

---

# Enfermedad Renal Crónica

PONENTE: Dr Joan Gascó

HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS. Palma, Mallorca, Illes Balears

*En este tema se revisa la definición de enfermedad renal crónica, su clasificación, la fisiopatología y clínica de las manifestaciones multisistémicas a lo largo de la progresión de la enfermedad, y los distintos tratamientos*

# ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): definición

➤ Definición de ERC: *Anormalidades en la estructura o función renal, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.*

➤ Criterios para ERC:

**Lesión renal ó filtrado glomerular renal (FGR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> persistentemente durante al menos 3 meses.**

Los marcadores de *lesión o daño renal* son:

- 1) *Albuminuria (ACR > 30 mg/g) o proteinuria (CPC >150 mg/g)*
- 2) *Alteraciones histológicas en la biopsia renal*
- 2) *Alteraciones en el sedimento urinario)*
- 3) *Alteraciones estructurales detectadas por técnicas de imagen*
- 4) *Trastornos hidroelectrolíticos o de otro tipo de origen tubular*
- 5) *Historia de trasplante renal*

➤ Concepto fisiopatológico: *riesgo de deterioro progresivo e irreversibilidad de la lesión renal.*

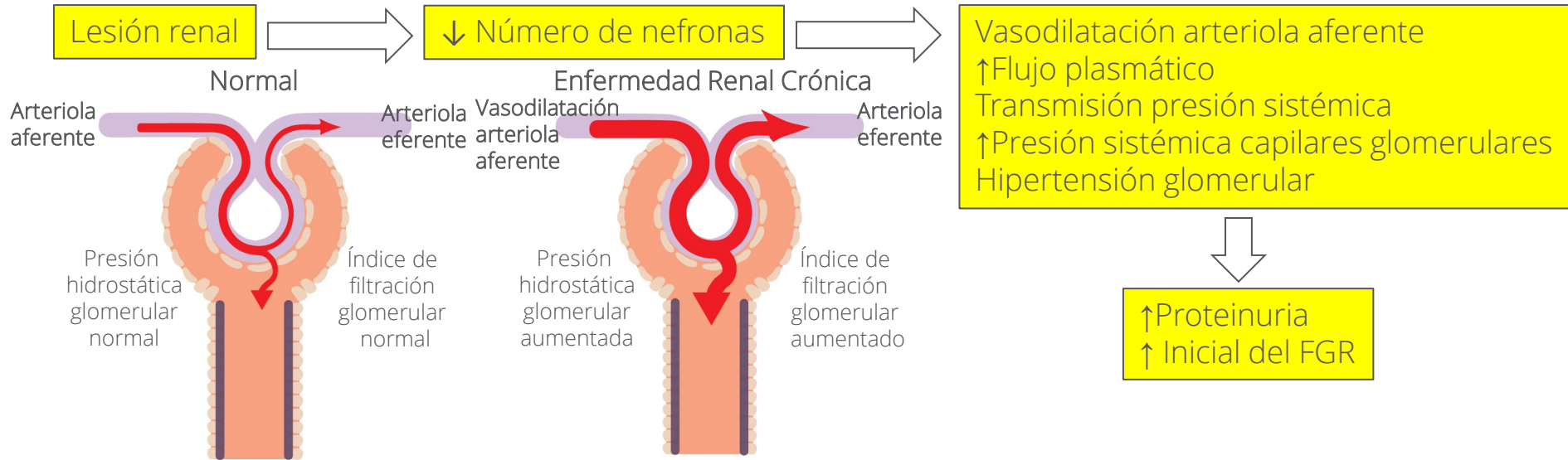
➤ Se trata de una **disfunción multisistémica** con trastornos del metabolismo mineral, anomalías hematológicas, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, efectos de la toxinas urémicas, complicaciones cardiovasculares, y manifestaciones endocrinológicas y metabólicas, neurológicas, digestivas y cutáneas.

