

Enfermedad Renal Crónica

CCGI 2015

Dra. Liliana Gadola
Nefrología – Hospital de Clínicas

Definición de Enfermedad Renal Crónica

Presencia de *indicadores de daño o lesión renal* de ≥ 3 meses de duración, definidos por alteraciones estructurales o funcionales del riñón, y manifestados por anormalidades:

- Histopatológicas, o
- En estudios de imagen, o
- En estudios laboratorio (sangre u orina).

Se acompañen o no de disminución de la FG, *pero que pueden resultar en una reducción progresiva de la TFG.*

TFG < 60 mL/min/1.73m² s.c. de ≥ 3 meses de duración, se acompañe o no de otros indicadores de daño renal.

**Guías Latinoamericanas de Práctica
Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico
y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la
Enfermedad Renal Crónica**

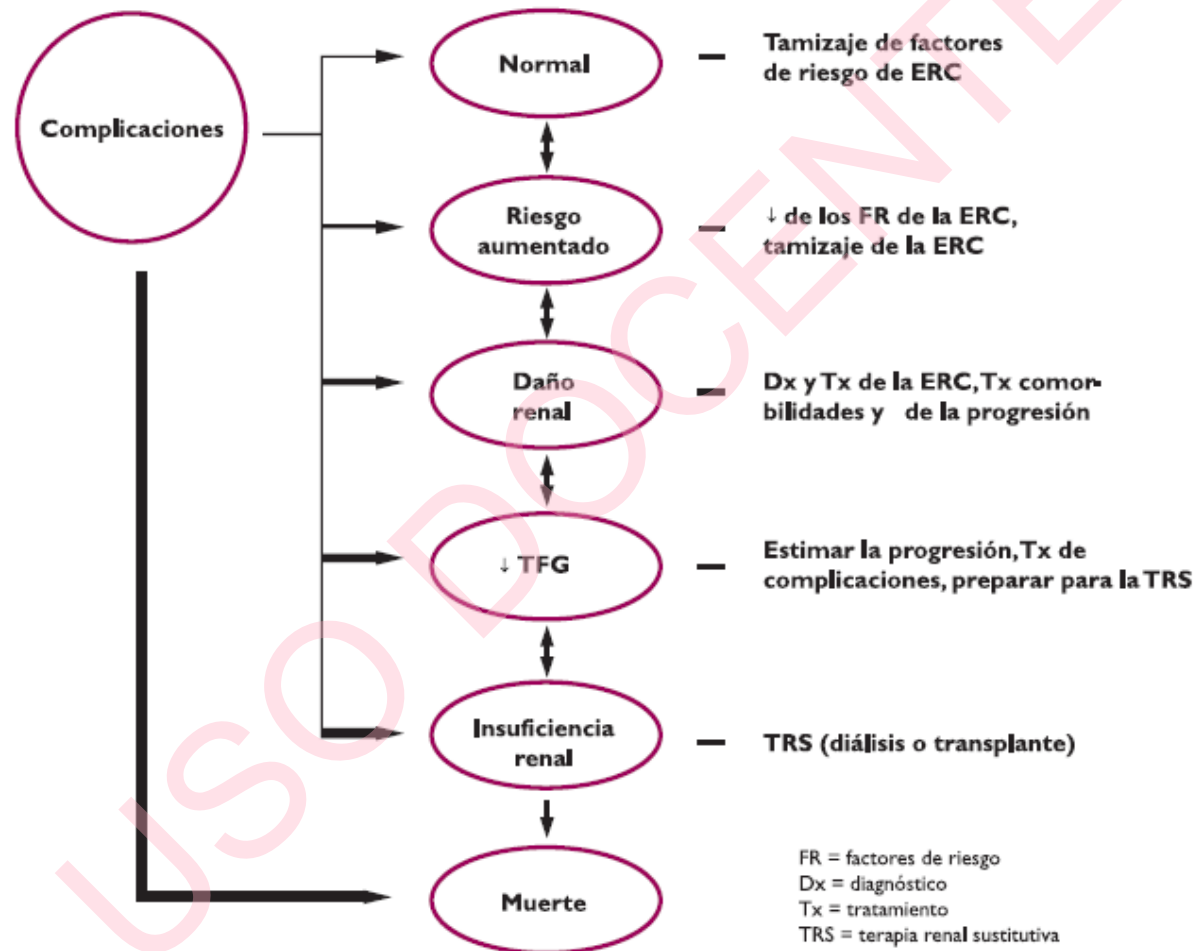
Programa de Salud Renal

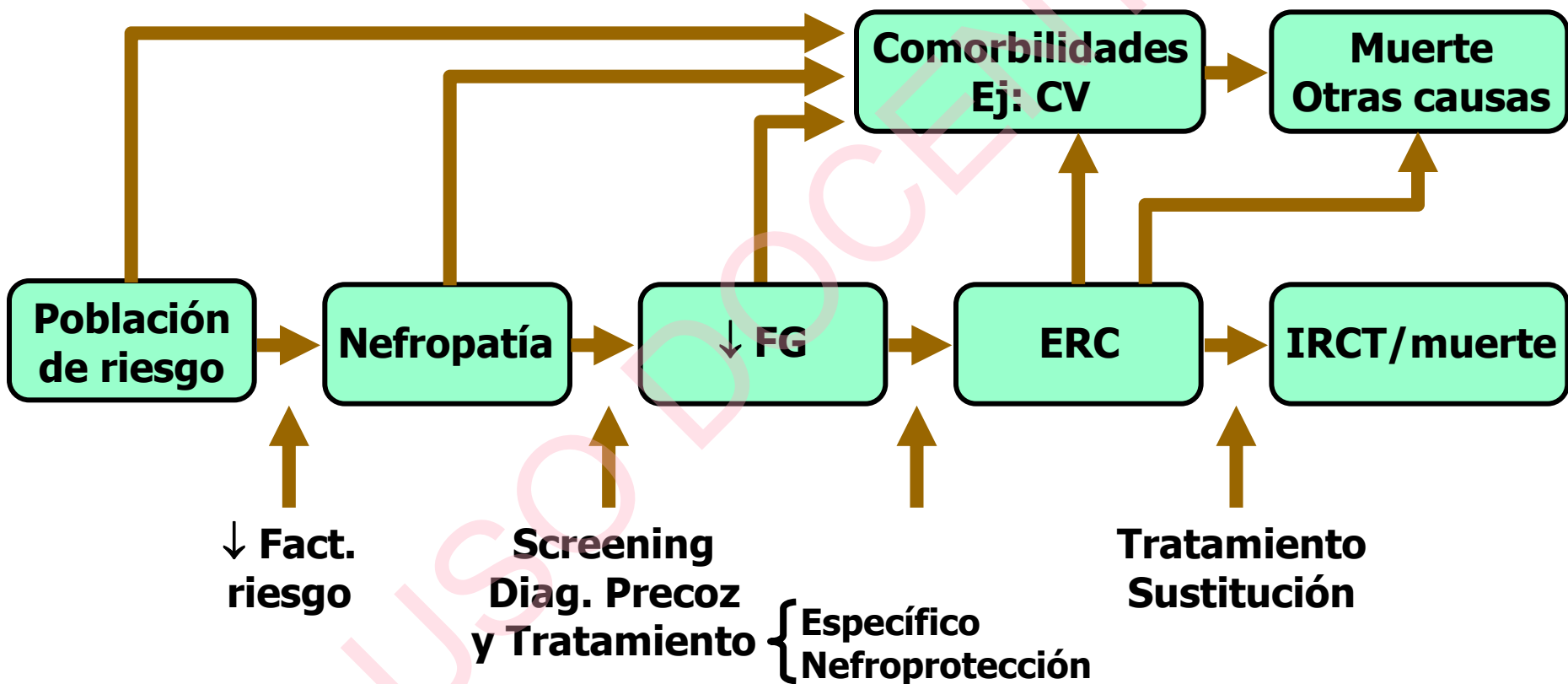
Guías de Práctica clínica

- Elaborada por consenso nacional
- www.fnr.gub.uy



Figura 1. Modelo conceptual del curso de la ERC y estrategias preventivas y terapéuticas





Tamizaje de la ERC

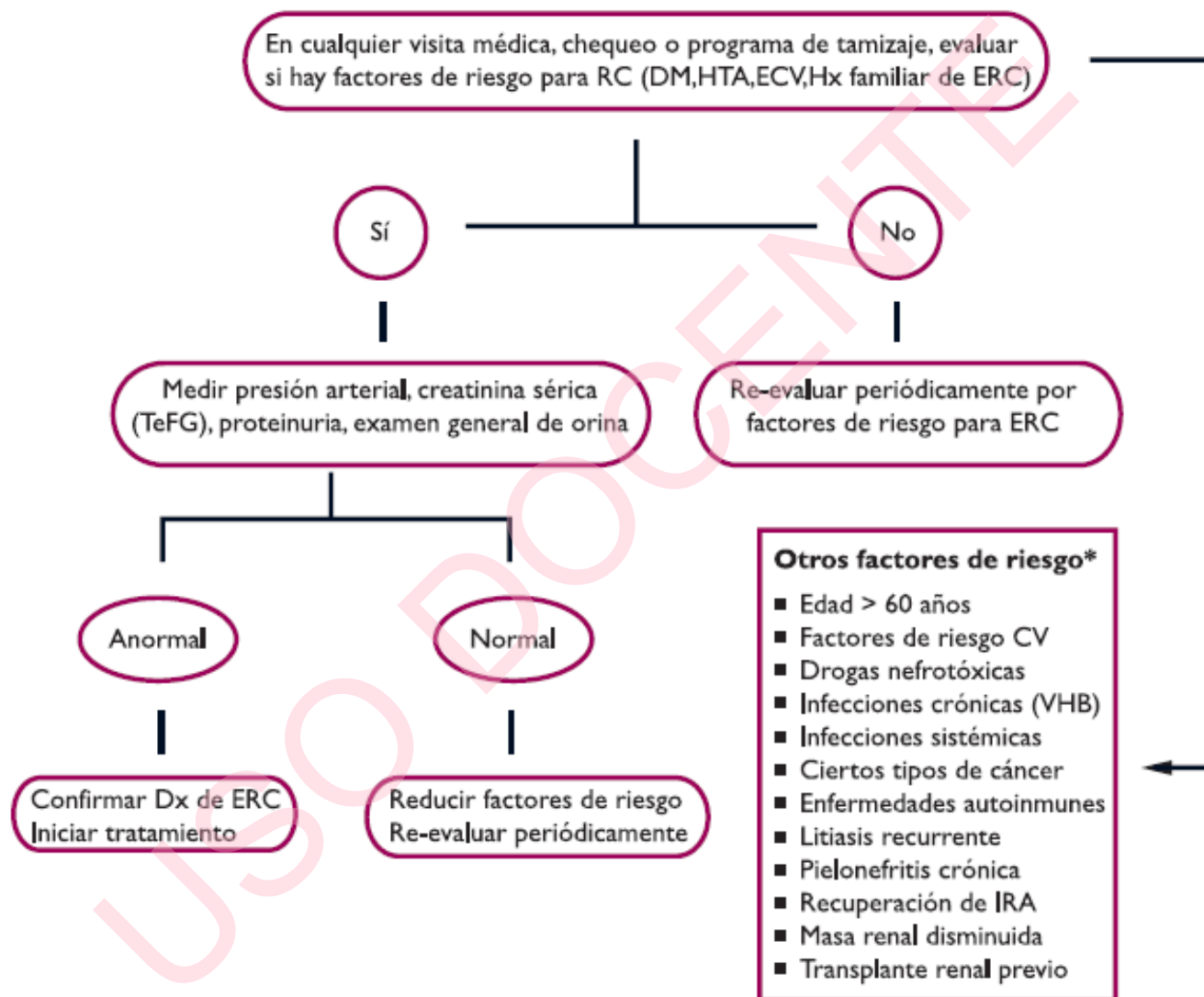


Tabla I. Factores de riesgo para ERC

<i>Factores clínicos</i>	<i>Factores socio-demográficos</i>
• Diabetes mellitus* • Hipertensión arterial* • Enfermedad cardiovascular* • Historia familiar de ERC* • Infecciones sistémicas - VIH*, VHC*, VHB, tuberculosis y malaria • Obesidad • Tabaquismo • Edad > 60 años (variable) • Enfermedades autoinmunes • Infecciones del tracto urinario • Litiasis renal • Obstrucción urinaria baja • Neoplasias (diagnóstico, inicio, cambio de quimioterapia y recuperados de cáncer en riesgo de ERC) • Fase de recuperación de IRA • Disminución de la masa renal • Exposición a fármacos nefrotóxicos • Bajo peso al nacer	• Edad avanzada (> 60 años) • Exposición a ciertos químicos y condiciones ambientales (plomo, mercurio) • Nivel bajo de ingresos • Bajo nivel educativo

ERC = enfermedad renal crónica. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. VHC = virus de la hepatitis C. IRA = insuficiencia renal aguda.

* Grupos de alto riesgo en los que está indicado el tamizaje en individuos mayores de 18 años.

1º Diagnóstico de causa!!!!

Datos de la historia clínica que hacen sospechar causas específicas de ERC

<i>Datos</i>	<i>Diagnóstico probable</i>
Historia familiar de ERC	Enfermedad renal poliquística, síndrome de Alport u otras glomerulopatías familiares, enfermedad quística medular, nefronoptosis.
Diabetes mellitus	Nefropatía diabética (microalbuminuria, proteinuria, hipertensión y disminución de la TeFG).
Hipertensión arterial	Nefroesclerosis (HTA de larga evolución, proteinuria, daño a órganos blanco). Descartar HTA renovascular.
Síntomas urinarios	Infección, obstrucción o litiasis urinaria.
Infección reciente	Glomerulonefritis postinfecciosa, nefropatía por VIH.
Exantema o artritis	Enfermedades autoinmunes (LES, crioglobulinemia).

Tabla 7. Clasificación de la ERC

Estadio	Descripción	Tasa de FG (mL/min/1.73 m ²)	Términos relacionados
En riesgo	En riesgo	≥ 90 (con factores de riesgo para ERC)	
1	Presencia de indicadores de daño renal, acompañado de una TFG normal o ↑	≥ 90	Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	Presencia de indicadores de daño renal con una ↓ leve de la TFG	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	↓ moderada de la TFG	30-59	IRC, insuficiencia renal temprana, prediálisis
4	↓ severa de la TFG	15-29	IRC, insuficiencia renal tardía, prediálisis
5	Falla renal	< 15 o en terapia sustitutiva*	Falla renal, uremia, IRC terminal

* Estadio 5D se refiere a pacientes con estadio 5 que reciben tratamiento sustitutivo con diálisis.

En un paciente trasplantado con ERC se añade la letra T al estadio que tenga de ERC.

Tabla 8. Clasificación 2009 de la ERC propuesta por KDIGO^{1,2}

Estadio de ERC	Nivel de TeFG (ml/min/1.73 m ²)	Nivel de albuminuria (mg/g)				
		A1		A2	A3	
		< 10	10-29	30-299	300-1999	≥ 2000
Estadio 1 (Alto y óptimo)	> 105					
	90-104					
Estadio 2 (Leve)	75-89					
	60-74					
Estadio 3a (Leve-moderado)	45-59					
Estadio 3b (Moderado-severo)	30-44					
Estadio 4 (Severo)	15-29					
Estadio 5 (Falla renal)	< 15					

¹ Además de los 5 estadios basados en el nivel de la TeFG y de la presencia de albuminuria (A1,A2,A3) la nueva clasificación incluye el diagnóstico clínico de la causa de la ERC en las siguientes categorías: DM, HTA, glomerulopatías, otras causas, nefropatía crónica del trasplante y causa desconocida.

² Los colores indican el riesgo relativo (RR) compuesto promedio de 5 desenlaces (mortalidad de cualquier causa, mortalidad CV, falla renal avanzada, lesión renal aguda y progresión de la ERC) para cada estadio de la ERC. RRs promedio entre 1-8 están marcados en verde; entre 9-14 en amarillo; entre 15-21 en naranja; y entre 22-38 en rojo. Las celdas marcadas en rojo con diagonales representan los estadios con RR más alto.

1.4: Evaluación de ERC

■ 1.4.1 Evaluación de cronicidad

- 1.4.1.1: En personas con $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ o marcadores de daño renal, revisar historia anterior (NG):
 - Si menor de 3 meses, o confusa, no se confirma ERC, debe completarse la evaluación.
 - Si mayor de 3 meses, se confirma ERC, seguir según recomendaciones
- 1.4.2: Evaluar la causa (NG):
 - Evaluar contexto clínico, historia personal y familiar, factores sociales y medioambientales, examen físico, laboratorio, imágenes e histología, para determinar la nefropatía.
- 1.4.3: Evaluar el filtrado glomerular
- 1.4.4: Evaluar proteinuria

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease



v	Tables and Figures
vii	KDIGO Board Members
viii	Reference Keys
x	CKD Nomenclature
xi	Conversion Factors & HbA _{1c} Conversion
xii	Abbreviations and Acronyms

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

1.4.3: Evaluar el filtrado glomerular

- **1.4.3.1:** Se recomienda usar la creatinina sérica y estimar el FG por ecuación para la evaluación inicial (1A).
 - **1.4.3.2:** Se sugiere usar test adicionales (medida de aclaramiento o cistatina C) para confirmar en circunstancias específicas (2B)
 - **1.4.3.3:** Se recomienda que los clínicos (1B):
 - ❑ Usen una ecuación para estimar el FGe, y no sólo el dato de creatinina sérica.
 - ❑ Conozcan las situaciones clínicas en las que el FGe es menos exacto
-

1.4.3: Evaluar el filtrado glomerular

- 1.4.3.4: Se recomienda que los laboratorios clínicos (1B):
 - ❑ Midan creatinina sérica usando un ensayo específico con calibración trazable por standard de calibración de referencia internacional y un mínimo *bias* comparado con metodología de IDMS (espectrometría de masa por dilución de isótopos).
 - ❑ Reporten el FGe además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especifiquen la fórmula utilizada.
 - ❑ Reporten FGe usando la fórmula CKD-EPI 2009 u otra que demuestre mayor exactitud
 - ❑ Reporten la creatinina sérica redondeada en número entero ($\mu\text{mol/l}$ o mg/dl)
 - ❑ Reporten FGe redondeado a número entero y relativo al área de superficie corporal (1.73 m^2)
-

CKD-EPI equation

$141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$
(if female) $\times 1.159$ (if black),
where κ is 0.7 for females and 0.9 for
males, α is -0.329 for females and -0.411
for males, min indicates the minimum of
 SCr/κ or 1, and max indicates the
maximum of SCr/κ or 1.

1.4.3: Evaluar el filtrado glomerular

- **1.4.3.5:** Se sugiere medir Cistatina C en adultos con FGe 45-59 ml/min/1.73 m², sin otros marcadores de ERC si la confirmación ERC es necesaria (2C).
 - Si $\text{FGe}_{\text{cys}}/\text{FGe}_{\text{creat-cys}}$ es < 60 ml/min/1.73 m², se confirma ERC
 - Si $\text{FGe}_{\text{cys}}/\text{FGe}_{\text{creat-cys}}$ es ≥ 60 ml/min/1.73 m² no se confirma

 - **1.4.3.6:** Si se mide Cistatina C, sugerimos que (2C):
 - Use una ecuación para estimar FGe derivado de cistatina C sérica, más que utilizar sólo el dato de concentración sérica de cistatina C.
 - Comprender las situaciones en las que las determinaciones de FGe_{cys} y $\text{FGe}_{\text{creat-cys}}$ son menos exactas.
-

1.4.3: Evaluar el filtrado glomerular

- **1.4.3.8:** Se sugiere medir FG usando un marcador de filtrado exógeno, en circunstancias en las que una determinación más precisa impactará en decisiones terapéutica (2B).
 - Ejemplo:
 - Donantes de riñón
 - Definir dosis de drogas tóxicas



v	Tables and Figures
vii	KDIGO Board Members
viii	Reference Keys
x	CKD Nomenclature
xi	Conversion Factors & HbA _{1c} Conversion
xii	Abbreviations and Acronyms

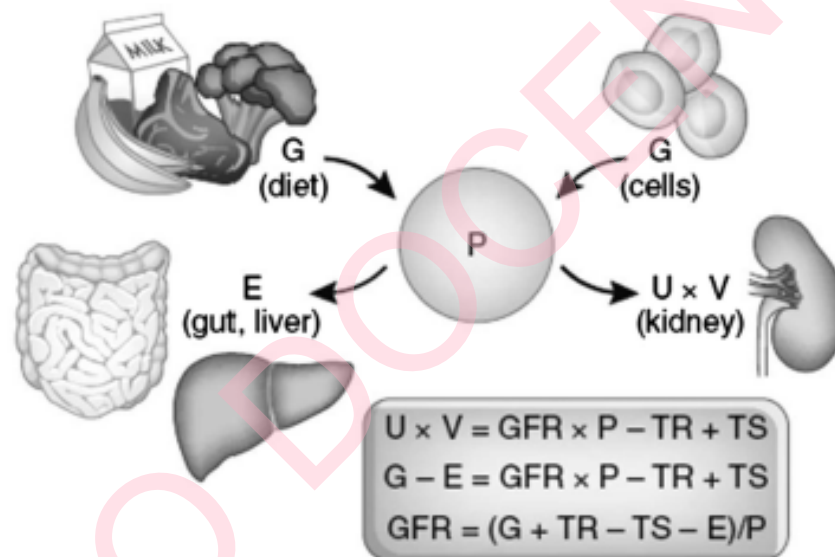
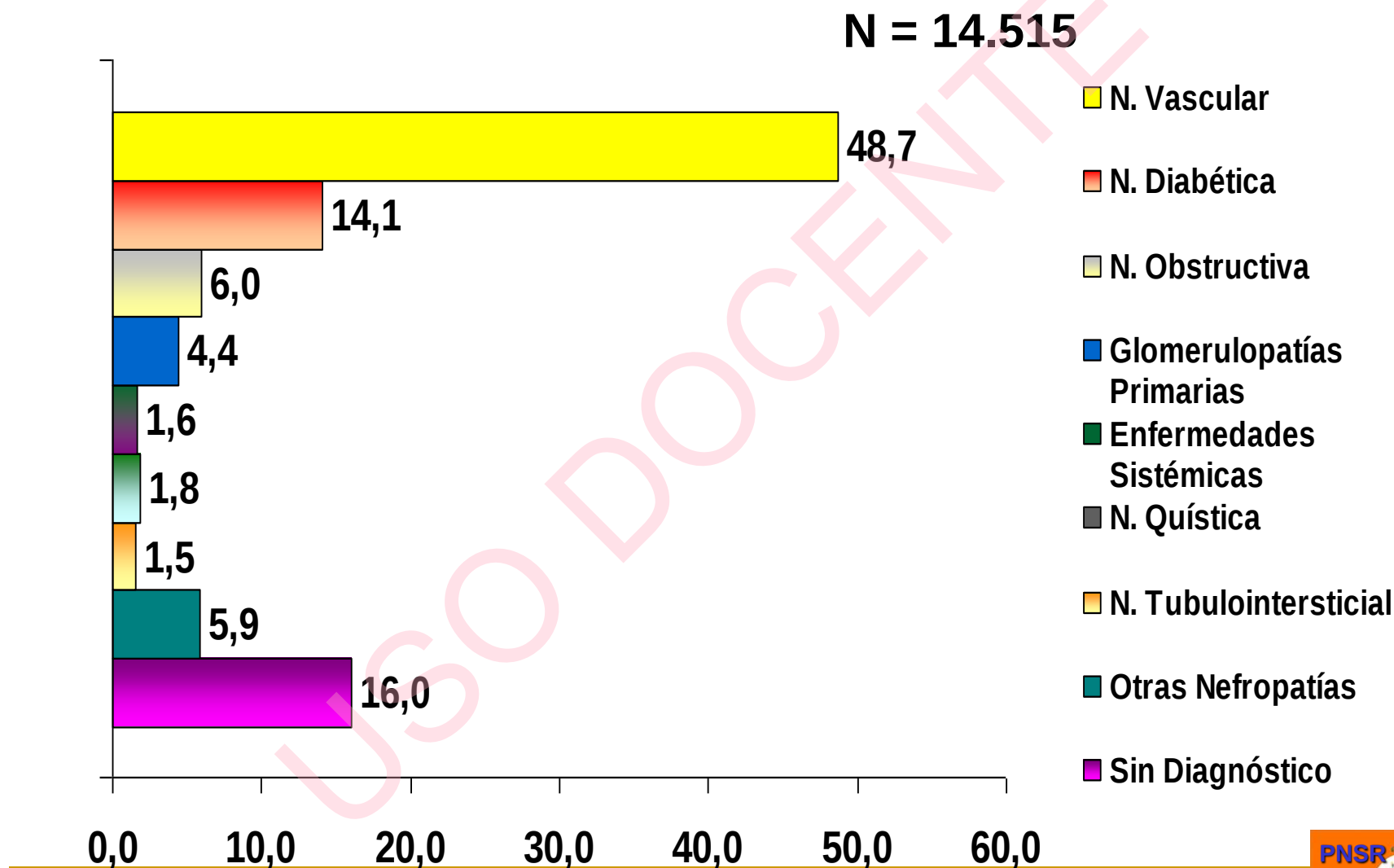


