / 24 h)	1997	✓
<b>BRA</b> Irbesartán Losartán Olmesartán	IDNT <sup>2</sup> RENAAL <sup>3</sup> ROADMAP <sup>4</sup>	DM2; ERC (proteinuria ≥900 mg / 24 h; SCr 1-3 mg / dl) DM2; ERC (RAC ≥300; SCr 1,3-3 mg / dl) DM2; normoalbuminuria	2001 2001 2011	✓
<b>Combinación de IECA / BRA</b> Telmisartán / ramipril Losartán / lisinopril	ONTARGET <sup>5</sup> VA NEPHRON-D <sup>6</sup>	ECV ateroesclerótica o diabetes con daño orgánico DM2; ERC (TFGe ≥30 a <90 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> ; RAC ≥300)	2008 2013	⊖
<b>DRI</b> Aliskiren	ALTITUDE <sup>7</sup>	DM2; ERC (TFGe ≥30 y <60 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> ) o ECV	2012	⊖
<b>Glucosaminoglicano</b> Sulodexido	Sun MACRO <sup>8,9</sup>	DM2; ERC (proteinuria > 900 mg / 24 h)	2012	⊖
<b>Antiinflamatorio</b> Metil Bardoxolona	BEACON <sup>10</sup>	DM2; ERC (TFGe 15 a <30 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> )	2013	⊖

- ▶ IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA = bloqueador del receptor de angiotensina; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; ECV = enfermedad cardiovascular; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; DRI = inhibidor directo de la renina; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada; SCr = creatinina sérica; RAC = ratio albuminuria creatinínuria
- ▶ 1. El Grupo GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici en Nefrologia). *Lancet* . 1997; 349: 1857–1863. 2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. *N Engl J Med* . 2001; 345: 851–860. 3. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. *N Engl J Med* . 2001; 345: 861–869. 4. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. *N Engl J Med* . 2011; 364: 907–917. 5. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. *Lancet* . 2008; 372: 547–553. 6. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. *N Engl J Med* . 2013; 369: 1892–1903. 7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. *N Engl J Med* . 2012; 367: 2204–2213. 7. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, et al. *J Am Soc Nephrol* . 2012; 23: 123–130. 8. Lambers Heerspink HJ, Fowler MJ, Volgi J, et al. *Diabet Med* . 2007; 24: 1290–1295. 9. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. *N Engl J Med* . 2013; 369: 2492–2503.

# Las terapias actuales para pacientes con ERC y DT2 se dirigen principalmente a factores hemodinámicos y metabólicos



# Estudios con iSGLT2 en pacientes DM (y NO DM), en un amplio espectro clínico

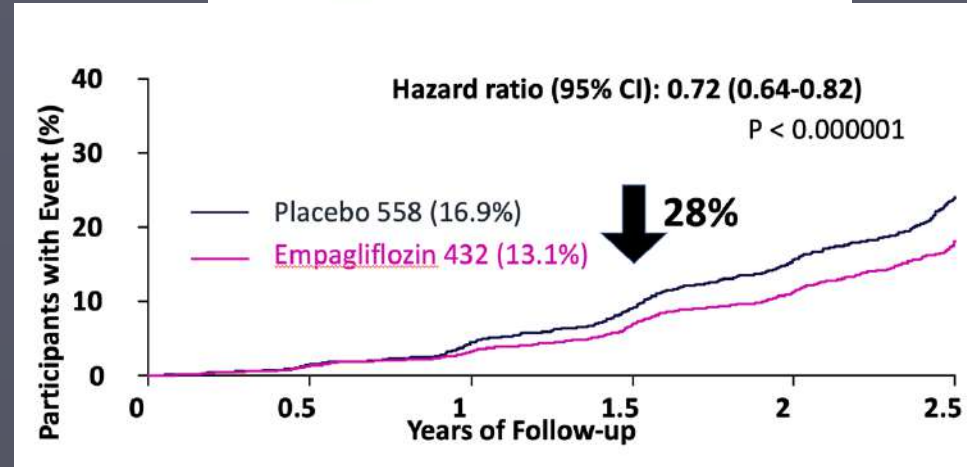
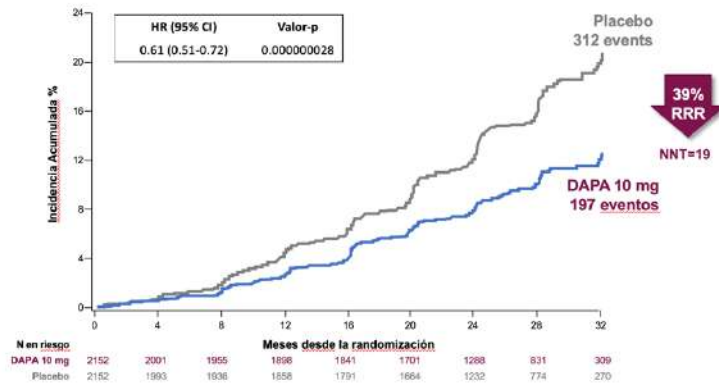