| CAUSAS DE ERC 5 en España                                    | PREVALENCIA DE ERC en España  | Estudio EPIRCE 2010   | Estudio ENRICA 2018   | Estudio IBERICAN 2021  |
|--|---|---|---|--|
| (Grupo de Registros Renales Sociedad Española de Nefrología) | nefropatía diabética 24,9%<br>nefropatías no filiadas 21,3%<br>nefropatías vasculares 16%<br>glomerulares 12,8%<br>nefropatías intersticiales 8,3%<br>enfermedad poliquística 6,9%<br>enfermedades sistémicas 4,6%<br>nefropatías hereditarias 1.5%<br>otras nefropatías 3,6% | Media edad 49 años<br><br>9,24 % ERC<br>>64 años 23,6 % ERC                     | Media edad 47 años<br><br>15,1 % ERC<br>≥65 años 37,3 % ERC                 | Media edad 57 años<br><br>14,4 % ERC<br>≥65 años 24,8 % ERC                  |
|  | En niños: mayoría de intersticiales   | 0,99 % G 1<br>1,3 % G 2<br>5,4 % G 3a<br>1,1 % G 3b<br>0,27 % G 4<br>0,03 % G 5 | 1,5 % G 1<br>1,8 % G 2<br>10 % G 3a<br>1,6 % G 3b<br>0,2 % G 4<br>0,0 % G 5 | 2,6 % G 1<br>3,1 % G 2<br>5,7 % G 3a<br>1,6 % G 3b<br>0,5 % G 4<br>0,6 % G 5 |

# ERC: fisiopatología de la lesión renal

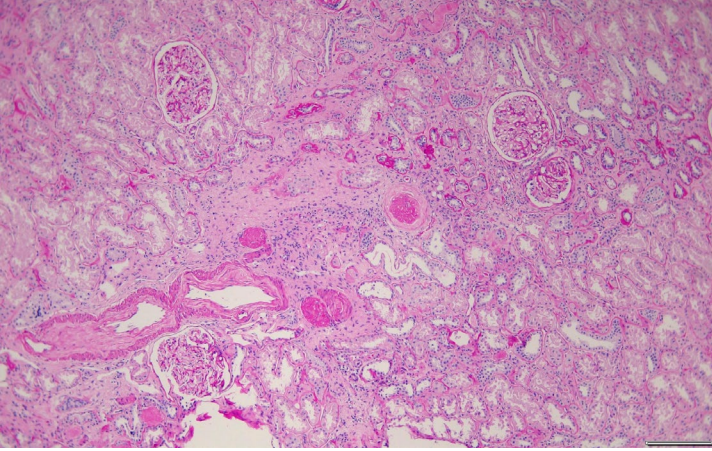
Abarca dos grupos generales de mecanismos lesivos:

- 1) Mecanismos desencadenantes específicos de la causa primaria de la nefropatía: **pérdida irreversible de nefronas funcionantes**
- 2) **Hiperfiltración** e hipertrofia de las nefronas restantes viables, cualquiera que sea el origen primario, permite que un enfermo pueda estar asintomático a pesar de haber perdido más del 70% de nefronas funcionantes: produce mayor deterioro en la función de los riñones.



- Desde que la ERC está establecida, tiende a progresar.
- *La progresión de la ERC es debida más a los cambios maladaptativos lesivos hemodinámicos y metabólicos que a la actividad de la enfermedad etiológica.*

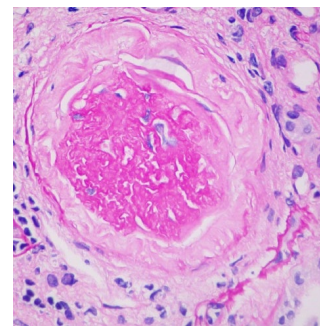
# ERC: fisiopatología de la lesión renal



ERC avanzada por nefroangioesclerosis: área cicatricial de **atrofia tubulointersticial** crónica que incluye glomérulos con **glomeruloesclerosis**.  
Biopsia renal. Hematoxilina Eosina.

**Glomeruloesclerosis**: (cicatrización glomerular y obsolescencia): causada por la **hiperfiltración** que produce:

- *lesión endotelial*
- *aumento de la tensión de las células mesangiales* que aumentan la *deposición de matriz mesangial* vía angiotensina II y liberación de citoquinas (TGF- $\beta$ , PDGF).

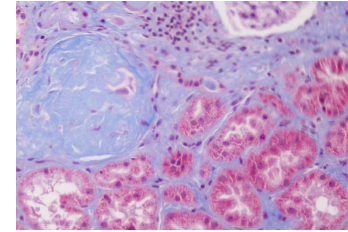


Glomeruloesclerosis. PAS.