Figure 10 | Determinants of the serum level of endogenous filtration markers. The plasma level (P) of an endogenous filtration marker is determined by its generation (G) from cells and diet, extrarenal elimination (E) by gut and liver, and urinary excretion (UV) by the kidney. Urinary excretion is the sum of filtered load (GFR X P), tubular secretion (TS), and reabsorption (TR). In the steady state, urinary excretion equals generation and

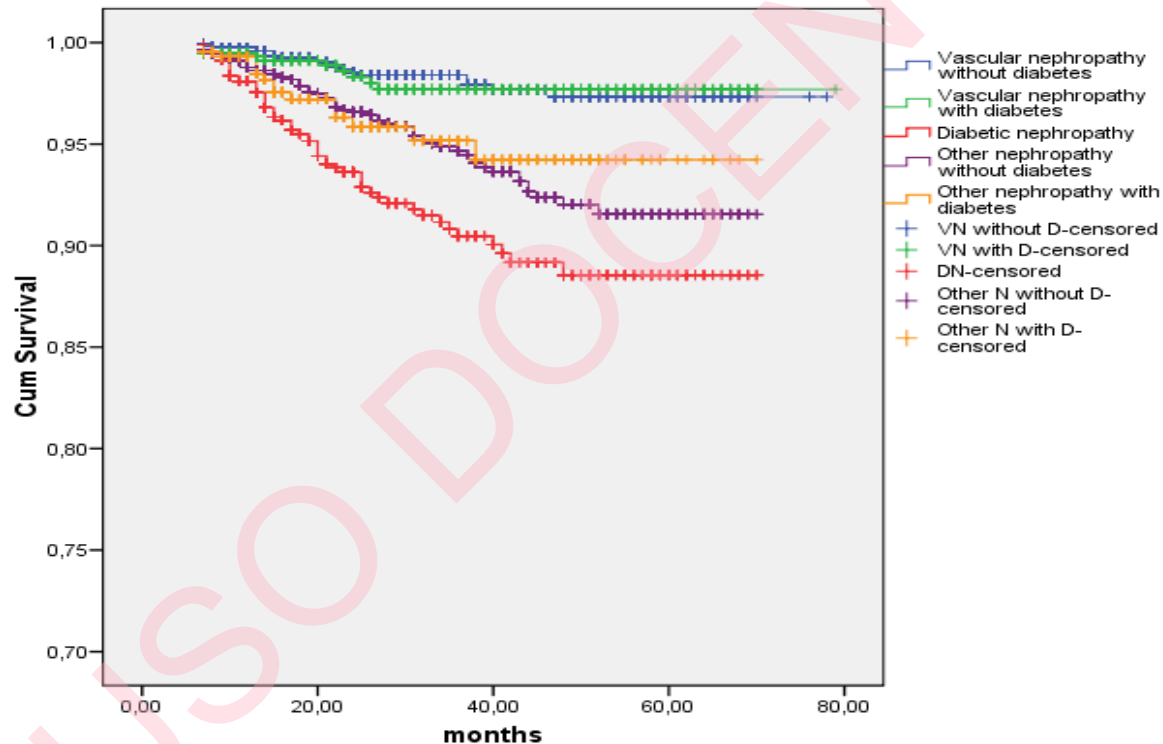
Diagnóstico en el ingreso al Programa (%)



Programa de Salud Renal del Uruguay (inicio 2004)



Fig. 1- ESRD risk by nephropathy



Estadíos de severidad y frecuencia de la enfermedad renal crónica

ESTADIO	DESCRIPTOR	IFG (ml/min/1.73 m ²)	PREVALENCIA
1	Daño + IFG N	≥90	3.3%
2	Daño + IFG ↓	60-89	3.0%
3	IFG ↓ ↓	30-59	4.3%
4	IFG ↓ ↓ ↓	15-29	0.2%
5	Falla renal	<15 o diálisis	0.1%

Mecanismos de progresión de las nefropatías

- Hemodinamia intraglomerular
- HTA
- Proteinuria
- Proteínas en la dieta
- Acidosis metabólica
- Hiperparatiroidismo
- Lípidos
- Hipoxia medular

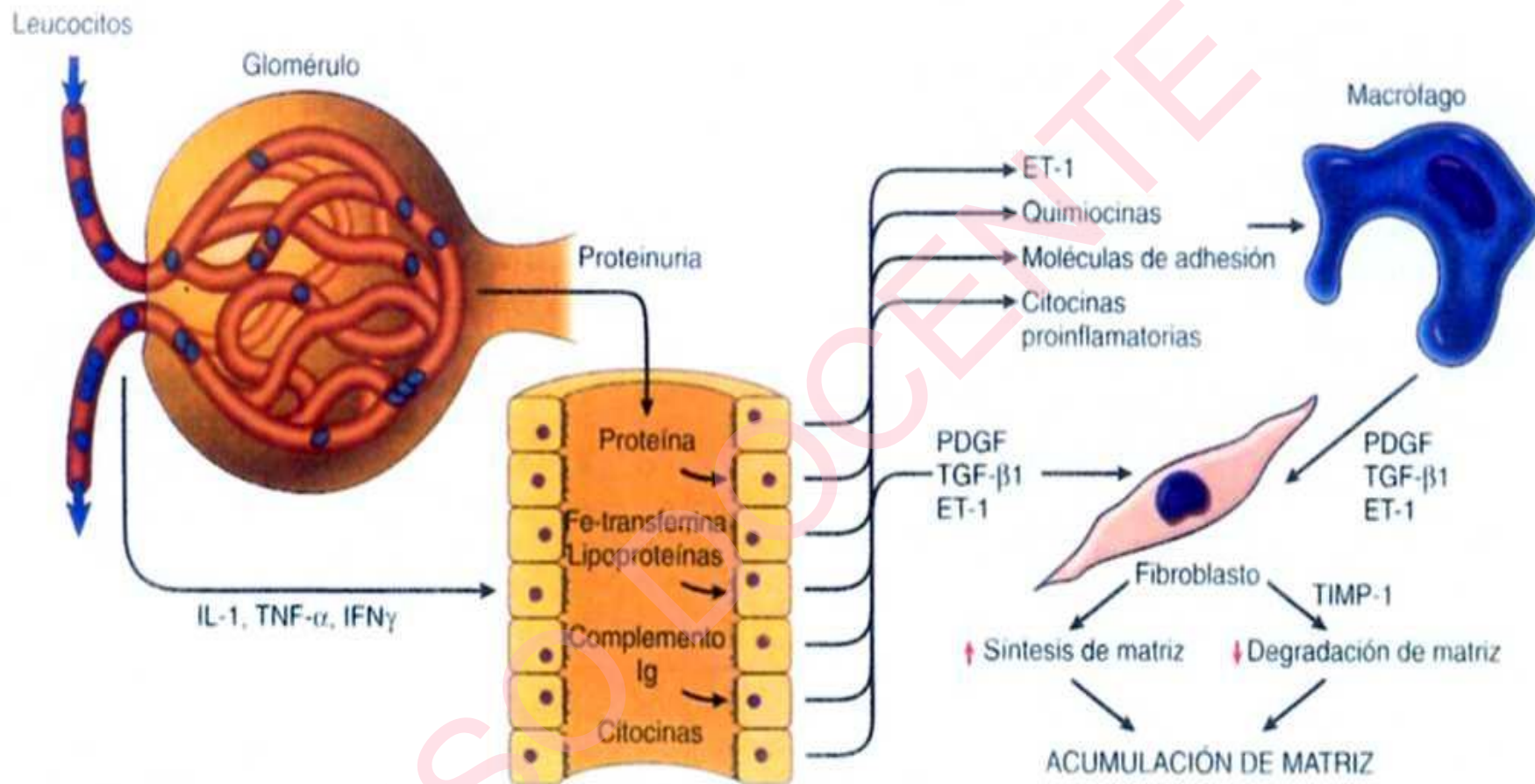
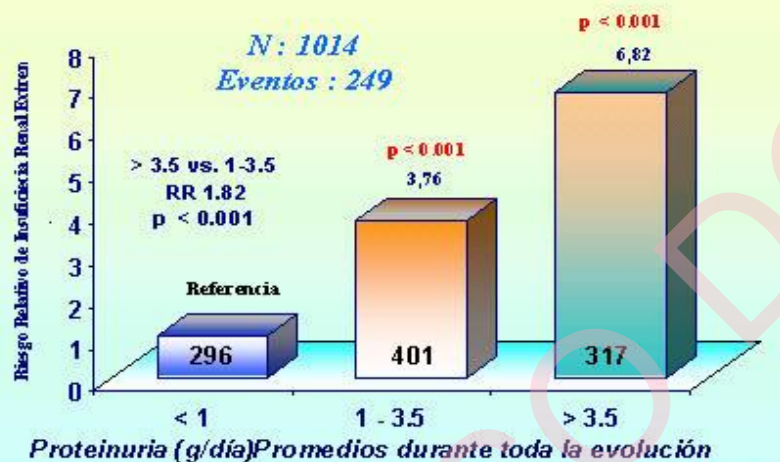


Figura 21-15

Mecanismos de la lesión tubulointersticial crónica en las glomerulonefritis (véase el texto). Diversos componentes del filtrado glomerular rico en proteínas y las citocinas de origen leucocitario estimulan a las células tubulares para que secreten citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores. Estos productos, junto con los elaborados por los macrófagos, provocan inflamación intersticial y fibrosis. ET-1, endotelina-1; TIMP-1, inhibidor tisular de las metaloproteinasas. (Adaptado y modificado a partir de las referencias 30 y 31.)

Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías Uruguay

Riesgo de Insuficiencia Renal Extrema de la Proteinuria
Ajustado para edad, sexo, período, diagnóstico y creatinina inicial



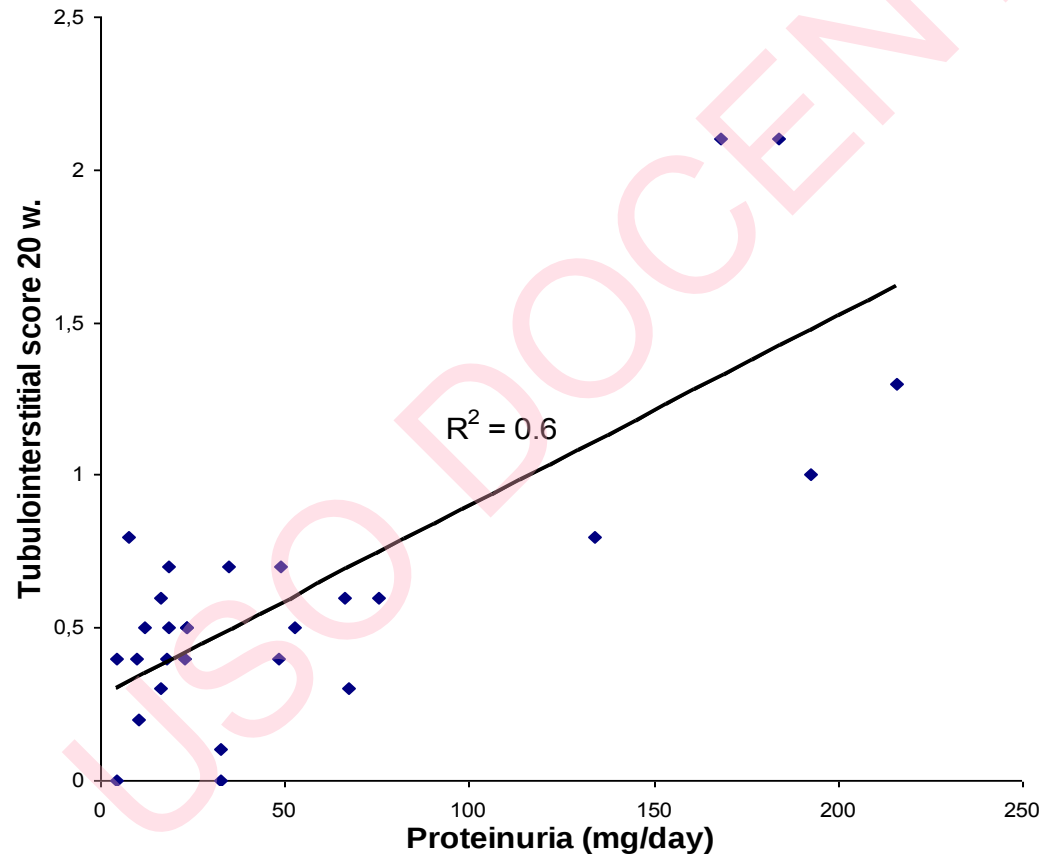
Registro Uruguayo de Glomerulopatías

Riesgo de Insuficiencia Renal Extrema de la Presión Arterial Sistólica
Ajustado para edad, sexo, período, diagnóstico y creatinina inicial

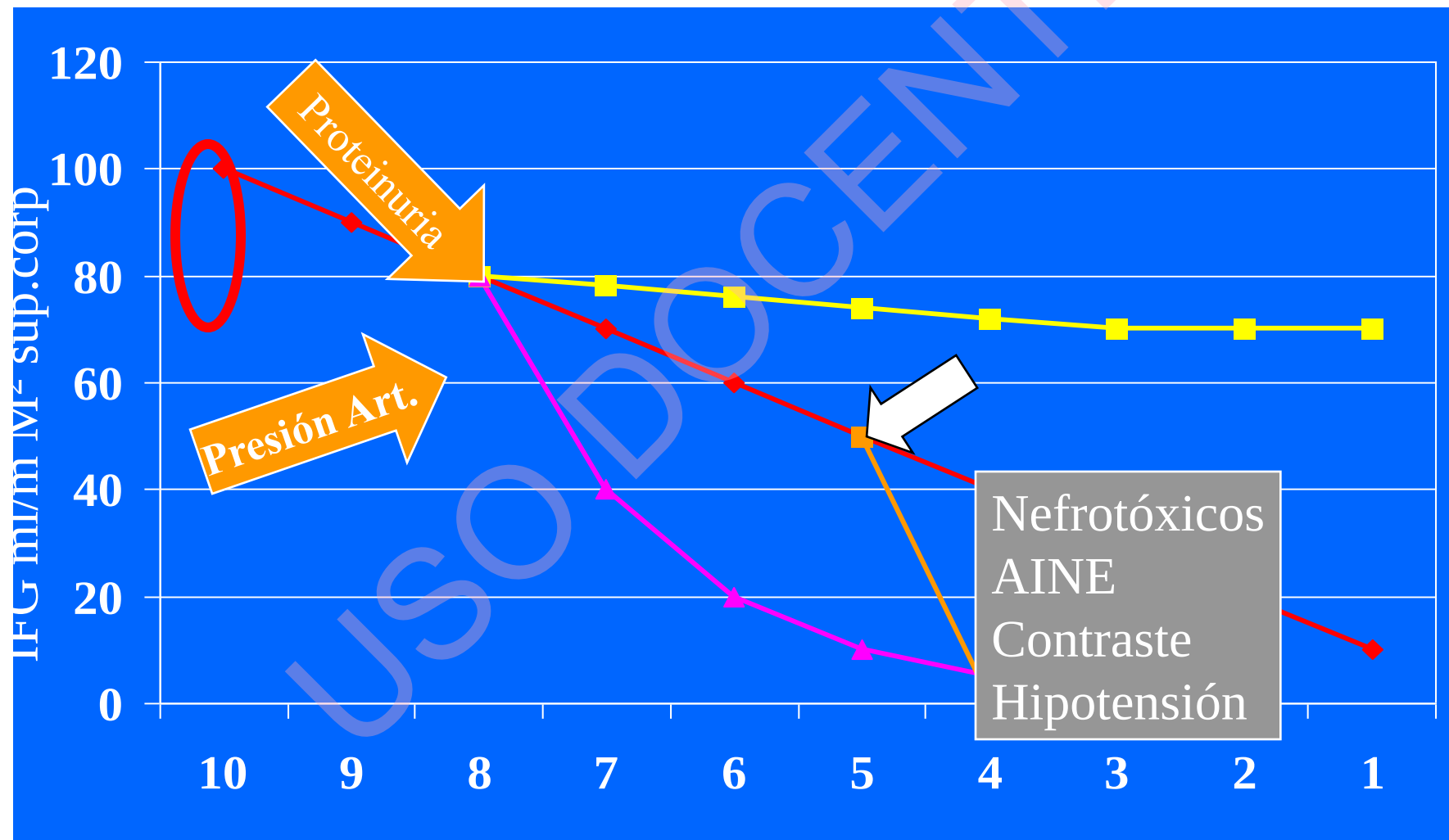


Registro Uruguayo de Glomerulopatías

Proteinuria y daño tubulointersticial

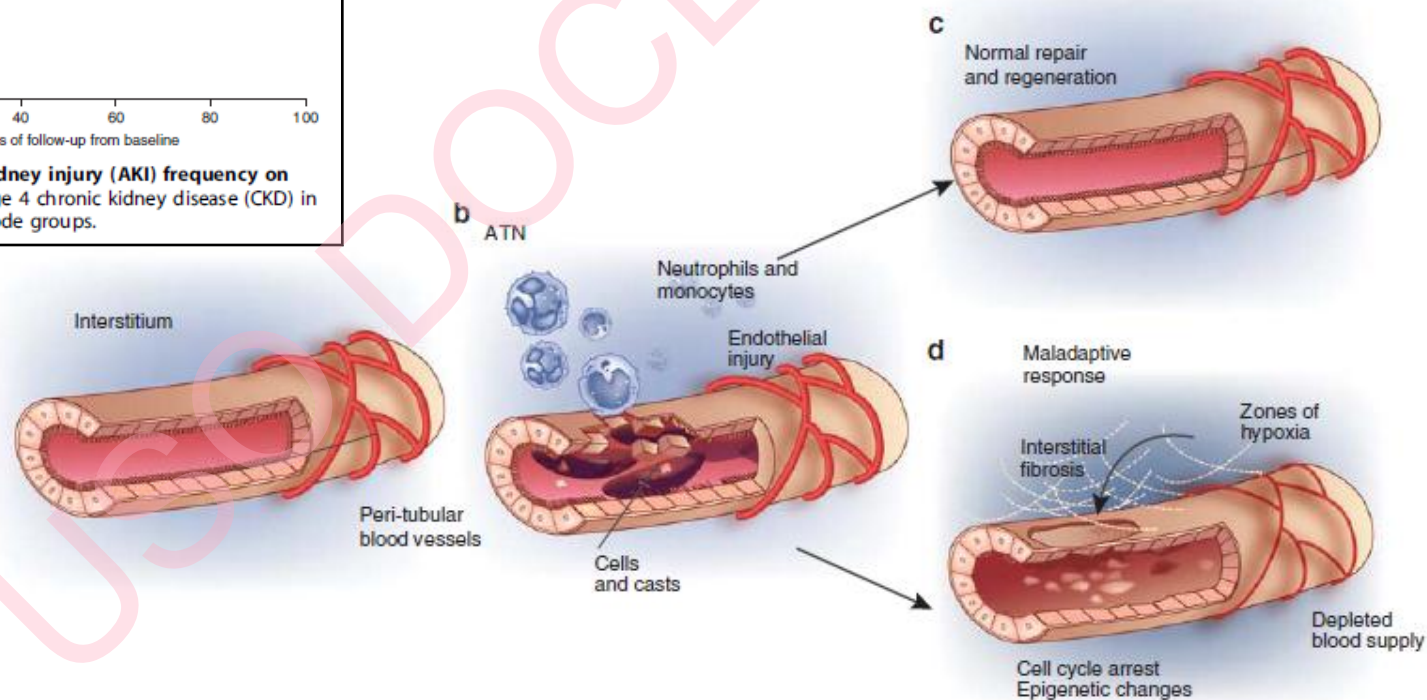
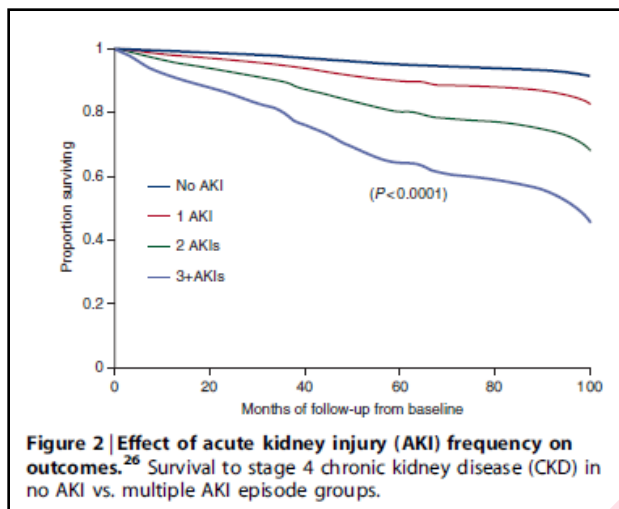


Progresión de la ERC



Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome

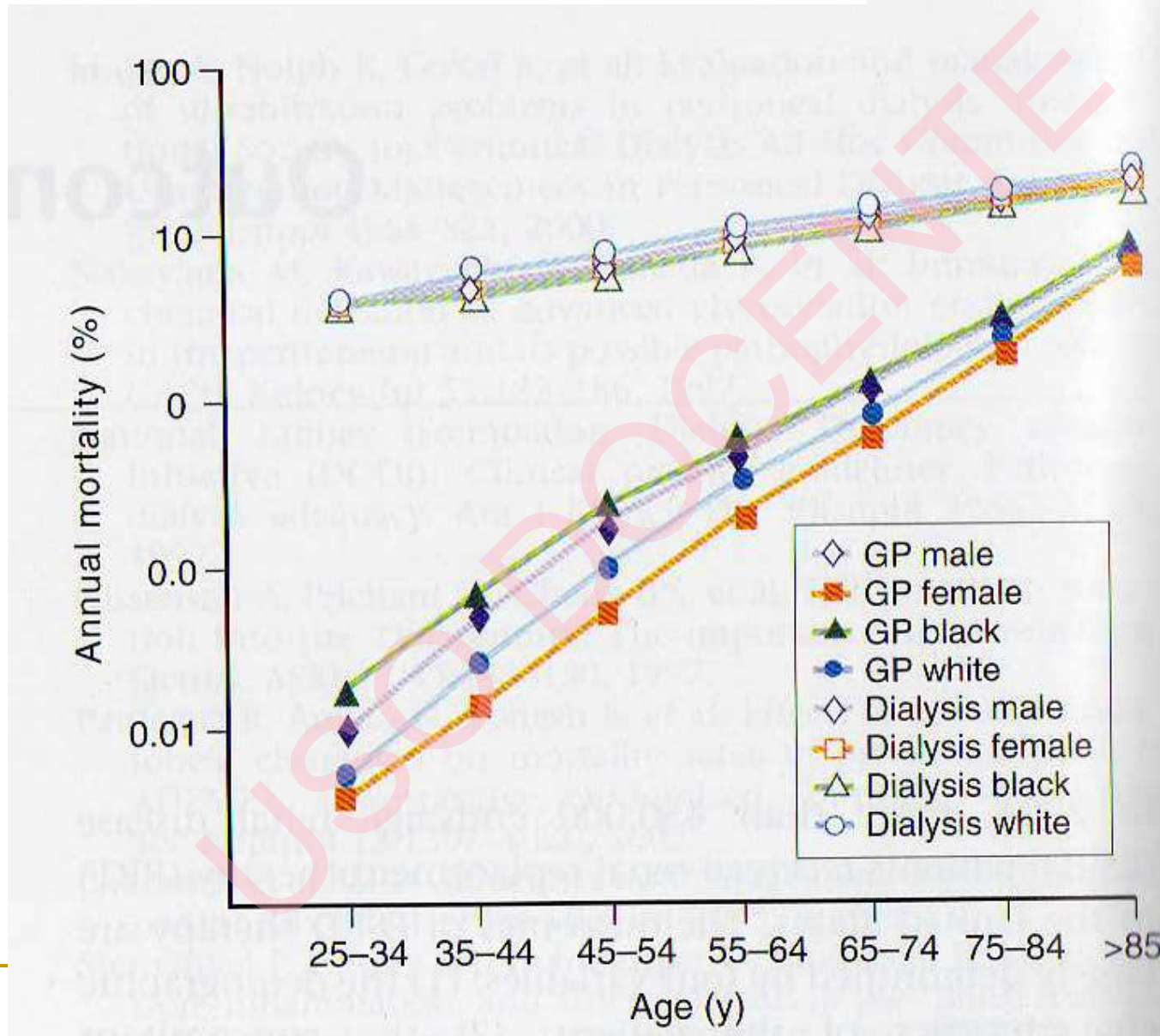
Lakhmir S. Chawla^{1,2} and Paul L. Kimmel^{2,3}