iSGLT2: inhibidor cotransporte sodio glucosa tipo 2, FG: filtrado glomerular, IC: insuficiencia cardíaca, DM2: diabetes tipo 2 **Adaptado, Cherney D. ASN 2020**

# ISGLT2



**Dapagliflozina redujo en forma significativa el Objetivo Compuesto Primario: Deterioro sostenido  $\geq 50\%$  en la TFGe, ERCT, muerte renal o CV**

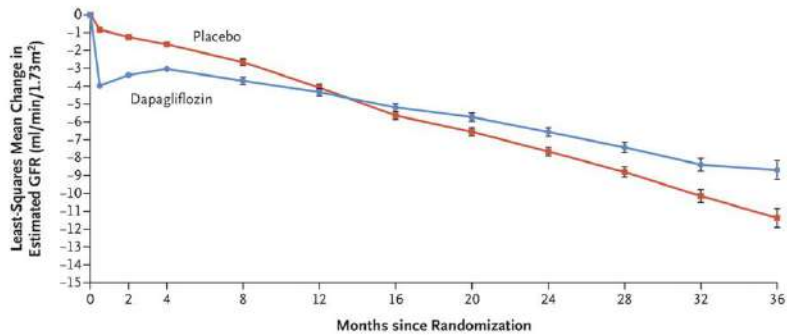


1. Wheeler DC, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22–31;
2. Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446

Herrington W. *N Engl J Med* 2023; 388:117-127

# ISGLT2

## Cambio del FGe en el tiempo



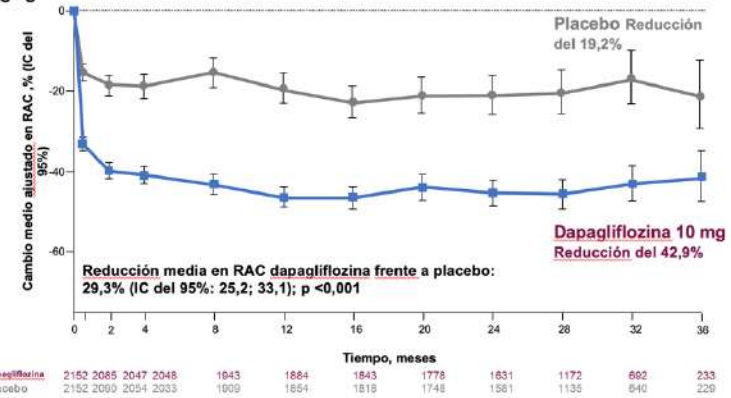
No. of Participants	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

## Cambio en Albuminuria general

IQR del RAC inicial, mg / g

**Dapagliflozina:**  
965 (472–1903)

**Placebo:**  
934 (482–1868)



Reducción media en RAC dapagliflozina frente a placebo:  
29,3% (IC del 95%: 25,2; 33,1); p <0,001