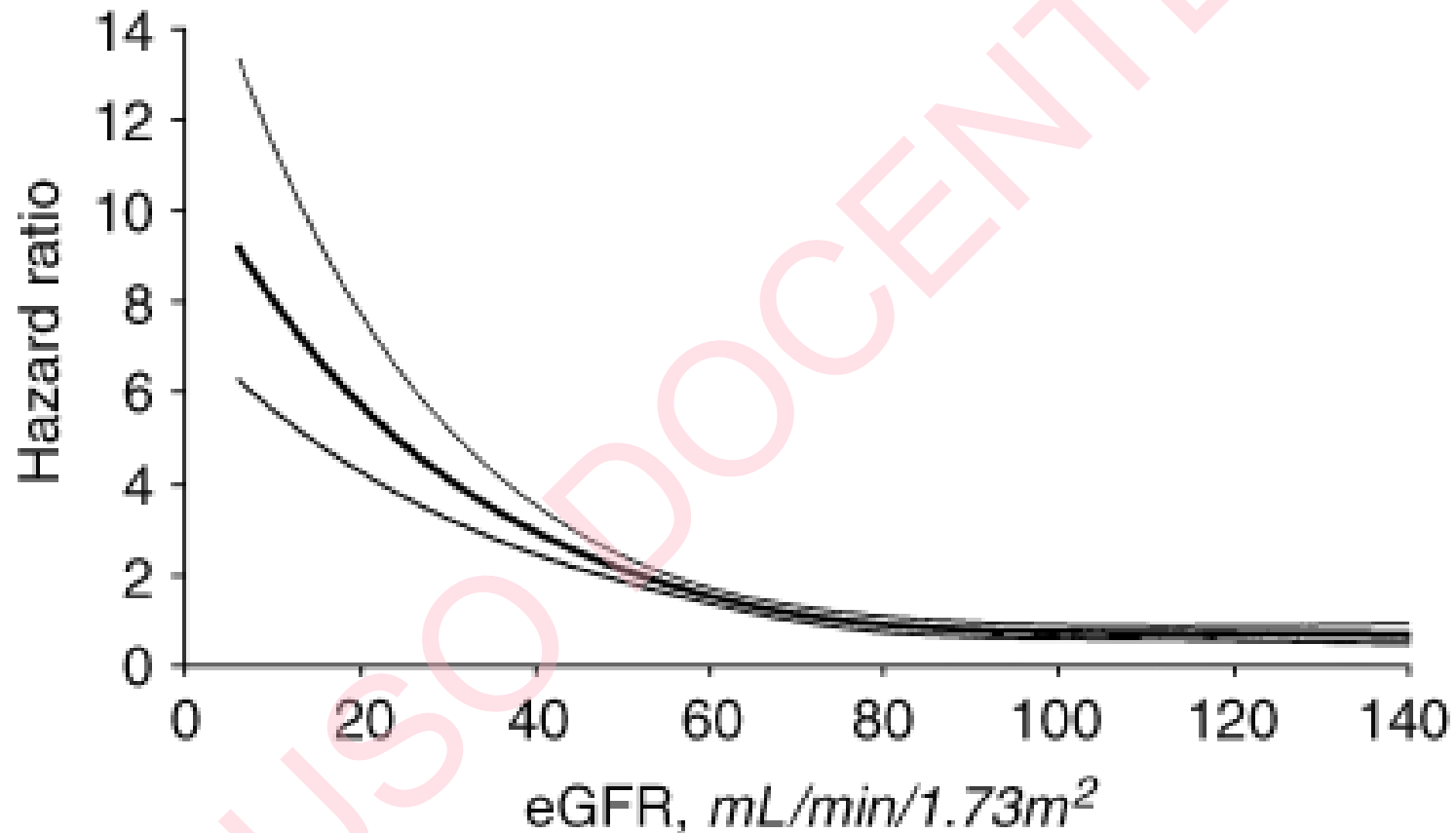
Principales consecuencias sistémicas de la ERC

- **Cardiovasculares:**
 - ❑ Hipertensión arterial / Aterosclerosis
 - ❑ Miocardiopatía isquémica
- **Acidosis metabólica**
- **Hematológicas:**
 - ❑ Anemia
 - ❑ Alteración de la inmunidad
 - ❑ Alteración de la coagulación
- **Metabolismo óseo mineral:**
 - ❑ Hiperparatiroidismo secundario
 - ❑ Enfermedad ósea adinámica
- **Malnutrición**
- **Neurológicos**

CURVA DE SOBREVIVENCIA



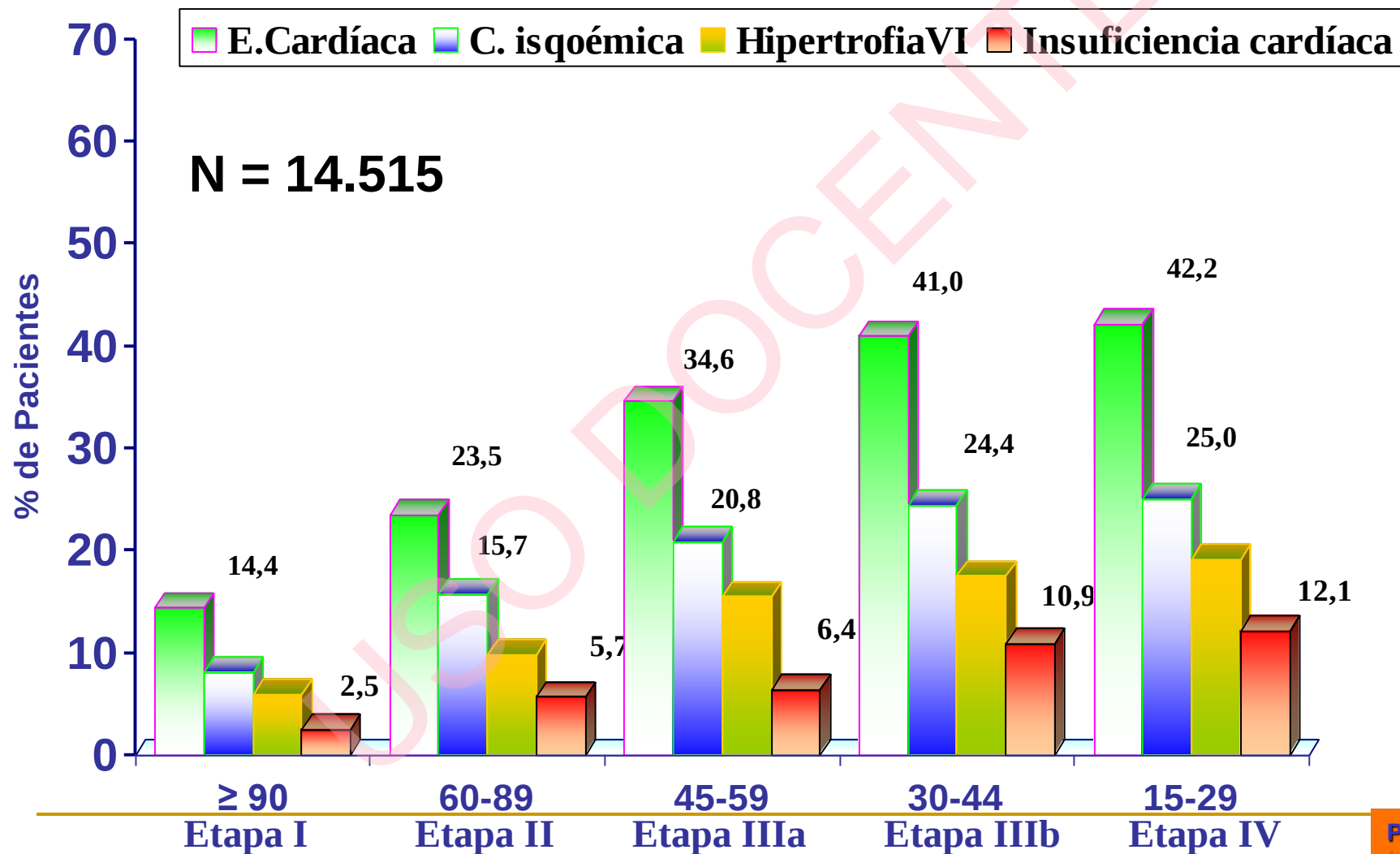
Riesgo de eventos Cardiovasculares según Filtrado Glomerular



Hazard ratio for CV events with declining eGFR in VALIANT.

Anavekar et al, *N Engl J Med*, 2004.

Frecuencia de Comorbilidad Cardíaca por Etapa de la Enfermedad Renal Crónica en el ingreso al Programa



Ateromatosis coronaria

```
graph TD; A[Ateromatosis coronaria] --> B[TRADICIONALES]; A --> C[NO TRADICIONALES]; B --> D[ERC progresiva]; C --> D;
```

■ TRADICIONALES

Hipertensión arterial
Dislipidemia
Edad
Tabaquismo
Sedentarismo

Diabetes

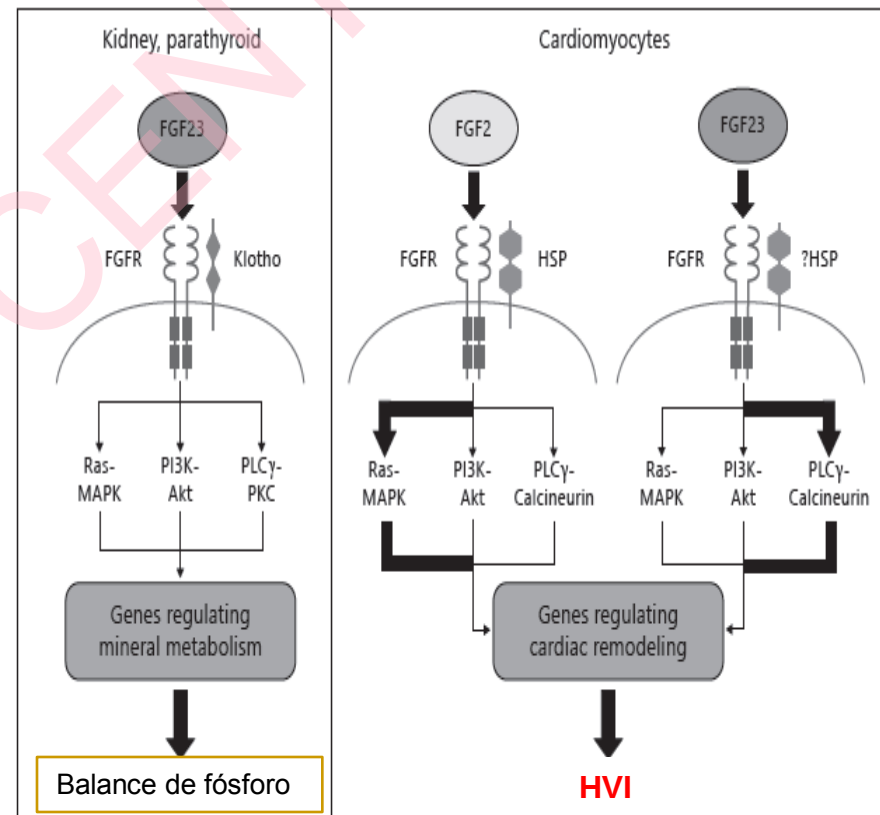
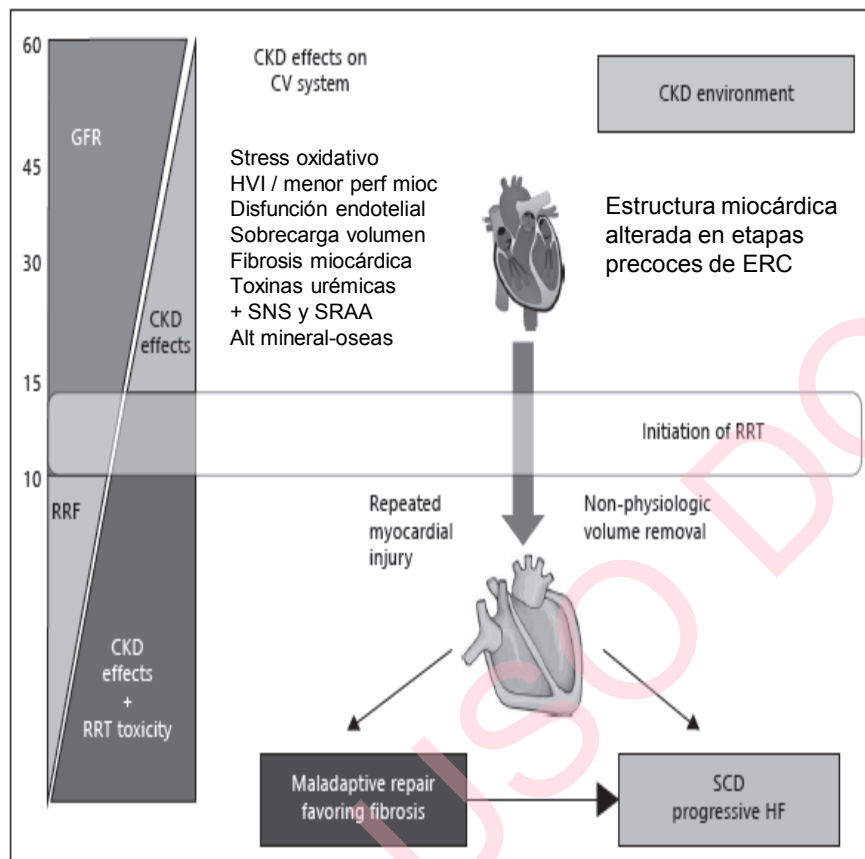
■ NO TRADICIONALES

Albuminuria
Anemia
Inflamación
Estrés oxidativo
AGEs
Compliance vascular
Alt metabolismo mineral
Hiperhomocisteina
Hiperfibrinemia

ERC progresiva

Cardiorenal Syndrome Type 4: Insights on Clinical Presentation and Pathophysiology

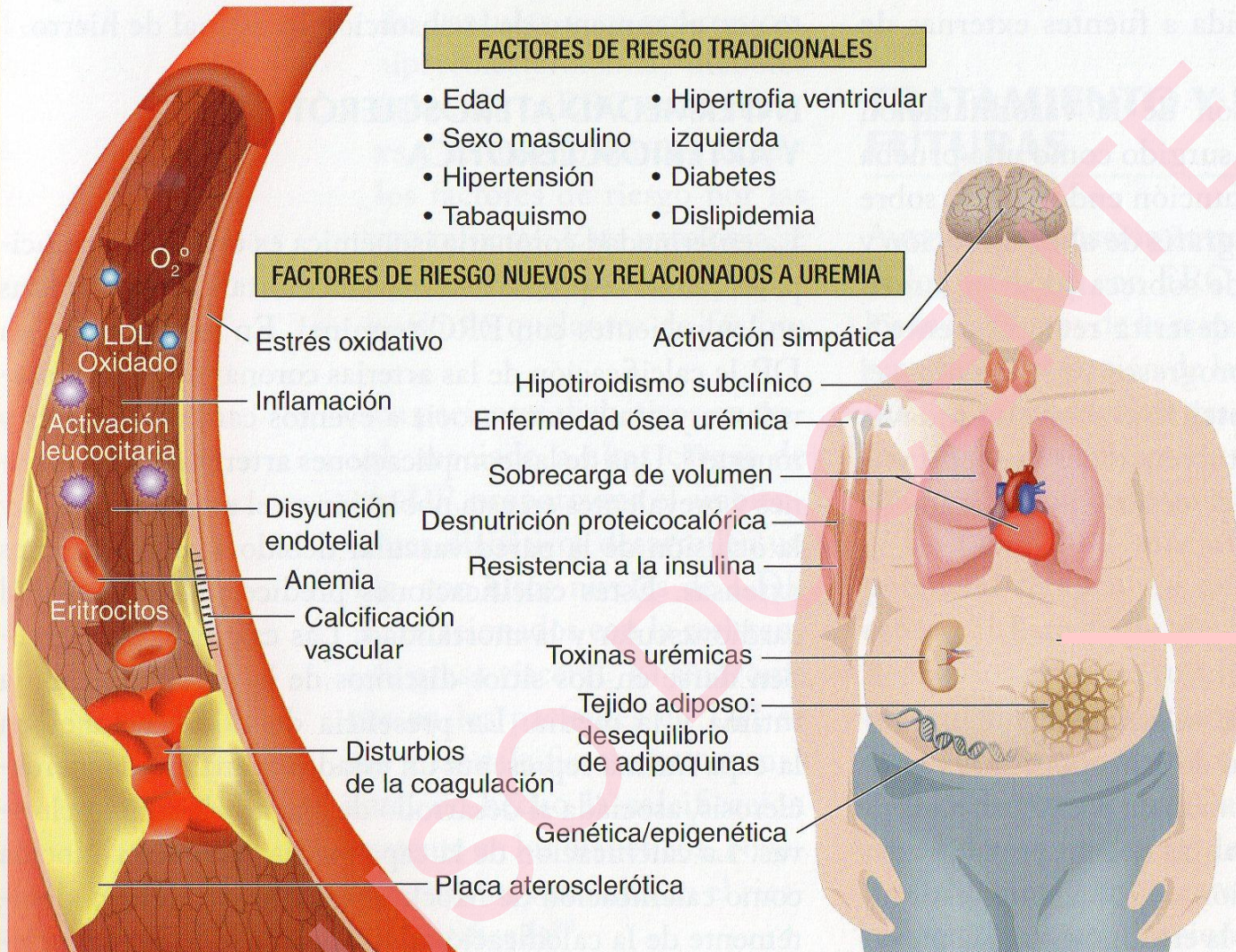
McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds)



FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

- Edad
- Sexo masculino
- Hipertensión
- Tabaquismo
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Diabetes
- Dislipidemia

FACTORES DE RIESGO NUEVOS Y RELACIONADOS A UREMIA



INFLAMACIÓN EN LA ERC

Figura 20-1 Factores relacionados con la activación de la respuesta inflamatoria y sus consecuencias sistémicas.

Tabla 20-1 Marcadores inflamatorios estudiados en la ERC y su grado de evidencia como predictor de mortalidad

Pentraxinas cortas:	Proteína C-reactiva	+++
	Amiloide sérico P (SAP)	+
Pentraxinas largas:	Pentraxina-3 (PTX3)	+
	Pentraxinas neuronales	?
Citocinas inflamatorias:	Interleucina 6 (IL-6)	+++
	Interleucina-1 β (IL-1 β)	+
	Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	+/-
	Interleucina-8 (IL-8)	+
	Interleucina-18 (IL-18)	?
	Interleucina-12 (IL-12)	?
	Interferón gamma (IFN- γ)	+
Citocinas antiinflamatorias:	Interleucina-10 (IL-10)	?
	Antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra)	+
	Interleucina-4 (IL-4)	?
	Factor de transformación del crecimiento β	?
Adipocinas y compuestos correlatos:	Adiponectina	++
	Visfatina	+
	Resistina	+
	Leptina	+
	CD163	+
Moléculas de adhesión:	ICAM-1	++
	VCAM-1	++
Marcadores endoteliales:	E-selectina	+
Marcadores de coagulación:	Fibrinógeno	+
	Activador del plasminógeno tisular (t-PA)	+

Tabla 20-1 Marcadores inflamatorios estudiados en la ERC y su grado de evidencia como predictor de mortalidad (cont.)

Moléculas inflamatorias

Reacción negativa de fase aguda:	Albúmina (negativa)	+++
	Transferrina	++
	Hierro	++
	Fetúina	+
Lipoproteínas inflamatorias:	HDL índice inflamatorio (HII)	+
	LDL oxidado (oxLDL)	+
Enzimas inflamatorias:	Mieloperoxidasa (MPO)	+
	Matriz metaloproteinasa-9 (MMP-9)	+
Factores inflamatorios de transcripción:	Proteína-1 activadora (AP-1)	+
	Factor nuclear- κ B (NF- κ B)	+
Otros marcadores inflamatorios:	Ferritina sérica	+++
	Amiloide sérico A (SAA)	+
	Neopterina (activador monocito/macrófago)	+
	Recuento plaquetario	+
	Recuento de células blancas	++
	Recuento de neutrófilos	+
	Sedimentación eritrocitaria	+

+/-, datos mezclados; +, alguna evidencia; ++, evidencia moderada; +++, evidencia consistente; ?, sin datos disponibles. (Adaptado de Kamyar Kalantar-Zadeh, «Inflammatory Marker Mania in Chronic Kidney Disease: Pentraxins at the Crossroad of Universal Soldiers of Inflammation» *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 872-875, 2007.)

Protein-Bound Uremic Toxins Stimulate Crosstalk between Leukocytes and Vessel Wall

Anneleen Pletinck,^{*} Griet Glorieux,^{*} Eva Schepers,^{*} Gerald Cohen,[†] Bertrand Gondouin,[‡] Maria Van Landschoot,^{*} Sunny Eloot,^{*} Angelique Rops,[§] Johan Van de Voorde,^{||} An De Vriese,^{||} Johan van der Vlag,[§] Philippe Brunet,[‡] Wim Van Biesen,^{*} and Raymond Vanholder^{*}

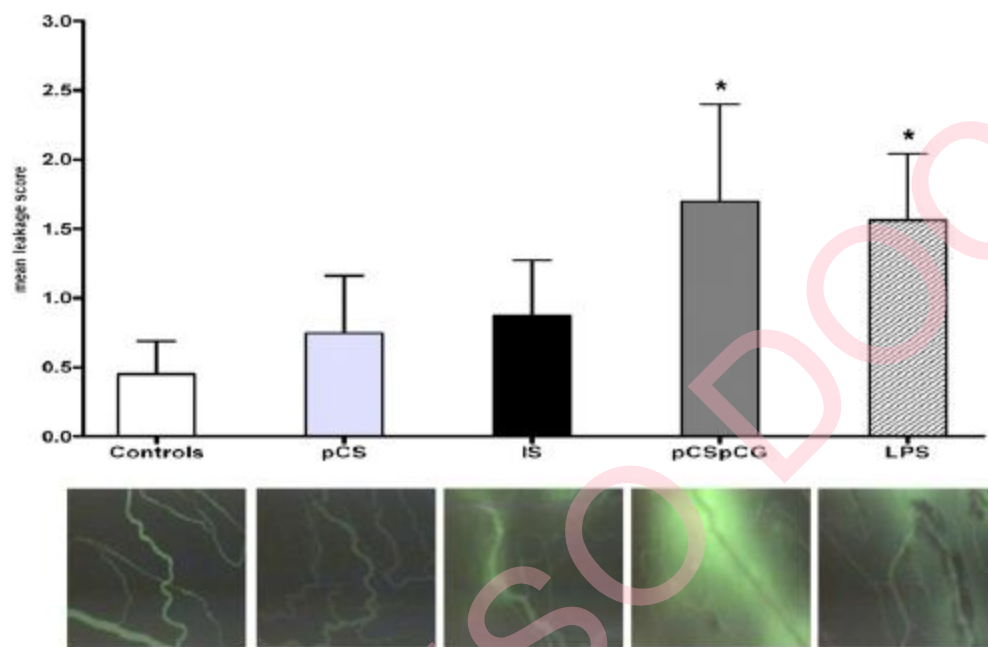


Figure 3. Capillary leakage. Mean leakage of the fluorescent isothiocyanate labeled albumin is significantly higher in the LPS and in the pCSpCG group, compared to controls. Representative pictures are shown (magnification $\times 100$). * $P<0.05$ versus controls.

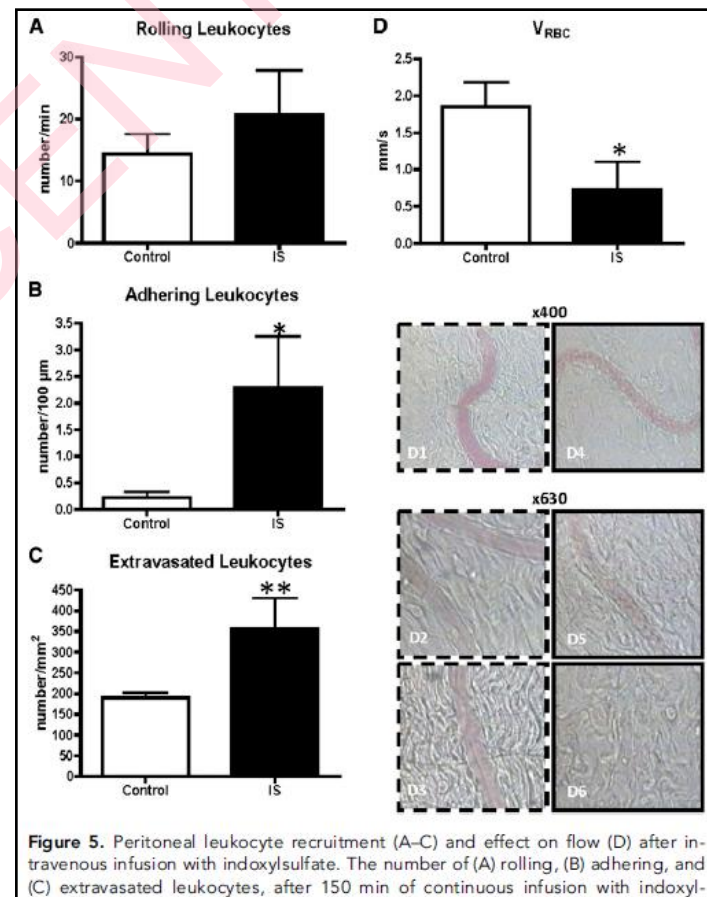


Figure 5. Peritoneal leukocyte recruitment (A–C) and effect on flow (D) after intravenous infusion with indoxylsulfate. The number of (A) rolling, (B) adhering, and (C) extravasated leukocytes, after 150 min of continuous infusion with indoxyl-

Mechanisms of vascular calcification in CKD—evidence for premature ageing?

Catherine M. Shanahan

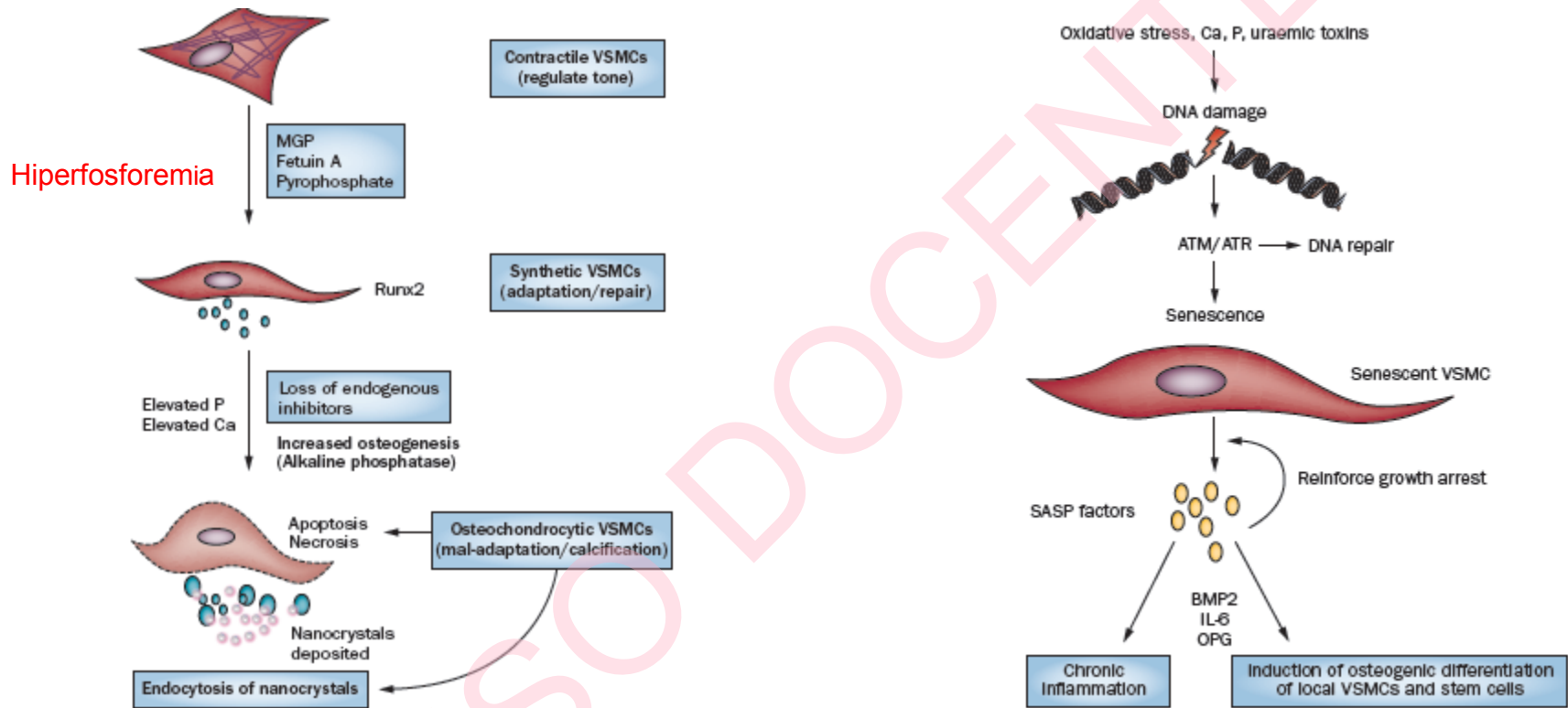
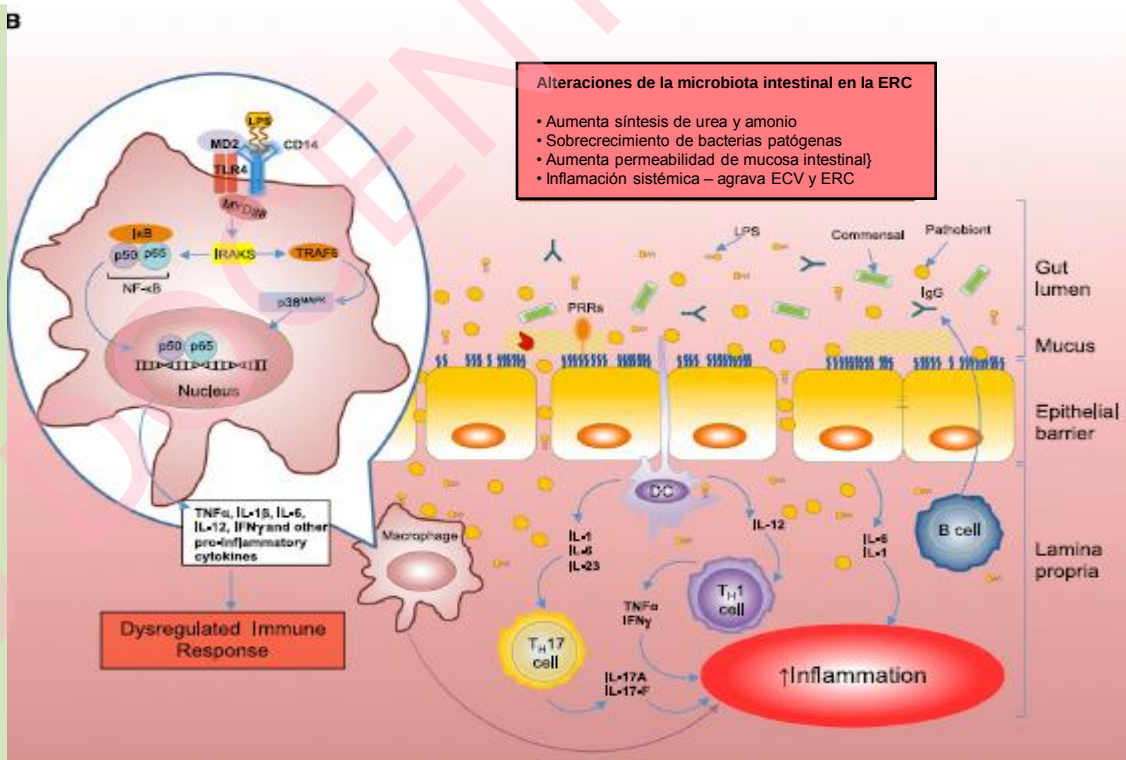
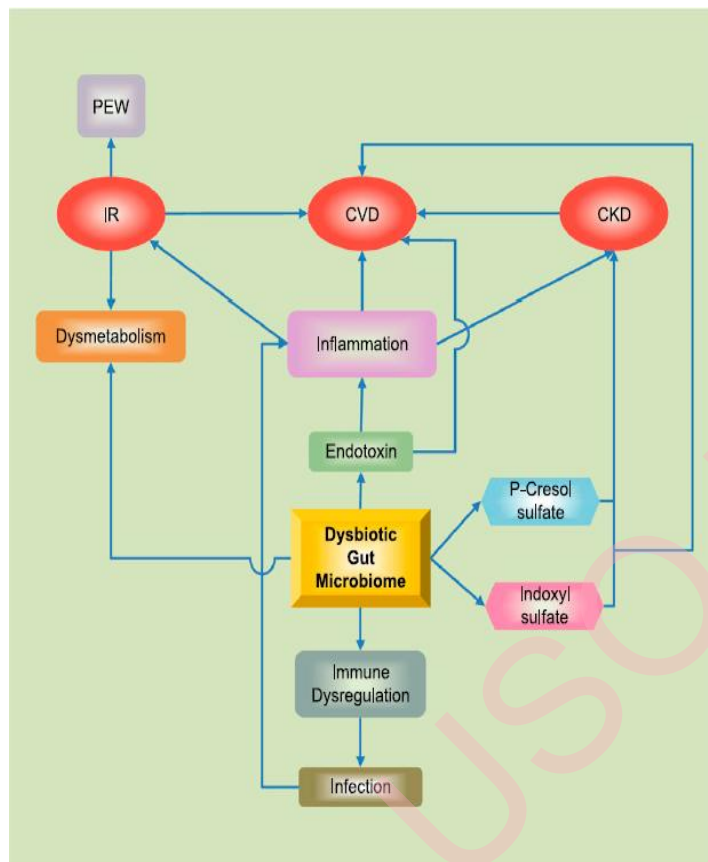


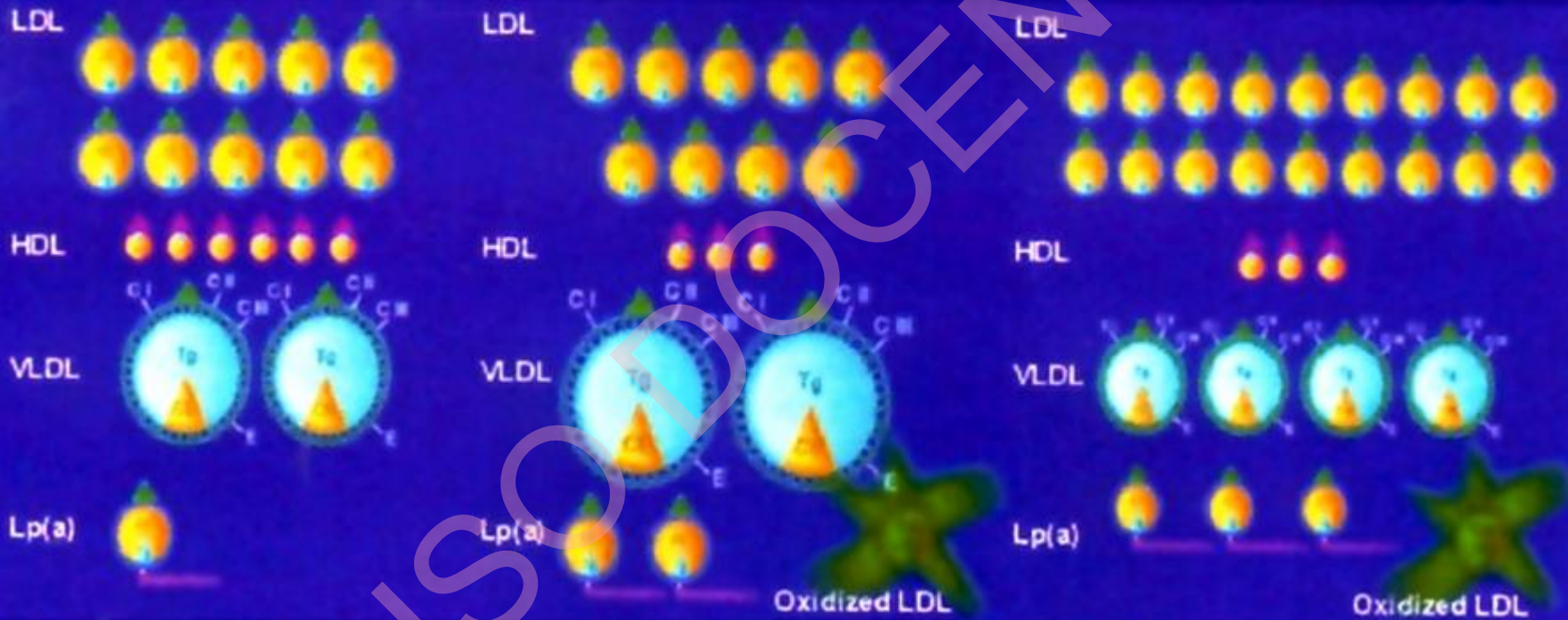
Figure 1 | Mechanisms leading to VSMC phenotypic change and calcification in response to dysregulated mineral metabolism in chronic kidney disease. Abbreviations: MGP, matrix Gla protein; VSMC, vascular smooth muscle cell.

The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions

Ali Ramezani and Dominic S. Raj



Normal → Hemodialysis → Peritoneal Dialysis



LDL cholesterol in CKD—to treat or not to treat?

Ziad A. Massy¹ and Dick de Zeeuw²

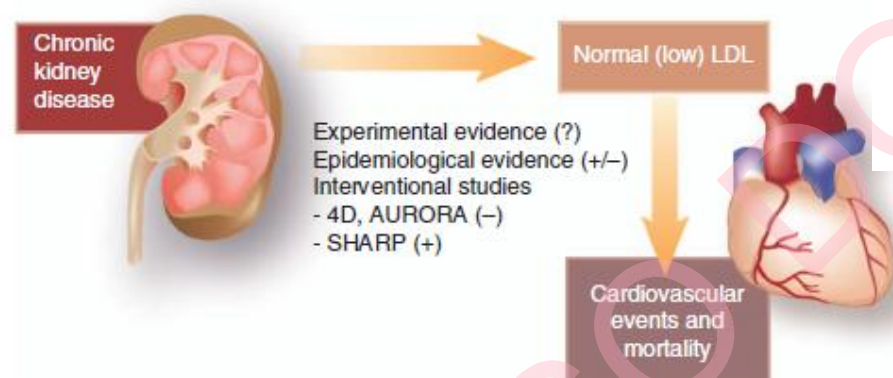


Figure 1 | Classical methodological approach. Schematic representation of the classical methodological approach to establish a causality link between biomarker low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and cardiovascular and mortality risk in chronic kidney disease (CKD) patients; ' + ' positive effect; ' - ' negative effect; ' ? ' uncertain effect.

Table 1 | Common lipid abnormalities in patients with renal disease

	LDL and cholesterol	Triglycerides	HDL
Nephrotic syndrome	↑↑	↑	N
CKD without nephrotic syndrome	N↓	↑	↓
Hemodialysis	N↓	↑	↓
Peritoneal dialysis	↑	↑↑	↓

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Mechanisms of vascular calcification in CKD—evidence for premature ageing?

Catherine M. Shanahan

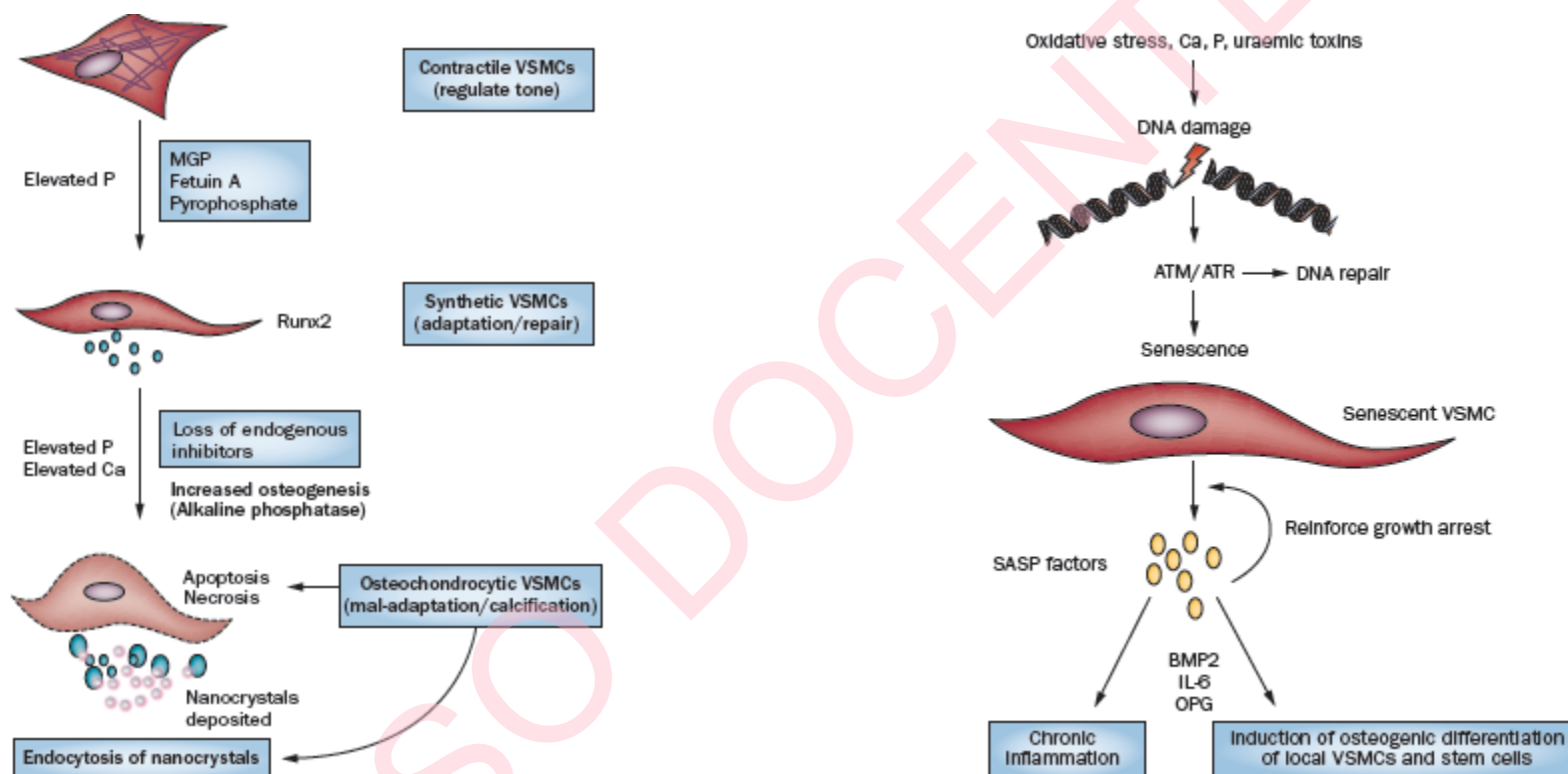
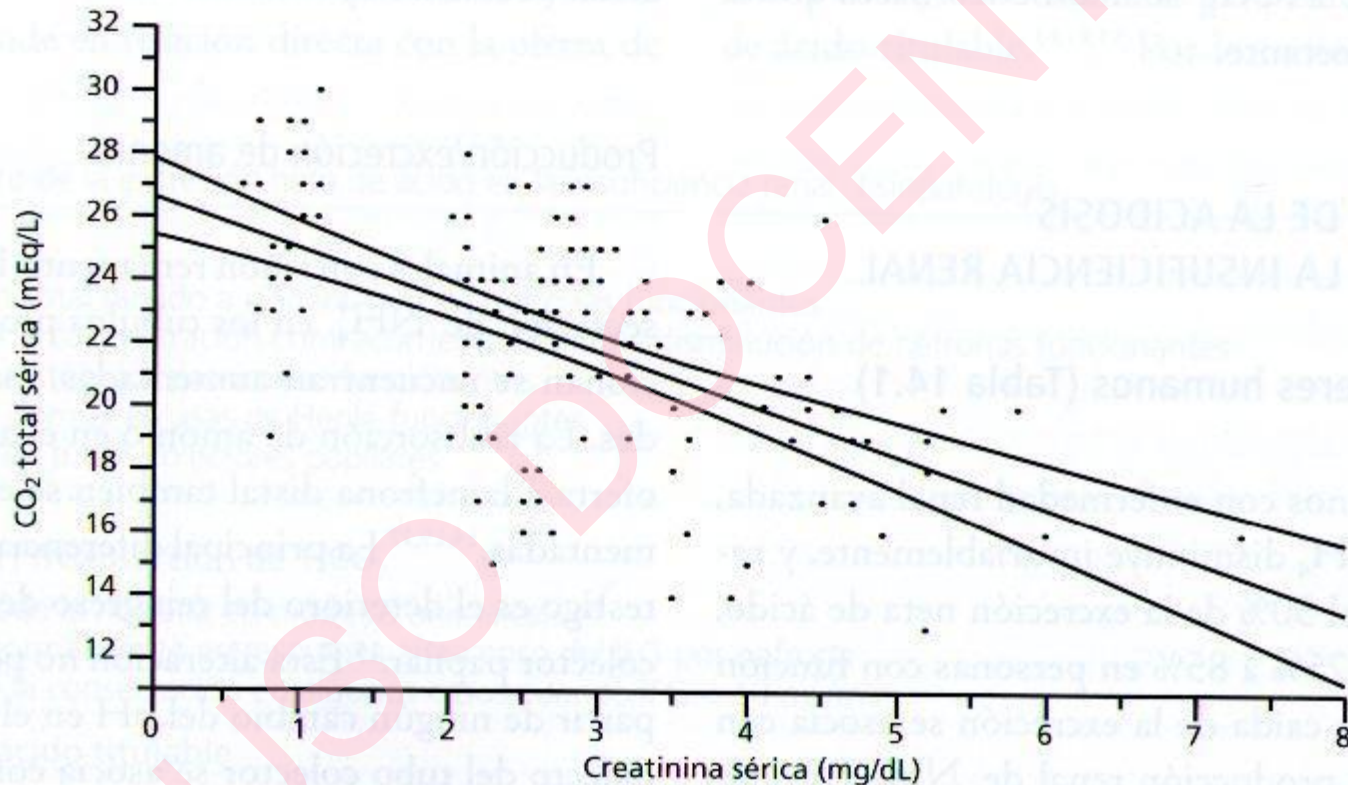


Figure 1 | Mechanisms leading to VSMC phenotypic change and calcification in response to dysregulated mineral metabolism in chronic kidney disease. Abbreviations: MGP, matrix Gla protein; VSMC, vascular smooth muscle cell.