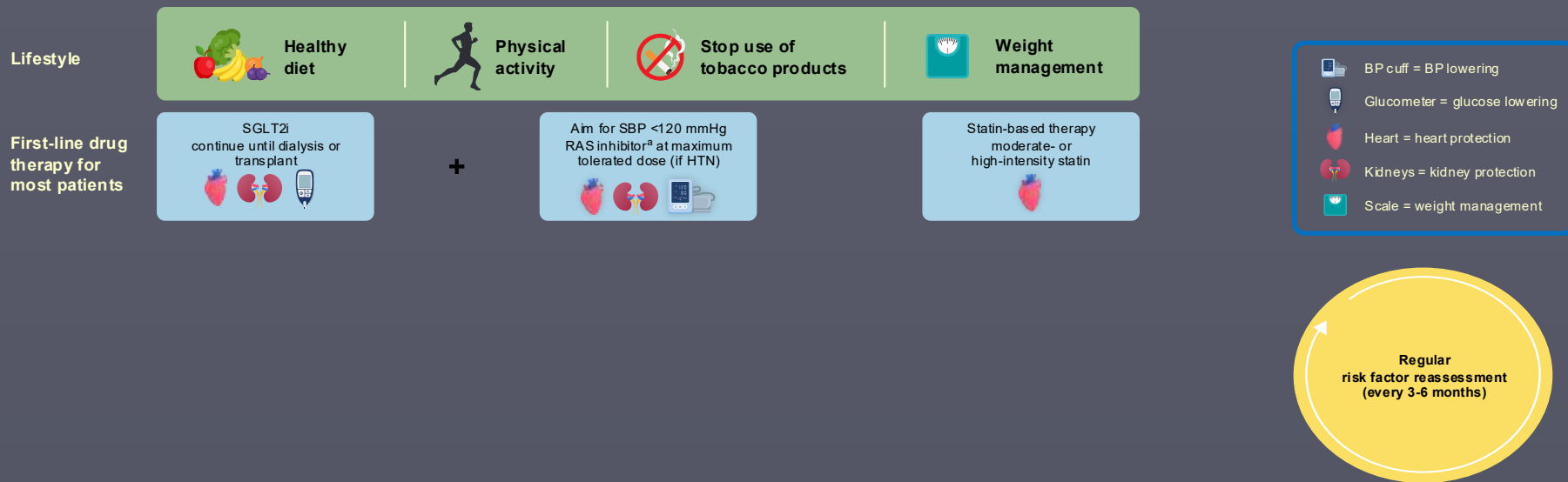
**Dapagliflozina 10 mg**  
Reducción del 42,9%

Placebo Reducción del 19,2%

	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	
Dapagliflozina	2152	2085	2047	2048	1043	1884	1843	1778	1631	1172	602	233
Placebo	2152	2000	2054	2033	1009	1851	1819	1748	1581	1135	640	229

1. Wheeler DC, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22–31;
2. Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446

# 2024 KDIGO Evaluation and Management of CKD Guideline: Holistic Approach to CKD Treatment and Risk Modification



Modified from: KDIGO Diabetes Work Group. *Kidney Int.* 2022;102:S1–S127.

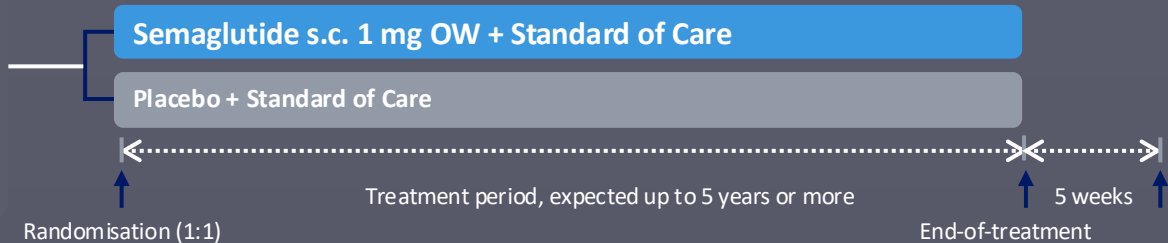
<sup>a</sup>ACEi or ARB should be first-line therapy for BP control when albuminuria is present; otherwise dihydropyridine CCB or diuretic can also be considered. All 3 classes are often needed to attain BP targets.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CCB = calcium-channel blocker; CKD = chronic kidney disease; CKD-MBD = chronic kidney disease-mineral and bone disorder; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HTN = hypertension; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MRA = mineralocorticoid-receptor antagonist; ns-MRA = nonsteroidal mineralocorticoid-receptor antagonist; PCSK9i = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

KDIGO CKD Work Group. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314.