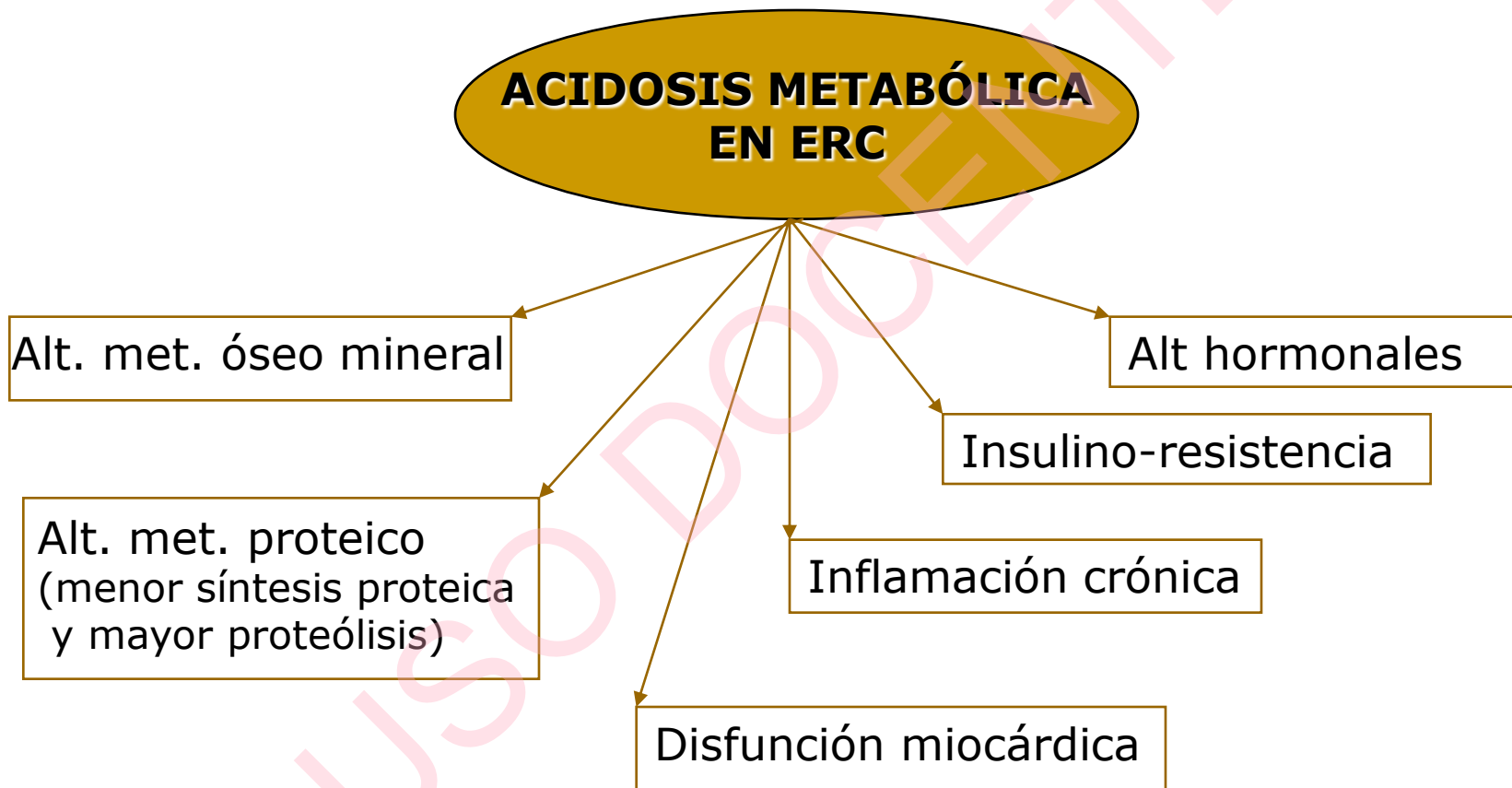
Principales consecuencias sistémicas de la ERC

- **Cardiovasculares:**
 - ❑ Hipertensión arterial / Ateroesclerosis
 - ❑ Miocardiopatía isquémica
- **Acidosis metabólica**
- **Hematológicas:**
 - ❑ Anemia
 - ❑ Alteración de la inmunidad
 - ❑ Alteración de la coagulación
- **Metabolismo óseo mineral:**
 - ❑ Hiperparatiroidismo secundario
 - ❑ Enfermedad ósea adinámica
- **Malnutrición**

Relación entre Creatininemia y CO₂ total sérica



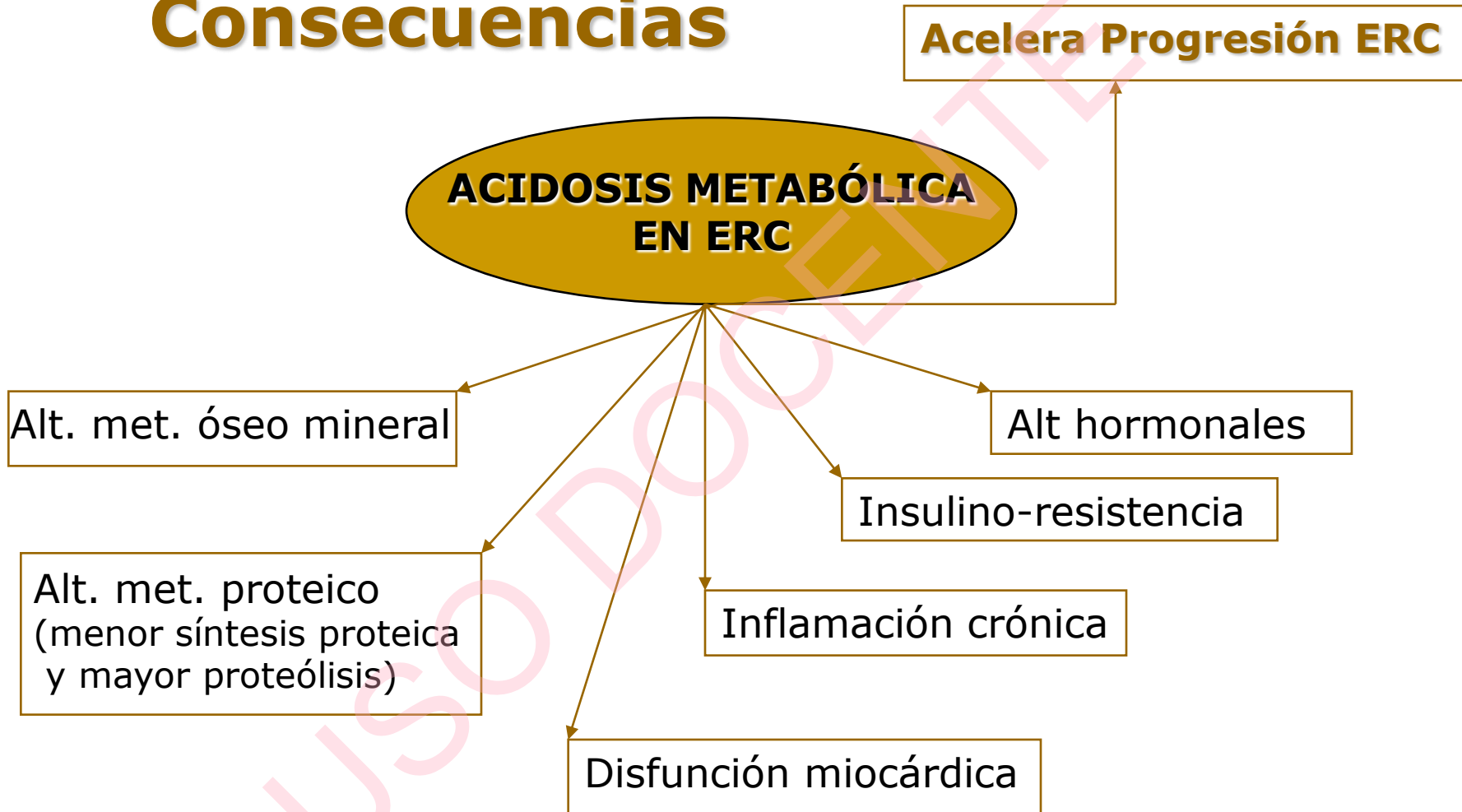
Consecuencias



Warnock DG. Kidney Int 1988; 34: 278-287.
Hakim RM & Lazarus JM. Am J Kidney Dis 1988; 11: 238-247.
Bushinsky DA. Kidney Int 1995; 47: 1816-1832.
Bailey J, Wang X & England B et al. J Clin Invest 1996;97:1447-1453

Alpern RJ. The Kidney 2003; vol 1 ed WB Saunders pp: 455-519
Chiu YW, Kopple JD, Mehrotra R. Semin Nephrol. 2009 Jan;29(1):67-74.
Souto G, et al. Metab Syndr Relat Disord. 2011 Aug; 9(4):247-53.
Adeva MM, Souto G. Clin Nutr. 2011 Aug;30(4):416-21.
Kraut J and Madias N. Pediatr Nephrol 2011 26: 19-28.

Consecuencias



- La corrección de la Acidosis con bicarbonato de sodio revierte sus efectos, en modelos experimentales y humanos, aún en estadios precoces de ERC.

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

Ione de Brito-Ashurst, Mira Varagunam, Martin J. Raftery, and Muhammad M. Yaqoob

J Am Soc Nephrol 20: 2075–2084, 2009.

- 134 adultos
- C Creat 15 – 30 ml/min/1.73m²
- Bic p 16 – 20 mmol/L
- En 2 grupos por 2 años:
 - Control
 - Aporte de Bic Na 1.8 g/d

RESULTADOS

- Aporte de Bicarbonato
 - Enlentece progresión de ERC
 - Mejora estado nutricional

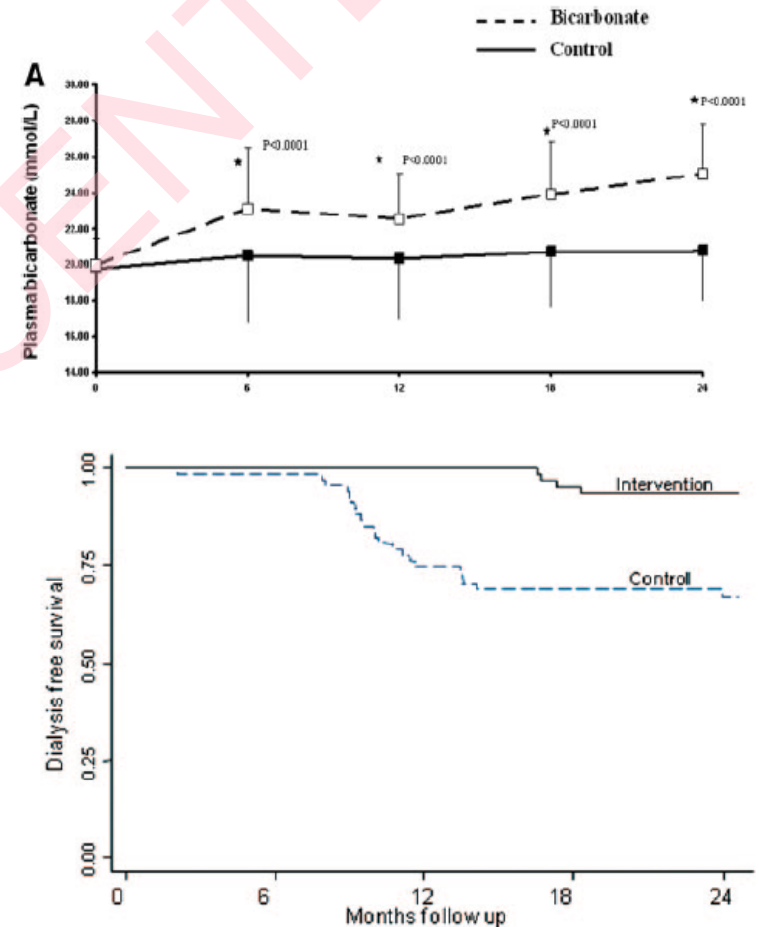


Figure 3. Kaplan-Meier analysis to assess the probability of reaching ESRD for the two groups.

Acidosis y Endotelina

- ERC estadio 2: La acidosis aumenta los niveles plasmáticos y urinarios de:
 - Endotelina
 - Aldosterona
- El ***tratamiento alcalinizante*** reduce la secreción de ambos y disminuye la progresión de la ERC.

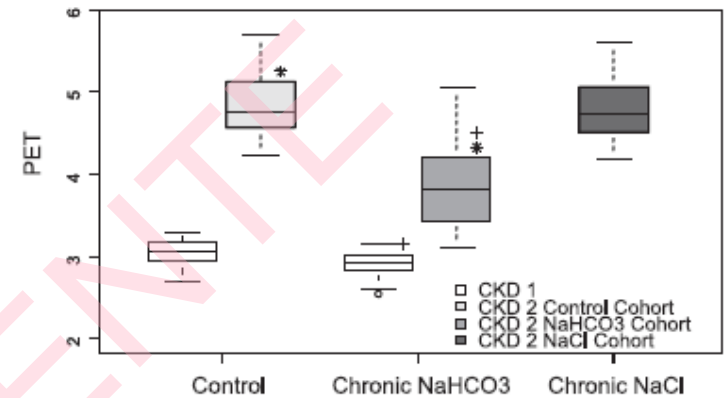


Fig. 3. Box plots showing plasma endothelin-1 (PET) in pg/ml in CKD 2 and CKD 1 subjects. Determinations were done at baseline, after 30 days of daily NaHCO₃, and after 30 days of daily NaCl (the latter done in the CKD 2 only).

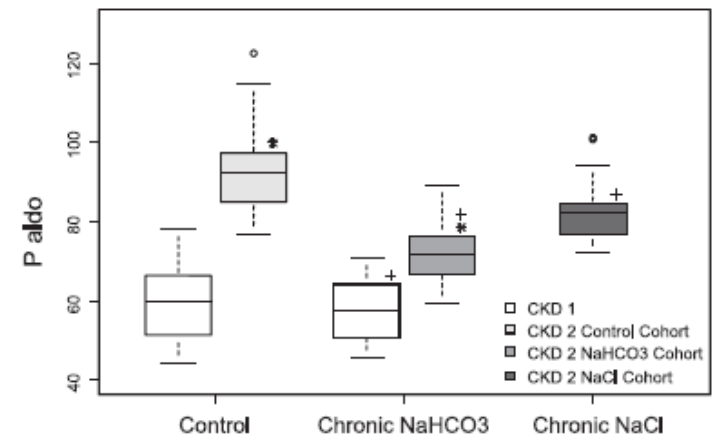
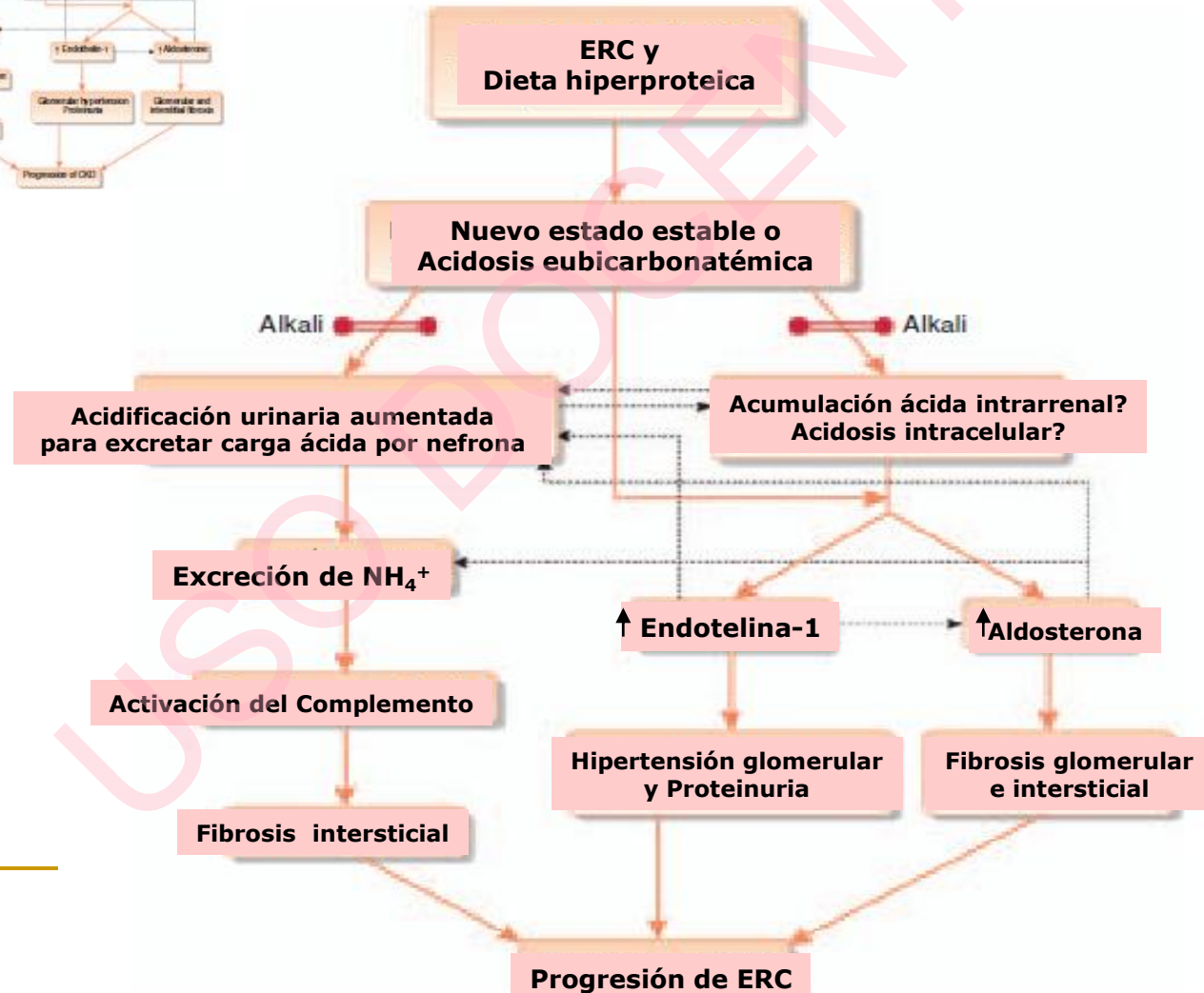


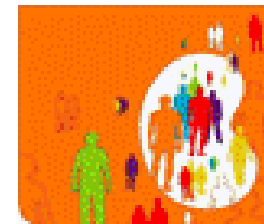
Fig. 5. Box plots showing plasma aldosterone (P_{aldo}; in pg/ml) in CKD 2 and CKD 1 subjects. Determinations were done at baseline, after 30 days of daily NaHCO₃, and after 30 days of daily NaCl (the latter done in only CKD 2) as described. * $P < 0.05$ vs. respective CKD 1. + $P < 0.05$ vs. respective baseline within groups.

Potential benefits of alkali therapy to prevent GFR loss: time for a palatable 'solution' for the management of CKD

Vaibhav Sahni¹, Robert M. Rosa¹ and Daniel Batlle¹

Kidney International (2010) **78**, 1065–1067.





Impacto de la acidosis en la evolución de la cohorte de pacientes del Programa de Salud Renal del Uruguay

Dres. Liliana Gadola*, Pablo Ríos†, Orlando Canzani†, Nancy Perg†, Alejandra Canons, Marcela Daglio†, Nancy De Souza†, Verónica Lamadrid†, Laura Solá†, Óscar Noboa**, Francisco González-Martínez††, Emma Schwedt††, Nelson Mazzuchi††

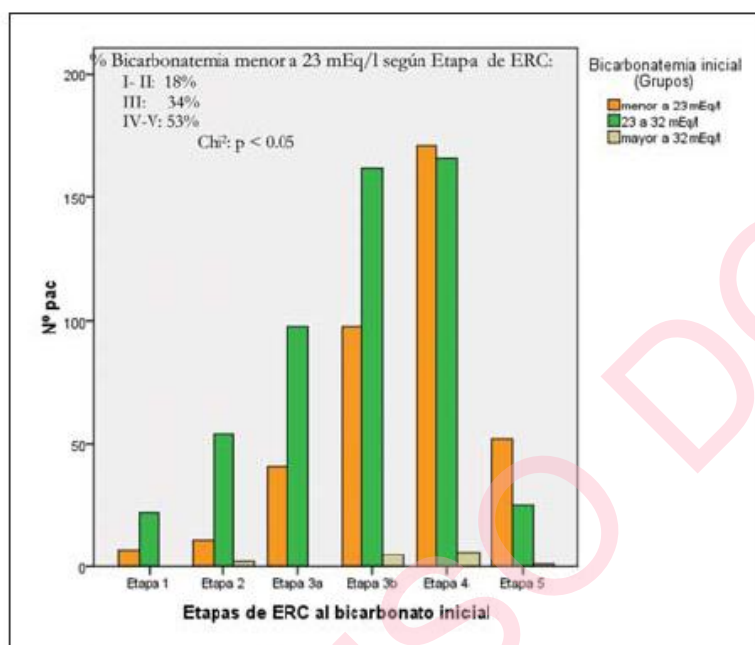


Figura 1. Niveles de bicarbonatemia según etapas de enfermedad renal crónica. Grupos de bicarbonatemia venosa: 1: < 23 mEq/l, 2: $\geq$ 23 mEq/l y < 32 Eq/l, 3: $\geq$ 32 mEq/l.

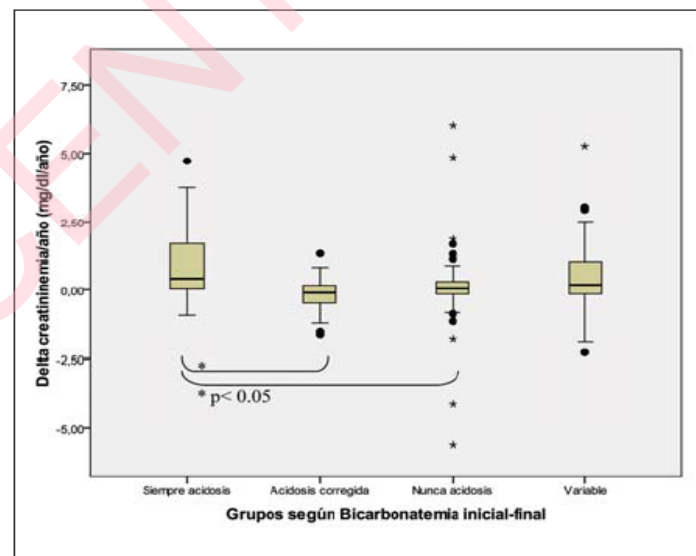


Figura 2. Variación anual de creatinemia según evolución de bicarbonatemia venosa inicial y final. El grupo que se mantuvo con acidosis (bicarbonatemia menor a 23 mEq/l) presentó un aumento de creatinemia anual significativamente mayor que los grupos con bicarbonatemia igual o superior a 23 mEq/l en toda la evolución o al final de la misma (nunca acidosis y acidosis corregida, respectivamente) ANOVA / posttest Bonferroni

Sobrevida ajustada a edad, sexo y comorbilidades

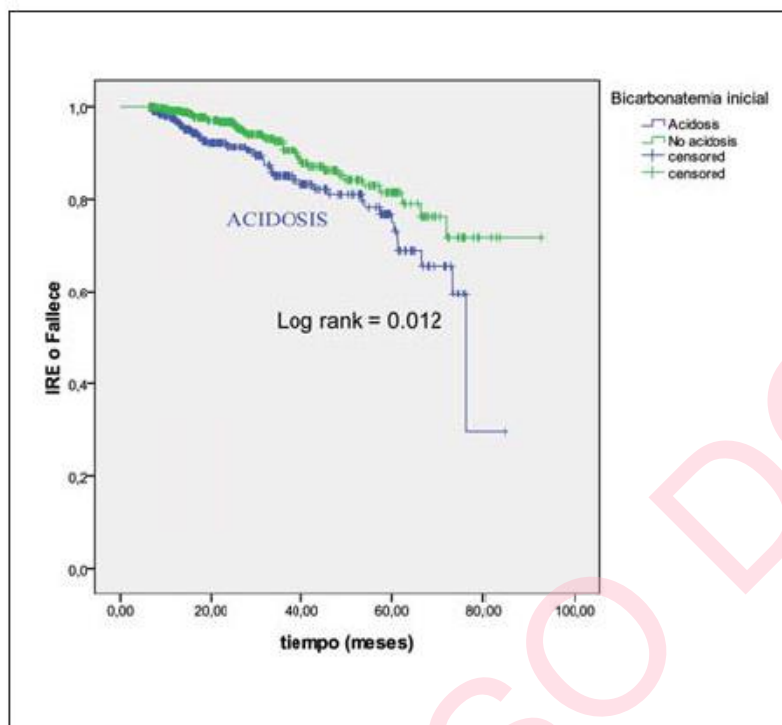


Figura 3. Curva de progresión a la insuficiencia renal extrema o muerte de acuerdo a presencia de acidosis metabólica (bicarbonatemia menor a 23 mEq/l). Log Rank test 0,01.

- La supervivencia de la función renal fue significativamente menor en el grupo con bicarbonatemia menor a 23 mEq/l, independiente de otros factores.
- El nivel de bicarbonatemia prom así como la proteinuria, la creatininemia y la insuficiencia cardíaca al ingreso impactaron significativamente en la supervivencia (ingreso a diálisis o trasplante y fallecimiento) (Análisis multivariado de Cox, $p < 0.05$)

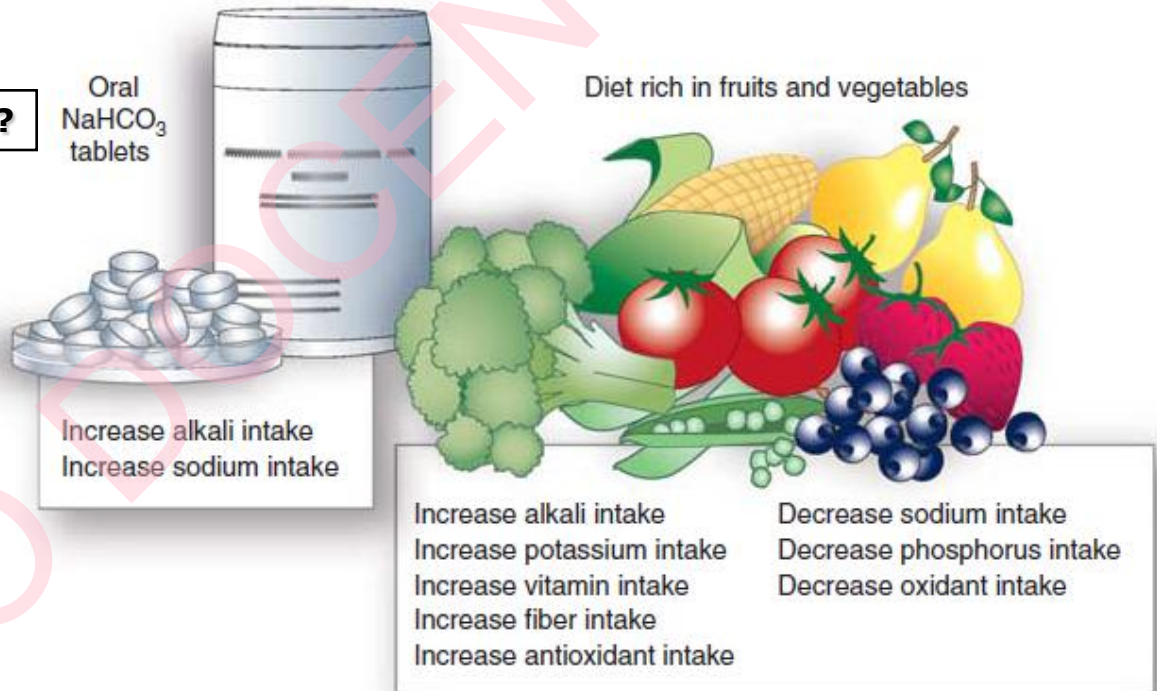
The key to halting progression of CKD might be in the produce market, not in the pharmacy

Jaime Uribarri¹ and Man S. Oh²

Citrato Ca ?