# FLOW: Estudio con objetivos renales en pacientes con ERC y DM2

- DM2, HbA<sub>1c</sub> ≤10%
- FG ≤75 to ≥50\* and RAC >300 to <5000 mg/g OR FG <50 to ≥25\* and RAC >100 to <5000 mg/g
- Con Bloqueo SRAA



**3533 pacientes ( 1767 sema / 1766 pbo); DM2 con HbA1c 7.8; Duración DM > 15/<15 años 56.1/43.8; BMI medio 32; FG 46.9 (15.6) ml/min/1.73; RAC 582.3 mg/g**

		Persistent albuminuria categories		
		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR categories (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	≥90	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	60-89	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	45-59	Moderately increased risk	Moderately increased risk	High risk
	30-44	Moderately increased risk	Moderately increased risk	High risk
	15-29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Legend: Low risk (green), Moderately increased risk (yellow), High risk (orange), Very high risk (red)

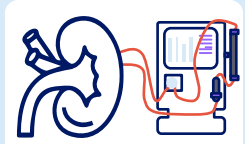
**Población del FLOW** (shaded area in the 30-44 and 15-29 GFR rows)

## Objetivo primario compuesto:

Reducción del FG ≥50% (CKD-EPI) (comparado con basal)



Alcanzar FG <15mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o terapia de sustitución renal\*



Muerte cardiovascular o renal

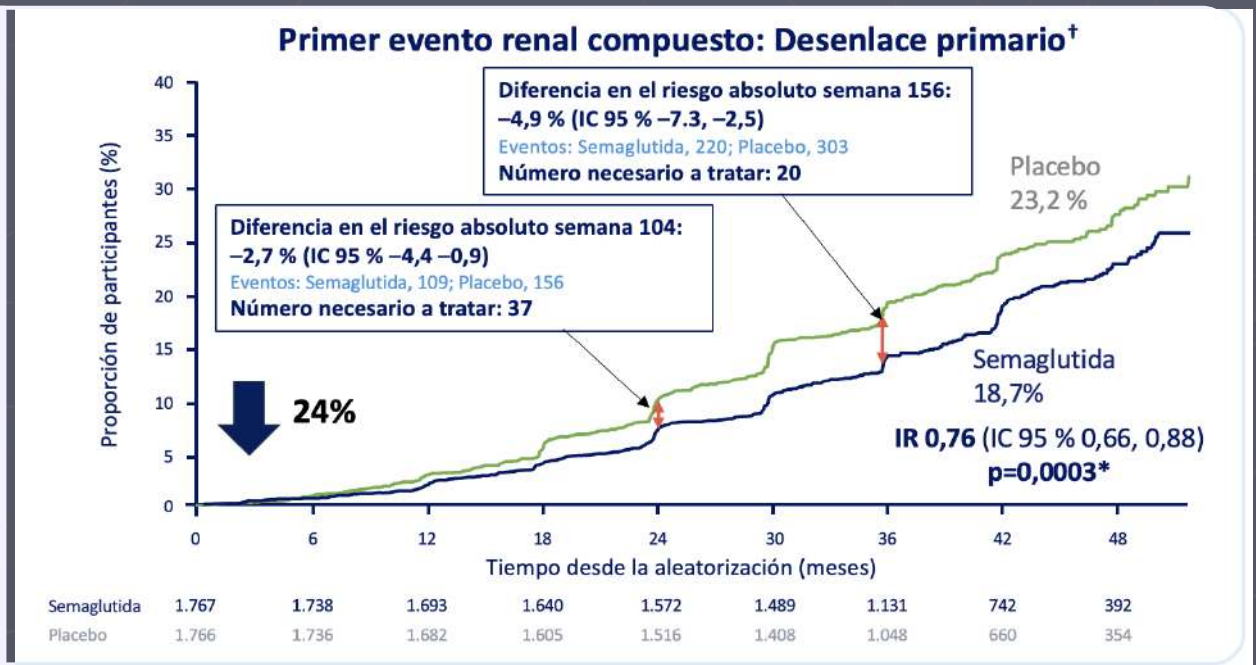


# Semaglutida s.c. OW 1,0 mg demostró una disminución de 24 % en el riesgo de desenlace compuesto en las personas con ERC y DT2.

## Criterio de valoración renal primario

Tiempo a la primera ocurrencia de un criterio de valoración compuesto consistente en:

- Manifestación de una reducción persistente  $\geq 50\%$  en la TFGe comparada con el valor inicial.
- Manifestación de TFGe persistente  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Inicio de la terapia de reemplazo renal crónica (diálisis o trasplante renal)
- Muerte renal
- Muerte CV.



Grupo de análisis completo. Datos del periodo en estudio. \* Superioridad si el valor  $p < 0,0322$ .

Las cifras en los paneles inferiores representan el número de participantes en riesgo. IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; IR, índice de riesgo. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2024; DOI: 10.1056/NEJMoa2403347

Anti Receptor

Mineralocorticoide

# Anti Receptor Mineralocorticoide

La sobreactivación del RM causa daño renal y CV través de la inflamación y fibrosis.

 **Hiperglucemia**

 **Alto contenido de SAL**

 **Stress Oxidativo**

Bloquear la sobreactivación del RM puede retardar la progresión de la ERC mediada a través de las vías inflamatorias y fibróticas, que en su mayoría no son abordadas por las terapias actuales

En las enfermedades renales y cardíacas, la **vía del RM se sobreactiva** a través de múltiples mecanismos.

Aumento de la expresión de los genes de NADPH oxidasa, citocinas proinflamatorias y mediadores profibróticos,  
**Diminución de Klotho**

**Inflamación y fibrosis**

**Daño renal**

- Daño glomerular
- Proteinuria
- Lesión tubular
- Flujo sanguíneo renal reducido
- Daño renal

**Daño vascular**

- Remodelación vascular
- Disfunción endotelial
- Aumento de la rigidez vascular.

**Daño cardíaco**

- Hipertrofia del miocardio
- Remodelación/fibrosis ventricular
- Flujo sanguíneo coronario reducido
- Isquemia/infarto
- Lesión del miocardio

# Anti Receptor Mineralocorticoide

## FIDELITY

13,026 pacientes analizados

3 años mediana de seguimiento

R

Finerenone 10 or 20 mg od

Placebo

### Criterios de elección

- ✓ DBT2
- ✓ ERD
- ✓ Dosis máximas toleradas de iRAS
- ✓  $[K^+] \leq 4.8$  mmol/l
- ✗ IC fey reducida sintomática

GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	UACR (mg/g)		
	0-29	30-299	≥300- ≤5000
≥90			
60-89			
45-59			
30-44			
15-29			

### Resultados

#### CV compuesto

Tiempo a la Muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal, HIC



#### ≥57% eGFR Renal compuesto

Tiempo a la IR, caidas ≥57% desde el basal, o Muerte renal or kidney-related death



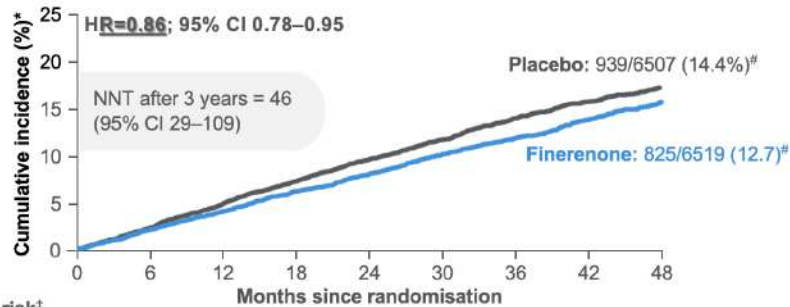
# Anti Receptor Mineralocorticoide

## FIDELITY, resultados compuestos CV y ER

### CV compuesto



Tiempo a la Muerte CV, IAM no fatal, ACV no Fatal, HIC



No. at risk <sup>‡</sup>	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Finerenone	6519	6360	6202	6009	5273	4207	3065	2187	1087
Placebo	6507	6330	6125	5938	5184	4147	2969	2135	1082

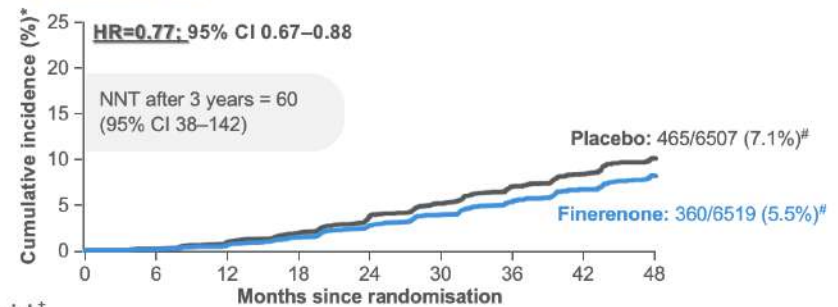
14%

Reducción del riesgo mortalidad y morbilidad CV  
(HR=0.86; 95% CI 0.78-0.95);  
p=0.0018