Oral
 NaHCO_3
tablets

Diet rich in fruits and vegetables



La corrección de la acidosis en la ERC se puede lograr con dieta rica en frutas y verduras y/o con agentes alcalinizantes.

Figure 1 | Alkali supplementation in CKD: NaHCO_3 or a diet rich in fruits and vegetables?

- Corrección de la Acidosis (2B):
 - Se sugiere determinar bicarbonato sérico (en sangre venosa en Gasómetro) con frecuencia variable según Estadio de ERC:
 - Est 1: c/6-12 meses
 - Est 2: c/6-12 meses
 - Est 3: c/3-6 meses
 - Est 4: c/1-3 meses
 - Est 5: c/ 1 mes
 - Se considera razonable realizar consejo nutricional y aportar bicarbonato de sodio vía oral para mantener los niveles de bicarbonato sérico entre 23 – 32 mEq/l (D).

Principales consecuencias sistémicas de la ERC

■ Cardiovasculares:

- ❑ Hipertensión arterial
- ❑ Miocardiopatía isquémica

■ Acidosis metabólica

■ Hematológicas:

- ❑ Anemia
- ❑ Alteración de la inmunidad
- ❑ Alteración de la coagulación

■ Metabolismo óseo mineral:

- ❑ Hiperparatiroidismo secundario
- ❑ Enfermedad ósea adinámica

■ Malnutrición

ANEMIA EN LA ERC: Multifactorial

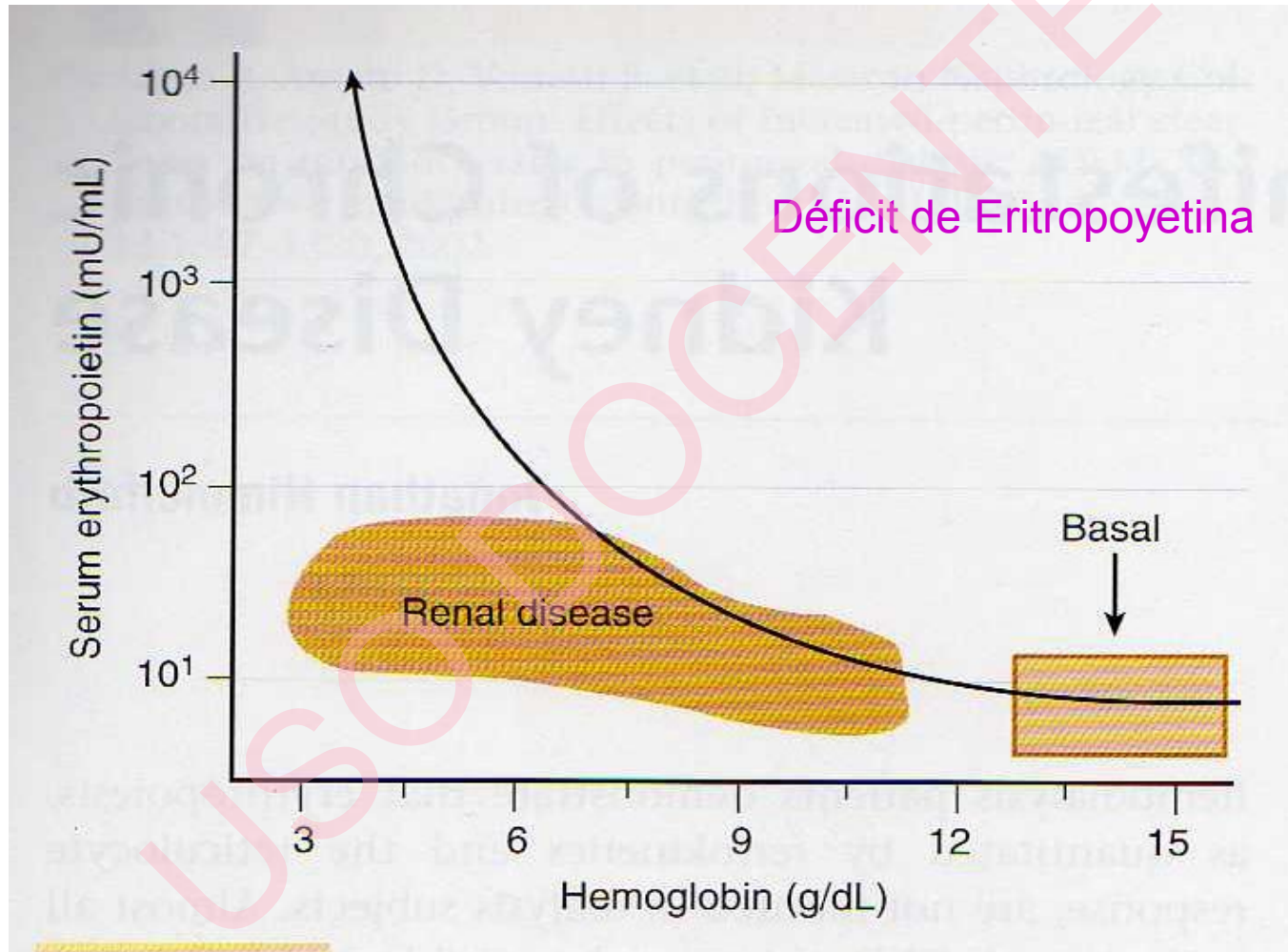


Fig. 6. Algoritmo sobre diagnóstico y evaluación inicial de la anemia de la ERC

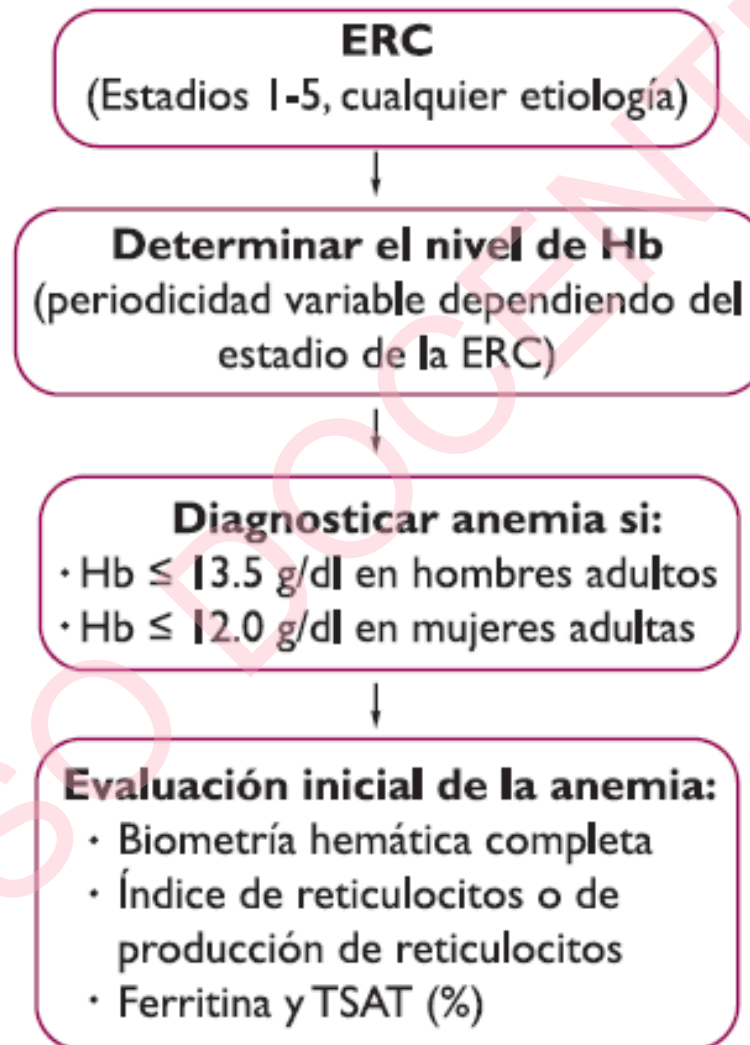


Fig. 7. Algoritmo para el tratamiento de la anemia de la ERC

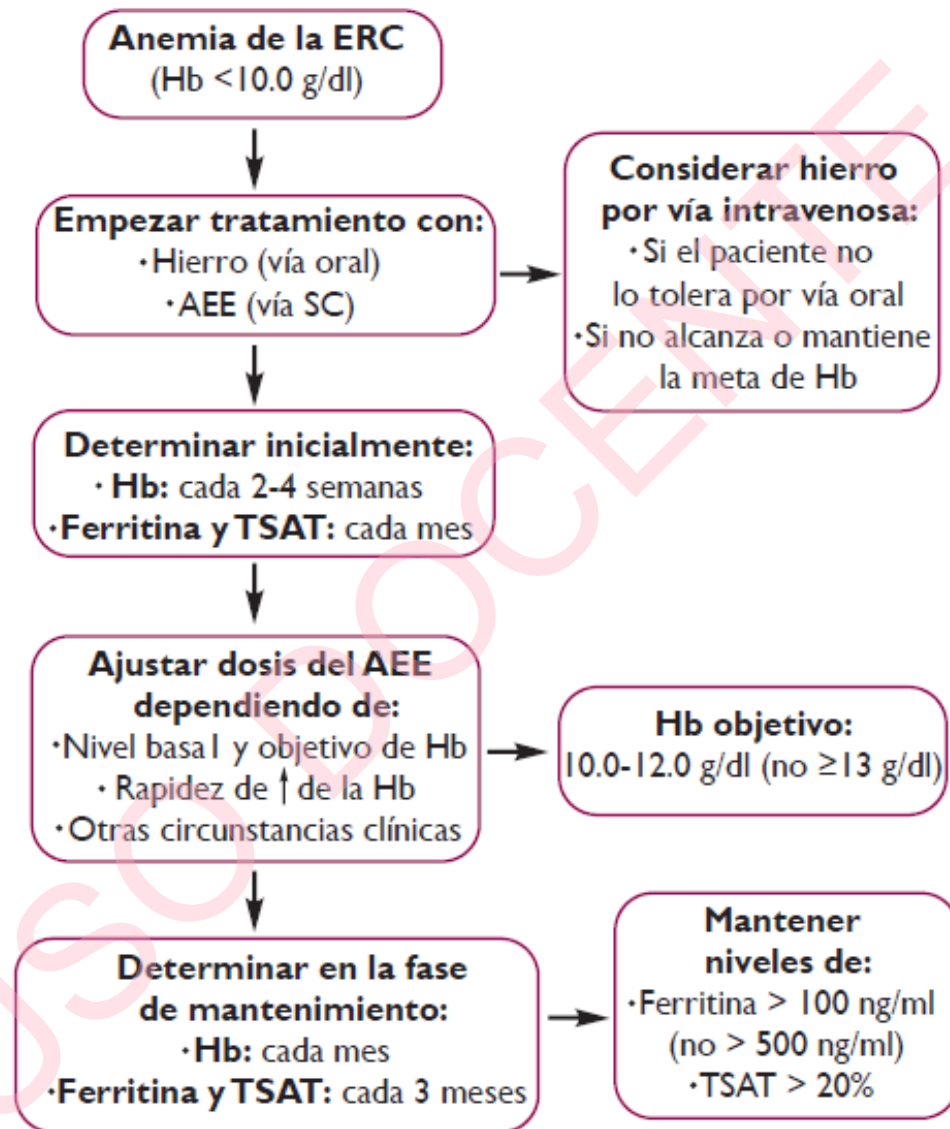


Tabla 32. Interpretación de los estudios de hierro, niveles de Hb y dosis de AEE

Ferritina disminuyendo y Hb estable o bajando	Posible pérdida externa de hierro (p. ej., por sangrado de tubo digestivo).
Ferritina disminuyendo y Hb subiendo	Consumo de hierro por la eritropoyesis aumentada en respuesta al AEE.
Ferritina alta y TSAT baja	Sugiere bloqueo del sistema reticuloendotelial secundario a inflamación. Puede acompañarse de Hb ↓ y de aumento de los requerimientos de AEE.
Hb por arriba del nivel objetivo con dosis bajas de AEE	La ferritina puede subir debido al menor consumo de hierro por las dosis bajas de AEE. No está claro si se debe administrar hierro adicional en esta situación.

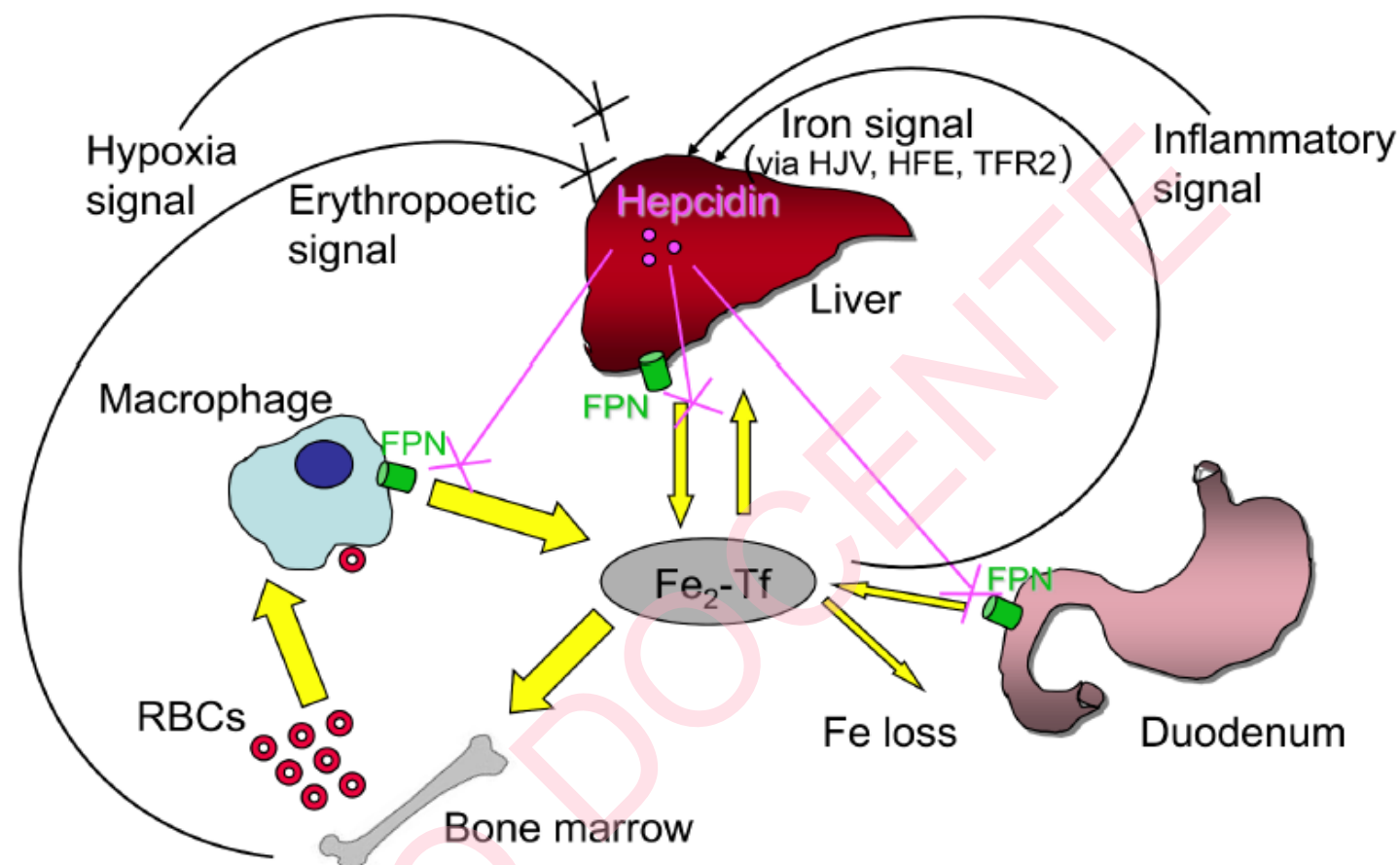


Figure 1.

Hepcidin is a central regulator of systemic iron homeostasis. Serum iron levels are determined by the balance of iron entry from intestinal absorption, macrophage iron recycling, and mobilization of hepatocyte stores, versus iron utilization, primarily by erythroid cells in the bone marrow. A peptide hormone secreted by the liver, hepcidin controls iron release into the plasma by downregulating cell-surface expression of the iron export protein ferroportin (FPN; encoded by the *SLC40A1* gene) on absorptive enterocytes, macrophages, and hepatocytes. Hepcidin production is inhibited by erythropoietic drive and hypoxia, to ensure iron availability for erythropoiesis. Hepcidin production is stimulated by iron (via the hemochromatosis proteins HFE, hemojuvelin [HJV], and transferrin receptor 2 [TFR2]) as a negative feed back loop to maintain steady state iron levels. Hepcidin production is also stimulated by inflammation, thereby sequestering iron from invading pathogens in the setting of infection, but also causing the hypoferrremia of anemia of chronic disease. Abbreviation: RBC, red blood cell.

Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD

Jodie L. Babitt, MD and Herbert Y. Lin, MD, PhD

Am J Kidney Dis. 2010 April ; 55(4): 726–741.

Babitt and Lin

Page 22

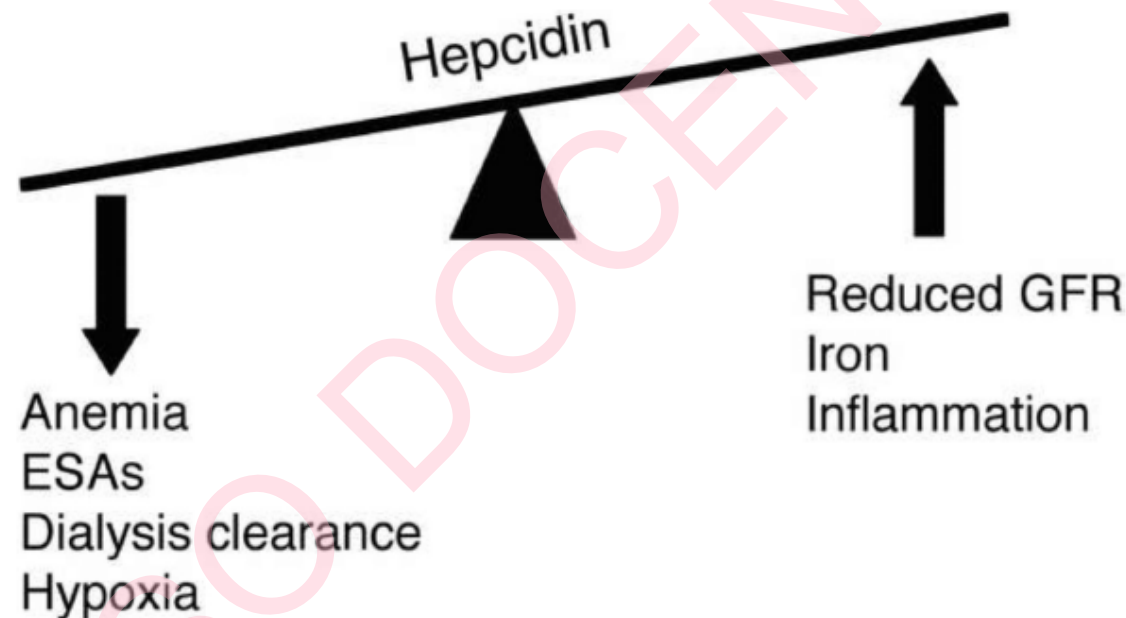


Figure 4. Hepcidin levels in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients
Hepcidin levels are elevated in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients, and reflect the balance of stimulatory factors: reduced renal clearance (GFR, glomerular filtration rate), inflammation, and iron administration; and inhibitory factors: anemia, erythropoiesis-stimulating agent (ESA) administration, clearance by dialysis, and hypoxia.

Acciones de la hepcidina

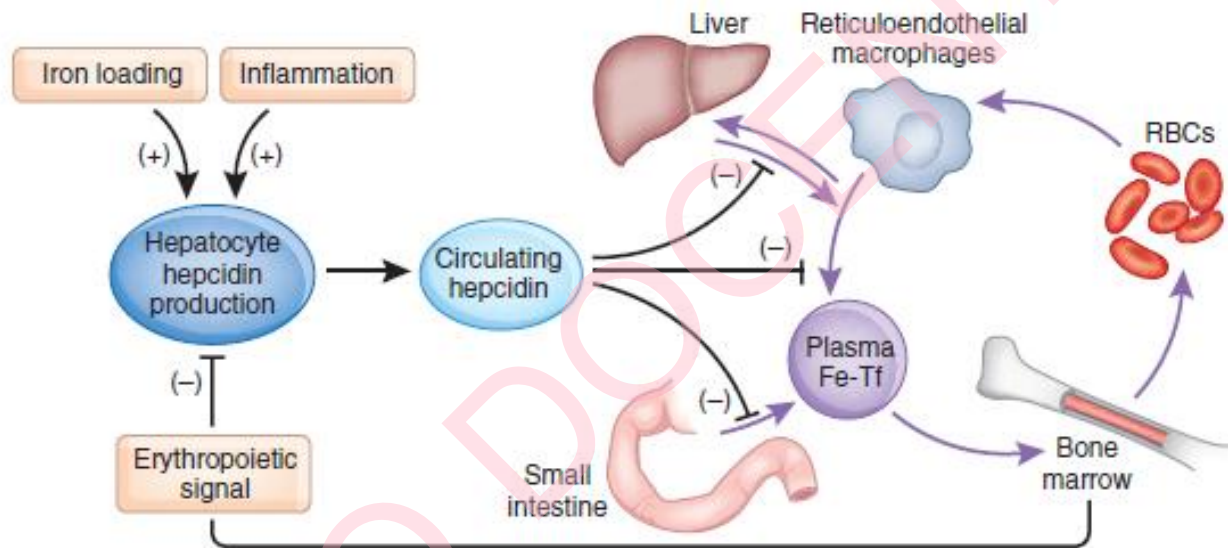


Figure 1. Hepcidin as the main regulator of systemic iron homeostasis. Hepcidin synthesis is induced by iron loading and inflammation and suppressed by erythropoiesis. In the case of

Déficit inmunológico en ERC

■ Coexisten:

- ❑ **Activación del sistema inmune** (por toxinas urémicas?)
 - Secreción de citoquinas
 - Aumento de reactantes de fase aguda
 - Inflamación
- ❑ **Inmunodepresión**
 - Respuesta alterada a las infecciones y pobre desarrollo de la inmunidad adaptativa
 - ❑ Alteración de neutrófilos: menor capacidad bactericida, apoptosis espontánea de neutrófilos
 - ❑ Menor síntesis de óxido nítrico por macrófagos
 - ❑ Menor capacidad de endocitosis de células dendríticas y monocitos.

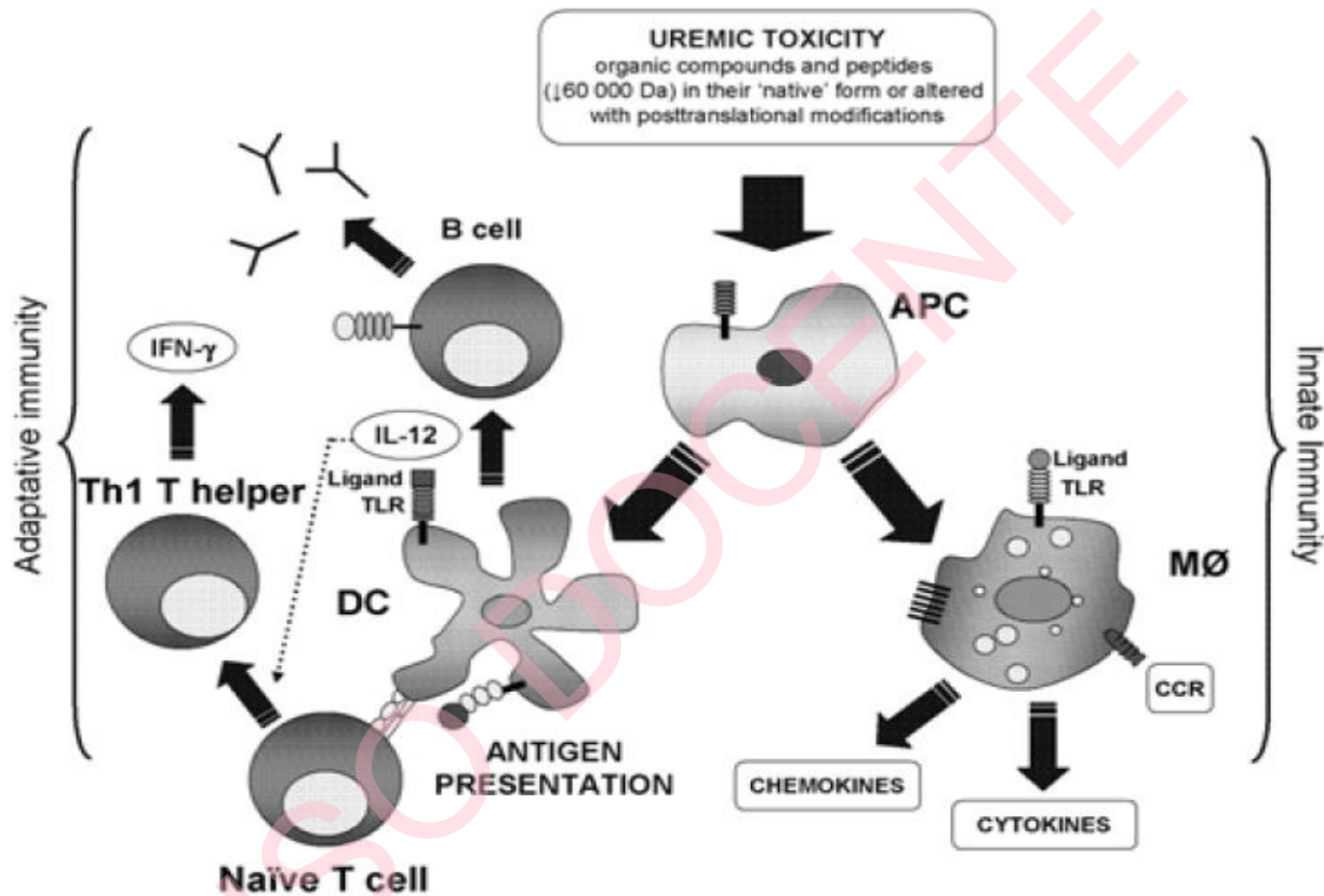


Figure 1 — Effect of uremic toxicity in adaptive and innate immune response.

Alteraciones de la coagulación

- Disfunción plaquetaria multifactorial
 - ❑ Disminuye producción de Tromboxano AII
 - ❑ Movilización anormal del Ca intracelular
 - ❑ Aumento del AMPc intracelular
 - ❑ Defecto en adhesión plaquetaria al endotelio
 - Por defecto en Glicoproteínas plaquetarias
 - Por interferencia de fragmentos de fibrinógeno en exceso
- Aumento de prostaciclina y ON endotelial
(inhibidores de agregación plaquetaria)

Principales consecuencias sistémicas de la ERC

■ Cardiovasculares:

- ❑ Hipertensión arterial
- ❑ Miocardiopatía isquémica

■ Hematológicas:

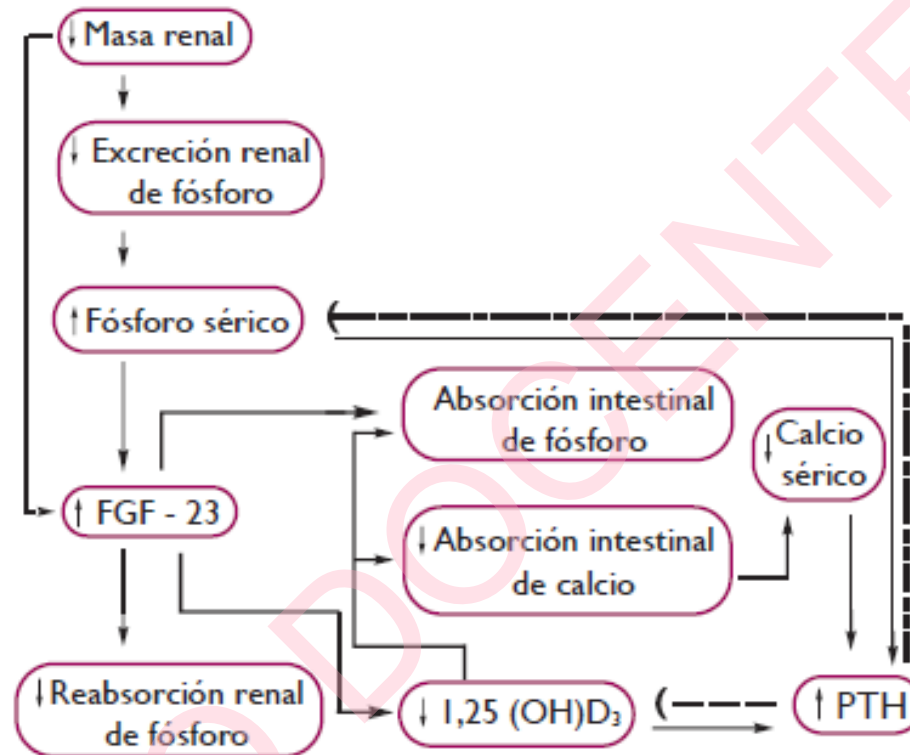
- ❑ Anemia
- ❑ Alteración de la inmunidad
- ❑ Alteración de la coagulación

■ **Metabolismo óseo mineral:**

- ❑ Hiperparatiroidismo secundario
- ❑ Enfermedad ósea adinámica

■ Malnutrición

Fig. 8. Mecanismos de las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo en la ERC



el FGF-23 actúa en las paratiroides suprimiendo la producción de PTH, la elevación de esta última a pesar de niveles altos de FGF-23 en pacientes con uremia sugiere resistencia de las paratiroides al efecto supresor de la PTH por parte del FGF-23. (235, 236)

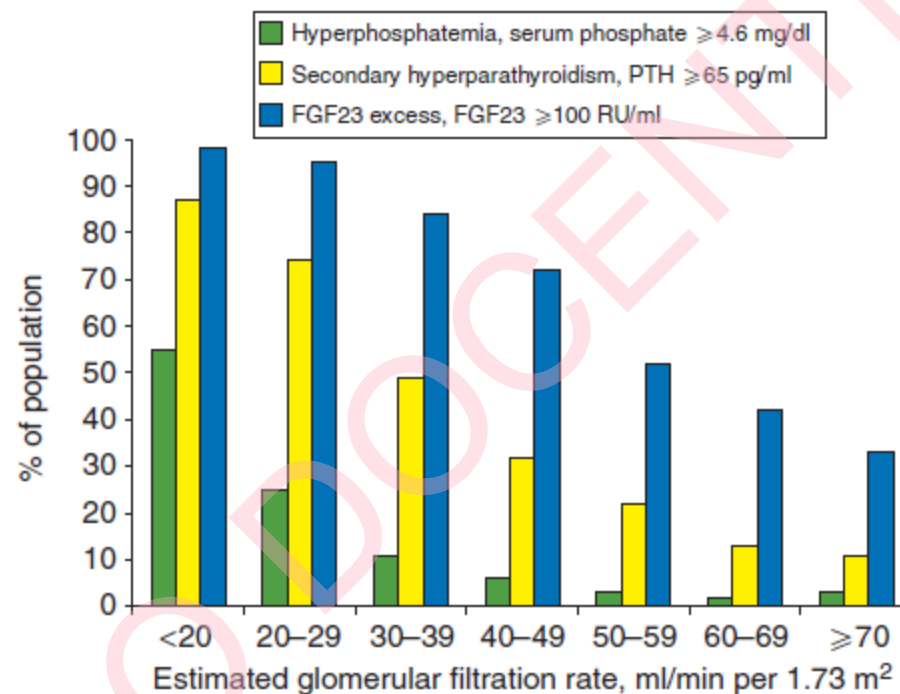


Figure 1 | Prevalence of hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, and elevated fibroblast growth factor 23 (FGF23) in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). Hyperphosphatemia was defined as serum

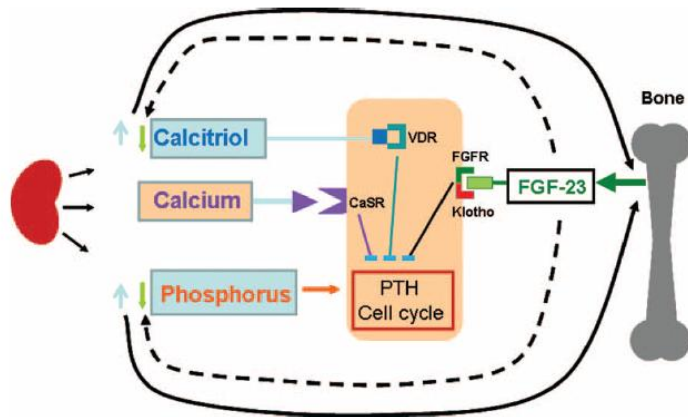


Figure 1. | Normal kidney function: schematic representation of the interaction of the different PTH-regulating factors.

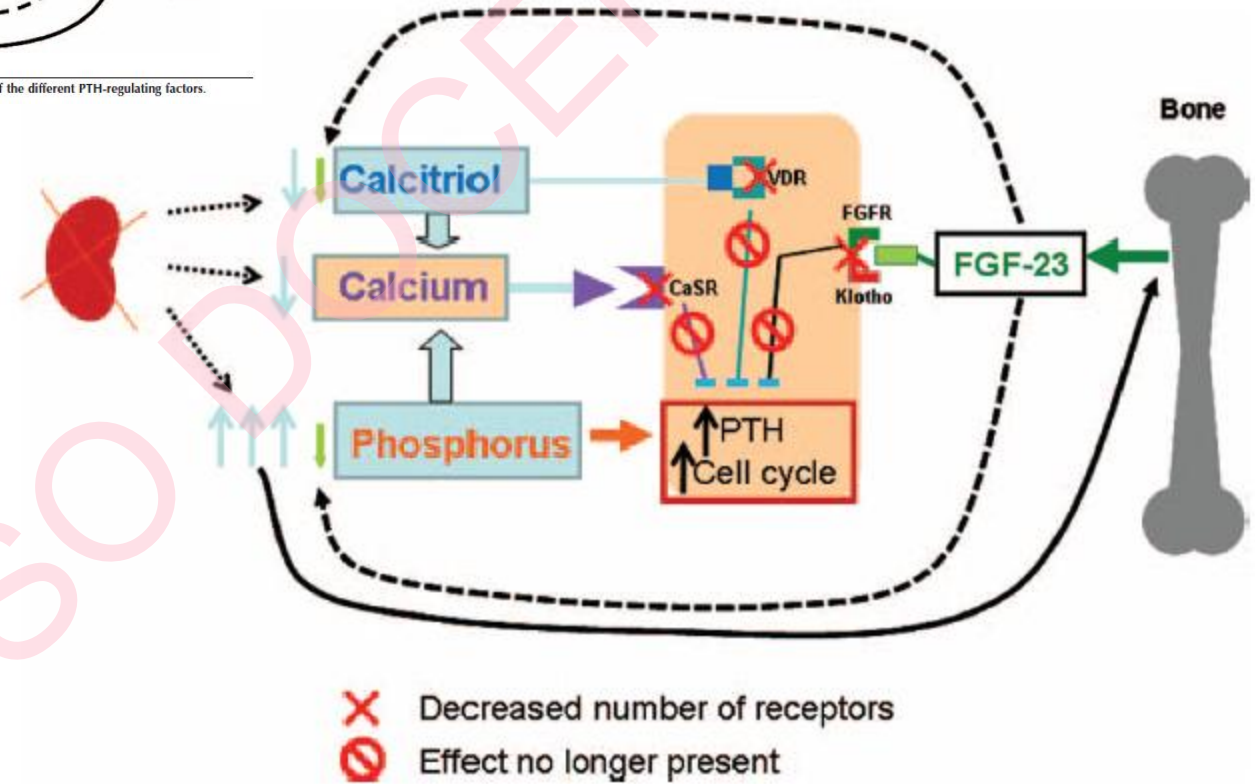
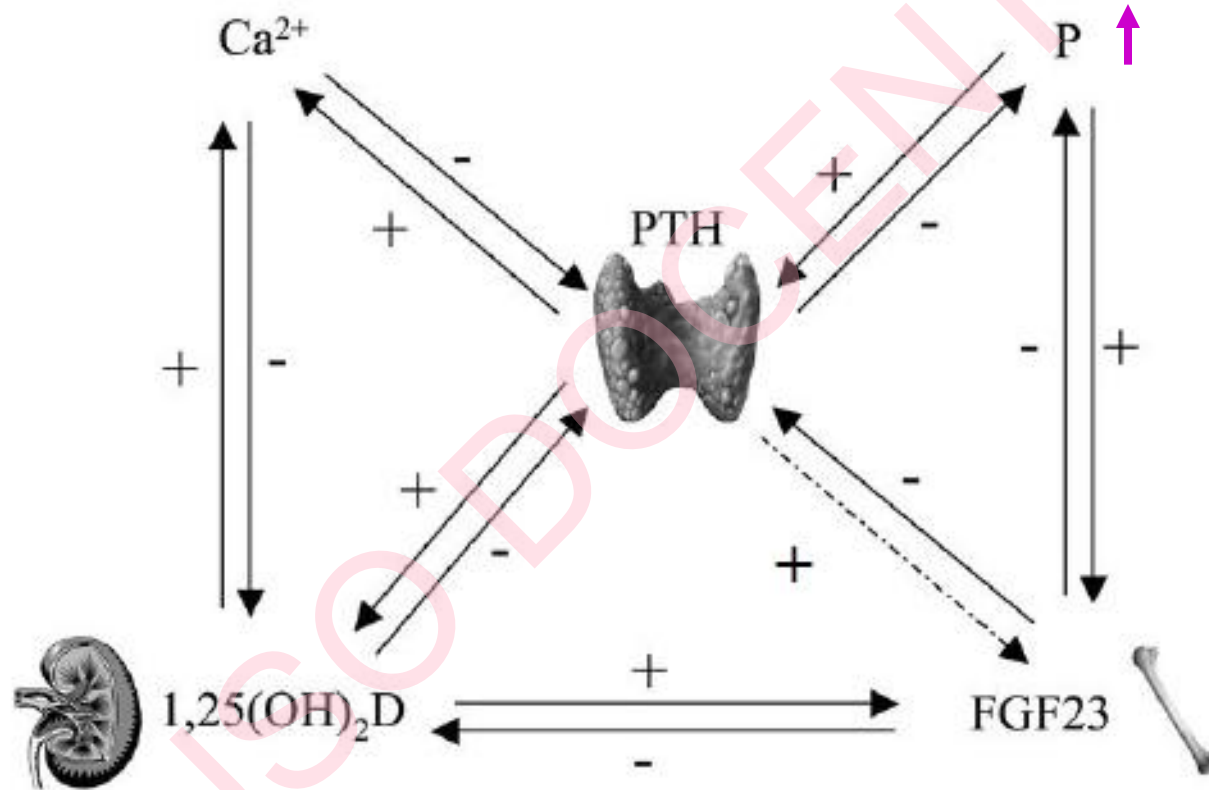


Figure 2. | Renal failure: schematic representation of the interaction of the different PTH regulating factors.

Endocrinological Feedback Loops in Mineral Homeostasis



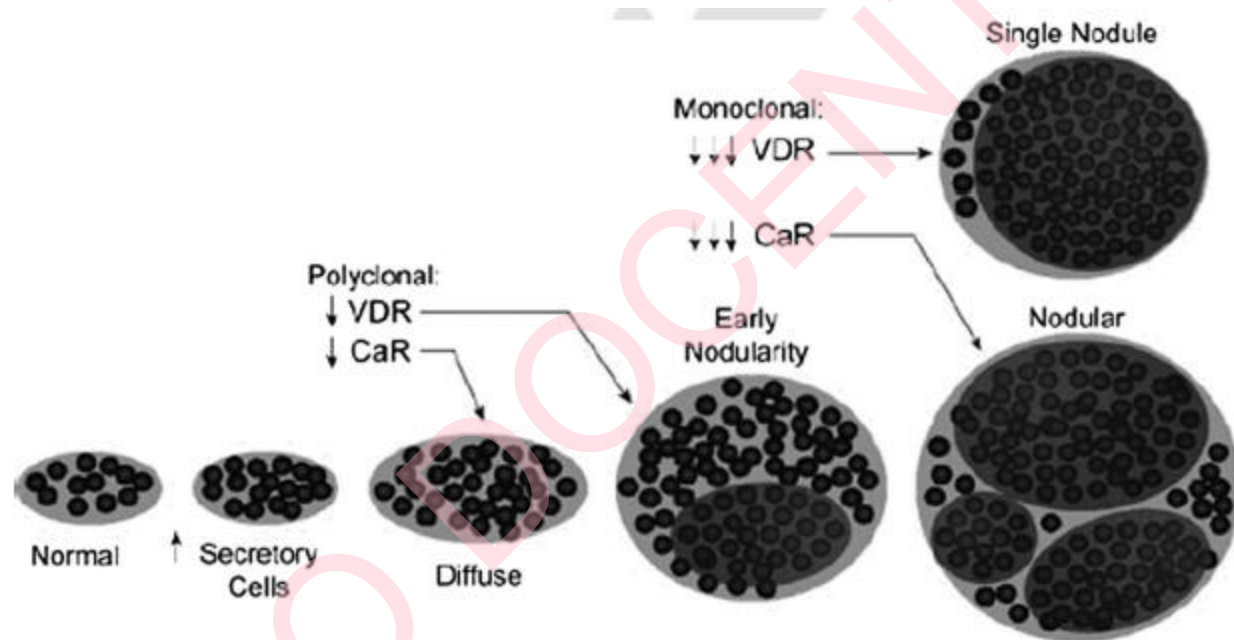


Figure 3. | Development of parathyroid hyperplasia. This figure is reprinted with permission from references 20 and 27.

CUELLO 15 MIN





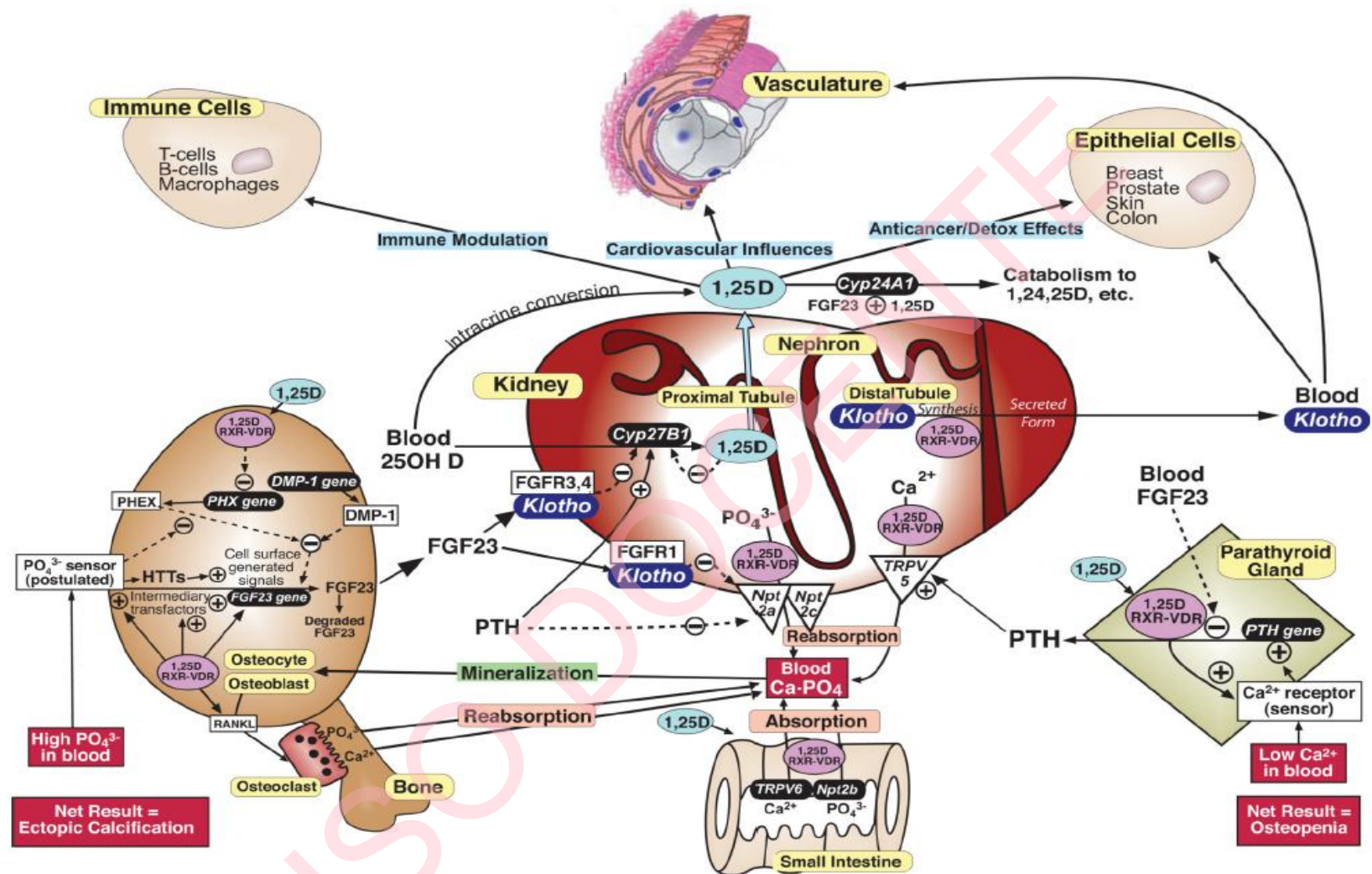


Fig. 1. Bone, kidney and parathyroid comprise an endocrine trio for the regulation of phosphate and calcium metabolism to prevent osteopenia/osteoporosis and ectopic calcification. Renal hormones 1,25D (shaded in light blue) and klotho (shaded in dark blue) may reach beyond bone mineral homeostasis to delay other chronic disorders of aging besides osteoporosis, such as cardiovascular disease, epithelial cell cancers and autoimmune disease. HTTs (shown in the osteoblast/osteocyte) are hyperphosphatemia transducing transactors, as discussed in the text and in the legend to Fig. 5.

Enfermedad Renal Crónica (ERC), alteración niveles de PTH y desarrollo y progresión de la osteodistrofia renal.

Remodelado bajo

Remodelado alto

Baja

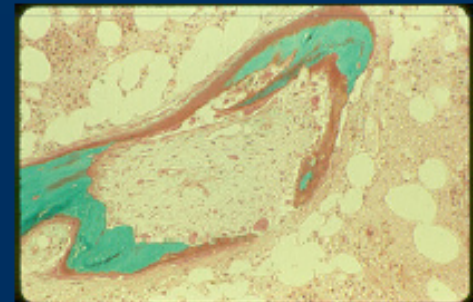
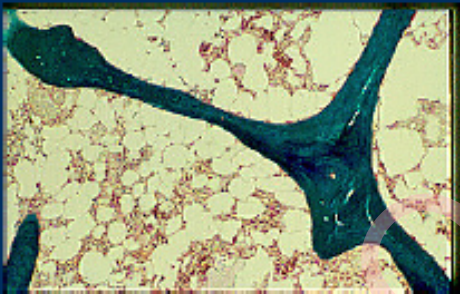
PTH

Alta

Enfermedad Ósea
Adinámica

Formación Ósea
normal

Osteítis Fibrosa



Lesión mixta

Sánchez González MC: Tesis Doctoral 2004, Bopsias Óseas de pacientes en DP.

Resto, adaptado de Goodman WG. In: Bilezikian JP, et al, eds. *Principles of Bone Biology*. 3rd Ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1478-1510 y adaptado de Moe SM, et al. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:1784-1813.