### Compuesto Renal



Tiempo a la IR, descenso  $\geq 57\%$  GFR del basal, o Muerte de causa renal



No. at risk <sup>‡</sup>	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Finerenone	6519	6291	6107	5848	5027	3973	2815	2024	959
Placebo	6507	6292	6071	5815	4949	3932	2798	1988	962

23%

Reducción del riesgo de progresion en ER  
(HR=0.77; 95% CI 0.67-0.88);  
p=0.0002



HHF

0.78 (0.66 - 0.92) 0.0030 22%



Dialysis

0.80 (0.64 - 0.99) 0.040 20%

# Tratamiento Sustitutivo Renal

**Cuando?**

**Como?**

**Con que?**

# Cuando: Síndrome urémico

Naúseas (sobre todo matinales), vómitos  
anorexia, mal gusto, asco a la carne

Astenia, Malestar general

Prurito

Pericarditis urémica

Encefalopatía urémica

Neuropatía periférica motora

Neuropatía periférica sensorial sintomática

# ¿ Cuando empezar a dializar ?

## Criterios absolutos

Pericarditis

Encefalopatía urémica

Sobrecarga de volumen

HTA refractaria

Hiperpotasemia

## Indicaciones electivas

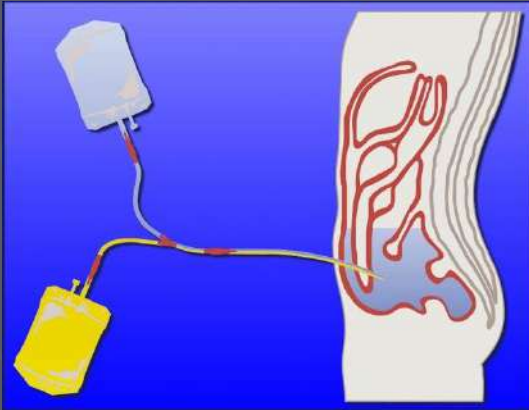
GFR 5-8 ml/min (Diabéticos: 8-12 ml/min)

Anorexia, náuseas, vómitos, astenia, palidez

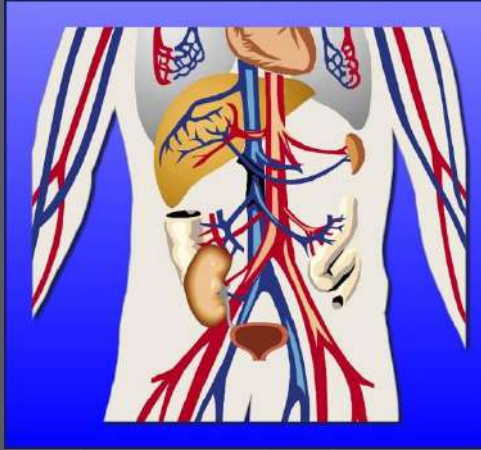
↓ ingesta de nutrientes

**Indicación a la carta**

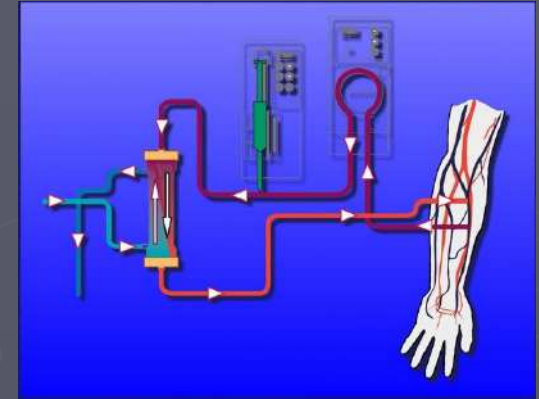
# ¿Qué tipo de tratamiento sustitutivo renal?



Diálisis peritoneal



Trasplante renal



Hemodiálisis

Cada tipo tiene sus ventajas y sus desventajas.

La selección depende de una elección consensuada entre el paciente y el médico.

Debe realizarse el mejor tratamiento posible con las condiciones de que se dispone

Muchas gracias