Enfermedad Metabólica Ósea Renal. Hiperparatiroidismo Secundario

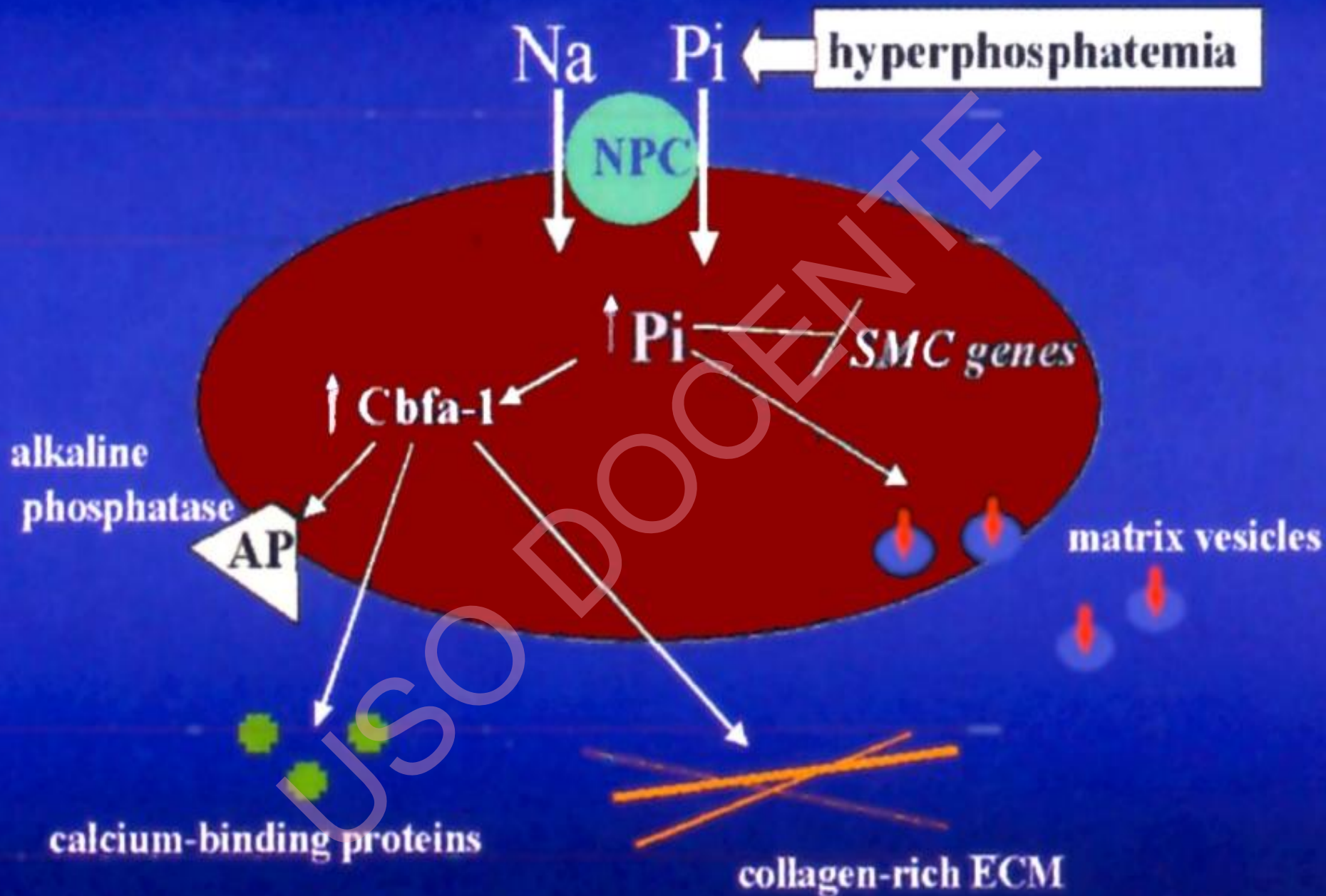


Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953; Goodman WG. *Semin Dial.* 2004;17:209-216; National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201; Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288; Urena Torres P, et al. *Kidney Int.* 2008;73:102-107.



Coronary artery plaque of uraemic patient with moderate calcification. Kossa stain; magnification: 1:100.

Schwartz et al. Nephrol Dial Transplant (2000) 15:218-223



Principales consecuencias sistémicas de la ERC

- **Cardiovasculares:**
 - ❑ Hipertensión arterial / Aterosclerosis
 - ❑ Miocardiopatía isquémica
- **Acidosis metabólica**
- **Hematológicas:**
 - ❑ Anemia
 - ❑ Alteración de la inmunidad
 - ❑ Alteración de la coagulación
- **Metabolismo óseo mineral:**
 - ❑ Hiperparatiroidismo secundario
 - ❑ Enfermedad ósea adinámica
- **Malnutrición**

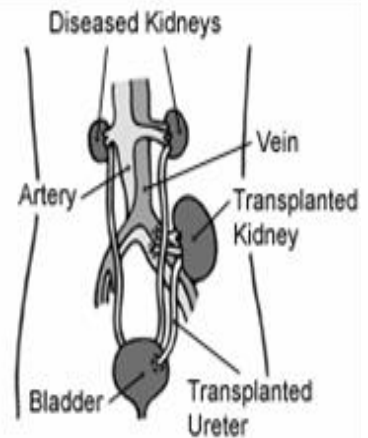
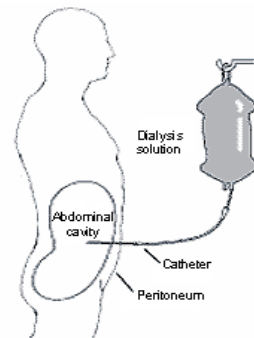
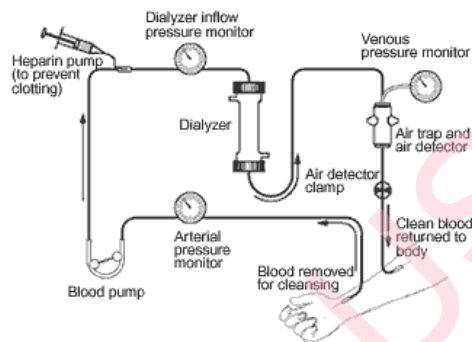
Tabla 38. Criterios clínicos de la ISRNM para el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica asociada a la ERC¹

<i>Parámetros bioquímicos²</i> • Albúmina sérica < 3.8 g/dL (medida con bromocresol verde)³ • Prealbúmina sérica (< 30 mg/dL en pacientes en diálisis crónica; los niveles pueden variar en pacientes con estadios 2-5 de ERC) • Colesterol sérico (< 100 mg/dL)
<i>Masa corporal</i> • IMC < 23⁴ • Pérdida no intencional de peso libre de edema: 5% en 3 meses y 10% en 6 meses • Porcentaje de grasa corporal total < 10%
<i>Masa muscular</i> • Pérdida de masa muscular: 5% en 3 meses y 10% en 6 meses • Reducción de la circunferencia muscular del antebrazo⁵ (reducción > 10% en relación con el percentil 50 de la población de referencia) • Aparición de creatinina⁶
<i>Ingesta dietética</i> • Reducción no intencional de la ingesta proteica diaria⁷ < 0.6 g/kg/día durante al menos 2 meses en pacientes con estadios 2-5 de ERC (< 0.8 g/kg/día en pacientes en diálisis) • Reducción no intencional de la ingesta calórica diaria⁷ < 25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses

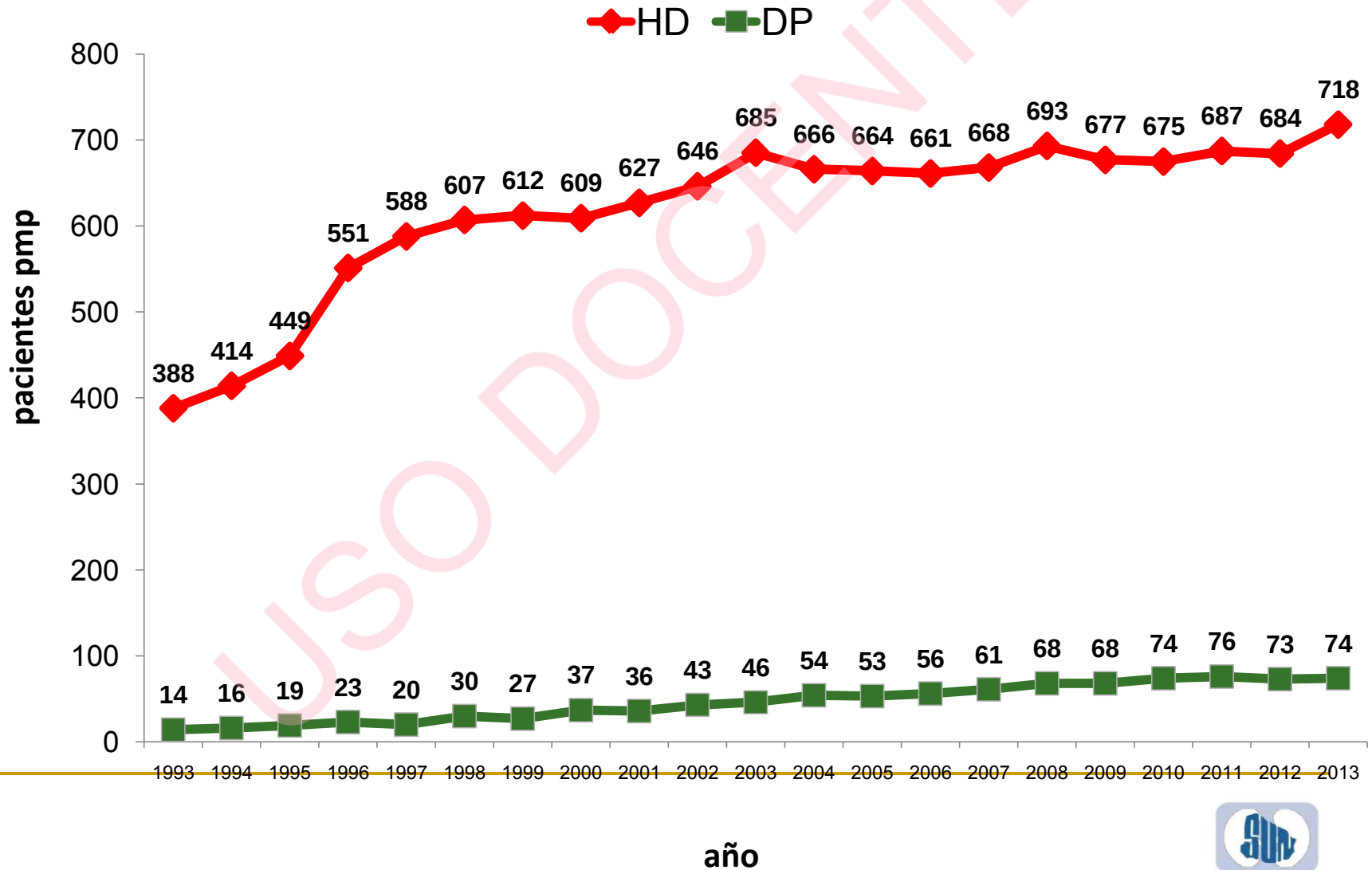
TRATAMIENTOS DE REEMPLAZO RENAL

Enfermedad Renal Crónica

- Tratamientos de Sustitución Renal:
 - ❑ Hemodiálisis.
 - ❑ Diálisis peritoneal.
 - ❑ Transplante de riñón.



Prevalencia Anual según Modalidad De Tratamiento 1993-2013.



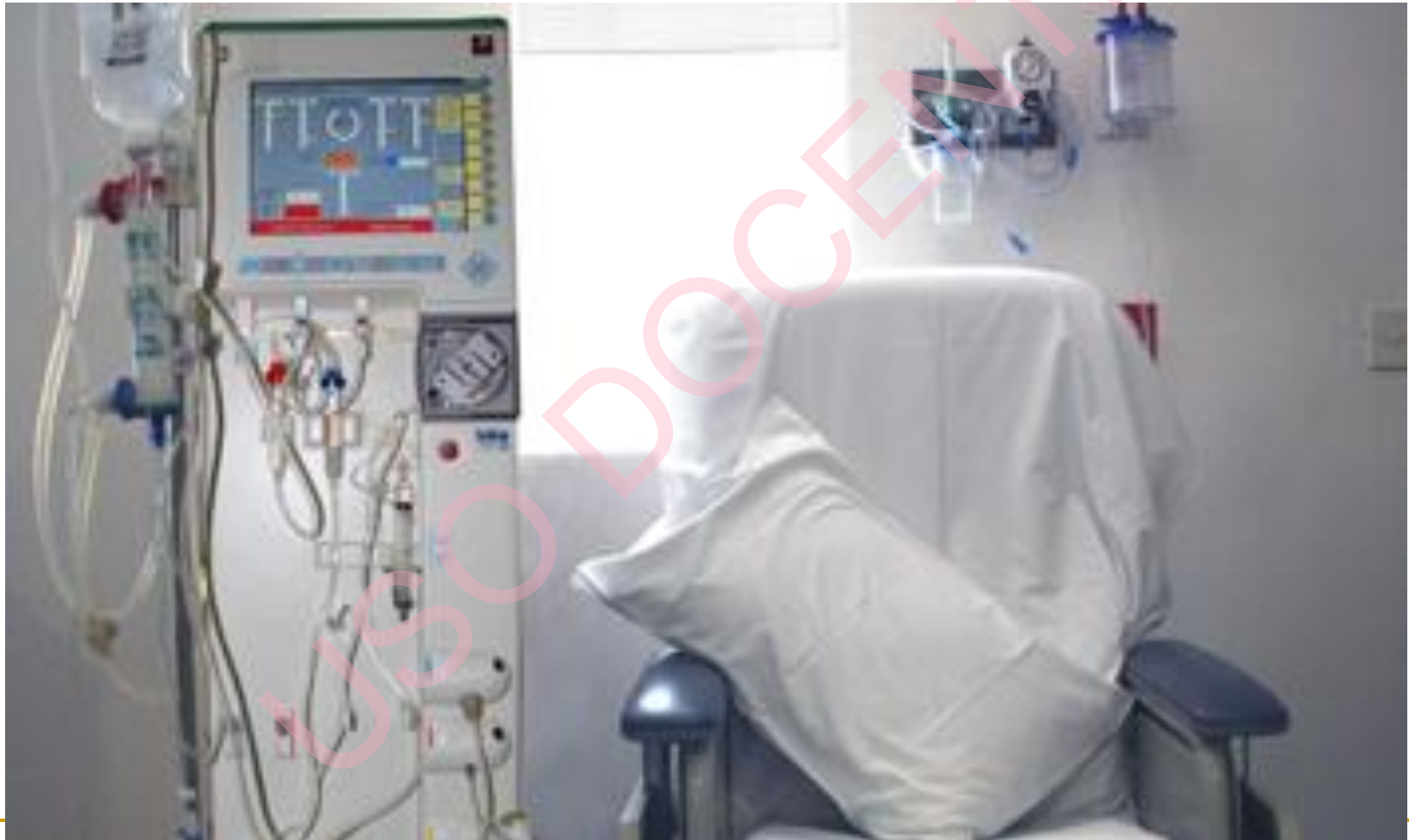
DIALISIS

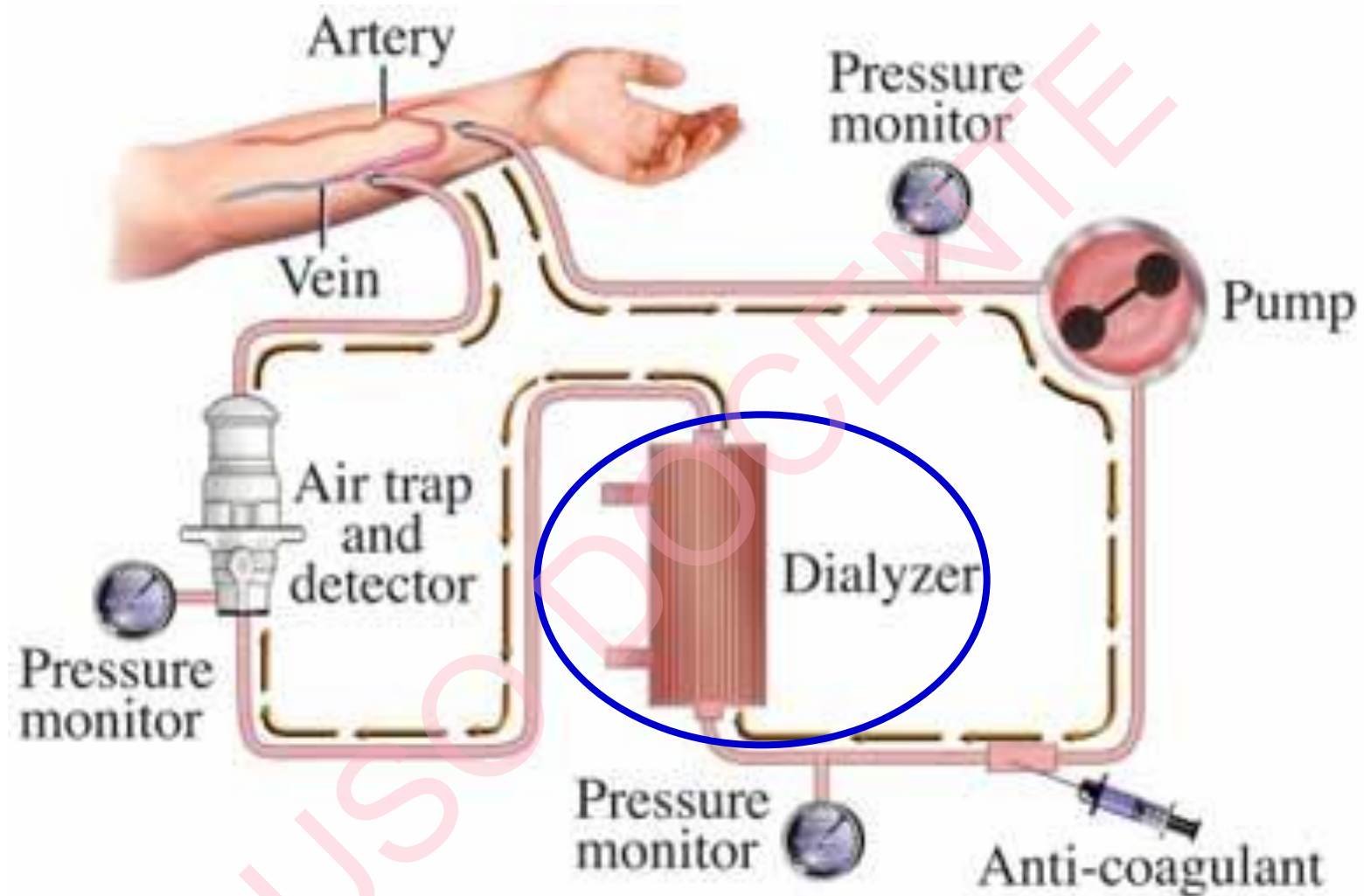
- *Es el pasaje de moléculas en solución por difusión a través de una membrana semipermeable.*

ULTRAFILTRACIÓN

- ULTRAFILTRACIÓN DE AGUA
- PROCESO DE CONVECCIÓN
 - PASAJE PASIVO DE SOLUTOS ACOMPAÑANDO AL SOLVENTE
- FUERZAS DETERMINANTES:
 - PRESIÓN HIDROSTÁTICA (HD)
 - PRESIÓN OSMÓTICA (DP)

Hemodiálisis





Diálisis Peritoneal

- ❑ Utiliza como membrana el peritoneo del paciente.
- ❑ Se ingresa y se saca el líquido de diálisis varias veces al día mediante un catéter que se encuentra en la cavidad abdominal.
- ❑ Utiliza glucosa como agente osmótico para obtener ultrafiltración.
- ❑ Es un autotratamiento domiciliario.
- ❑ Riesgos de peritonitis (infección abdominal grave).





1/ Antes de acostarse, usted conecta su prolongador al sistema de tubos de la máquina.



2/ La cicladora realiza sus intercambios mientras duerme (



3/ Por la mañana, usted se desconecta de la cicladora.

Diálisis peritoneal



1/ Se conecta a un sistema de tubos y bolsas y drena la solución usada (10-20 minutos).



2/ Se llena con la solución nueva (5-10 minutos).



3/ Desecha la solución usada y el sistema de intercambio.



4/ Todo lo que usted lleva es un tubo corto. La solución permanece dentro de su peritoneo durante 4-8 horas.

Trasplante renal

■ Donante

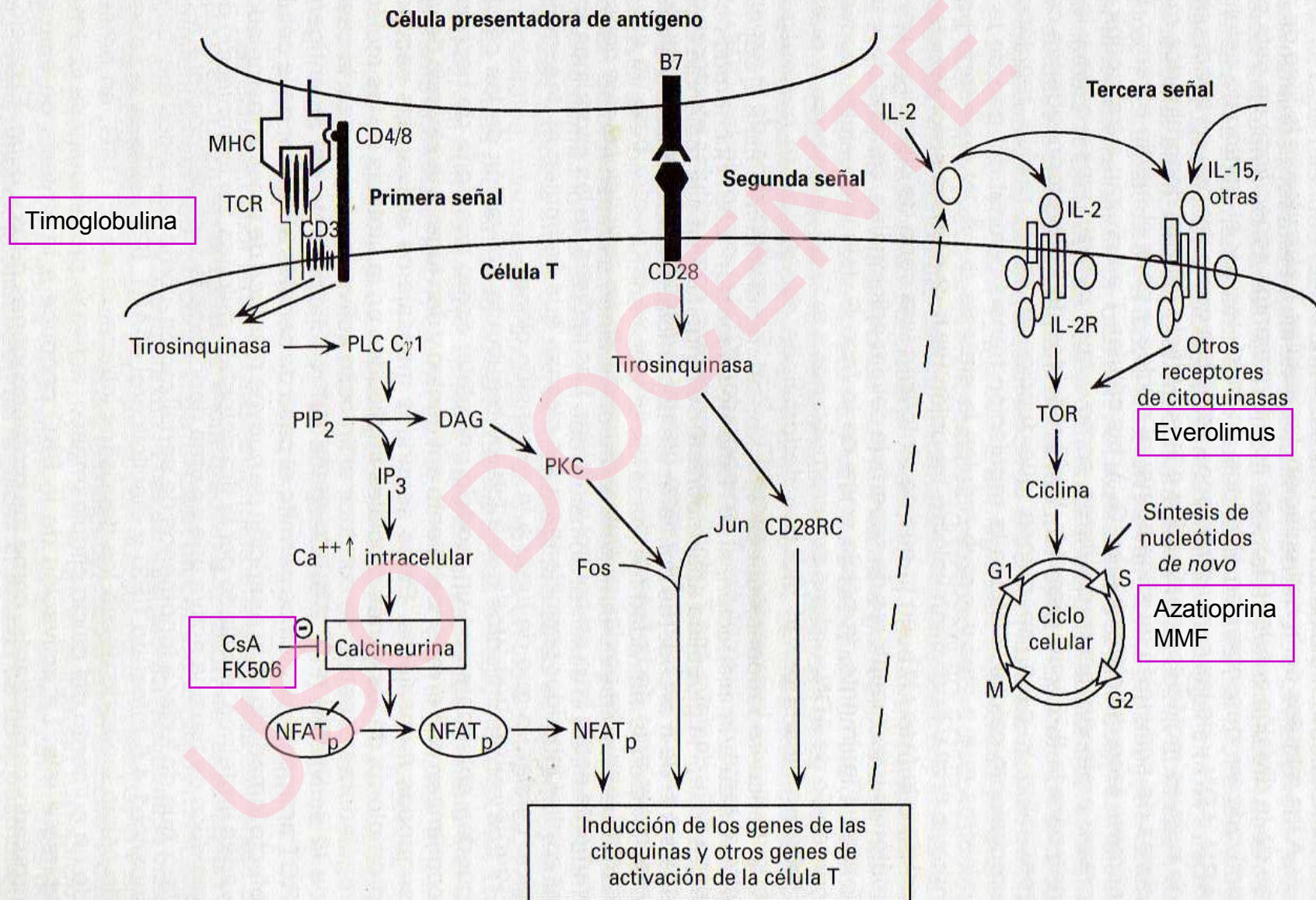
- ❑ Intervivo familiar compatible
- ❑ Cadavérico (Ley de donaciones – INDOT)

■ Cirugía de implante renal

■ Inmunosupresión a largo plazo

- ❑ Corticoides
- ❑ Ciclosporina o Tacrolimus (Anticalcineurínicos)
- ❑ Micofenolato mofetilo o Azatioprina
- ❑ Otros (Timoglobulina o Anticuerpos monoclonales)

INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL



Danovitch G et al.

Fig. 2-6. Vías de señalización intracelular en la activación de la célula T.

GRACIAS!!