**Fibrosis tubulointersticial**: correlaciona mejor con el pronóstico evolutivo de la ERC que la glomeruloesclerosis.

- Se produce por el **efecto de la lesión isquémica crónica** (daño hipóxico en las células tubulares) que se extiende como consecuencia de:

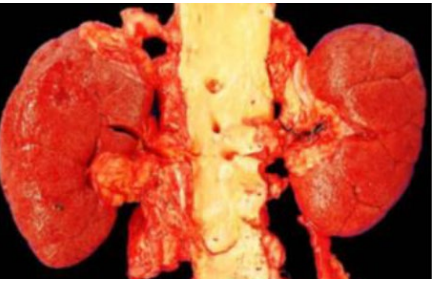
- *glomeruloesclerosis altera perfusión peritubular.*
- *los efectos lesivos de la proteinuria.*



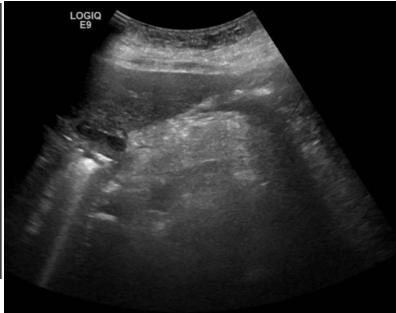
Glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Tricrómico.

**Proteinuria** se produce por la **lesión glomerular** o es el resultado de la **hipertensión intraglomerular**.

- La proteinuria y los factores ligados a la albúmina filtrada (productos catabólicos, factores de crecimiento) producen:
  - *lesión celular tubular directa*
  - *síntesis local de citoquinas*
  - *reclutamiento de células inflamatorias*
  - *activación del complemento*
- La proteinuria además **activa los procesos profibróticos**
  - *induciendo la transición mesenquimal de células tubulares*
  - *y activa los miofibroblastos.*



Riñones con ERC avanzada (nefroangioesclerosis). Necropsia.



Riñón escleroatrófico (ERC 5)  
Hiperecogenicidad renal y pérdida de diferenciación corticomedular.  
Ecografía renal.

# ERC: CLASIFICACIÓN Y CATEGORÍAS DE RIESGO

## Evaluación FGR

- Creatinina con ecuación de estimación FGRe CKD-EPI 2009 expresada en  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$
- En pacientes con  $\text{FGRe } 45\text{-}59 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  que *no tienen marcadores de lesión renal*, confirmar con ecuación FGRe CKD-EPI 2012 con creatinina-cistatina C o aclaramiento de creatinina..

## Evaluación albuminuria

- Cociente albúmina/creatinina urinaria o cociente proteína/creatinina urinaria expresado en  $\text{mg}/\text{g}$

## Clasificación CGA ERC: Causa + categoría de FGR (G1-G5) + categoría de albuminuria (A1-A3)

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012

Categorías por albuminuria, descripción e intervalo

| A1   | A2  | A3   |
|--|---|--|
| Normal o aumento leve                                      | Aumento moderado  | Aumento grave  |
| $< 30 \text{ mg}/\text{g}$<br>$< 3 \text{ mg}/\text{mmol}$ | $30\text{-}299 \text{ mg}/\text{g}$<br>$3\text{-}29 \text{ mg}/\text{mmol}$ | $\geq 300 \text{ mg}/\text{g}$<br>$\geq 30 \text{ mg}/\text{mmol}$ |

| Categorías por FGe, descripción y rango ( $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) | G1  | Normal o alto           | $> 90$         |  |  |  |
|---|-----|-------------------------|----------------|--|--|--|
|   | G2  | Levemente disminuido    | $60\text{-}89$ |  |  |  |
|   | G3a | Descenso leve-moderado  | $45\text{-}59$ |  |  |  |
|   | G3b | Descenso moderado-grave | $30\text{-}44$ |  |  |  |
|   | G4  | Descenso grave          | $15\text{-}29$ |  |  |  |
|   | G5  | Fallo renal             | $< 15$         |  |  |  |

Categorización / estratificación de riesgos de eventos renales (progresión de la enfermedad renal, insuficiencia renal tratada con diálisis o trasplante, eventos cardiovasculares o mortalidad cardiovascular)

Categoría BAJO RIESGO: color verde

Categoría RIESGO MODERADAMENTE AUMENTADO: color amarillo

Categoría ALTO RIESGO: color naranja

Categoría MUY ALTO RIESGO: color rojo

En las categorías G1 y G2 debe haber riesgo de una reducción progresiva del FGR

Categoría G3A1: riesgo de progresión de ERC y complicaciones cardiovasculares aumenta significativamente con albuminuria  $\geq 10 \text{ mg}/\text{g}$  respecto a albuminuria  $< 10 \text{ mg}/\text{g}$ .

✓ Se considera que un paciente presenta **progresión** de su ERC si:

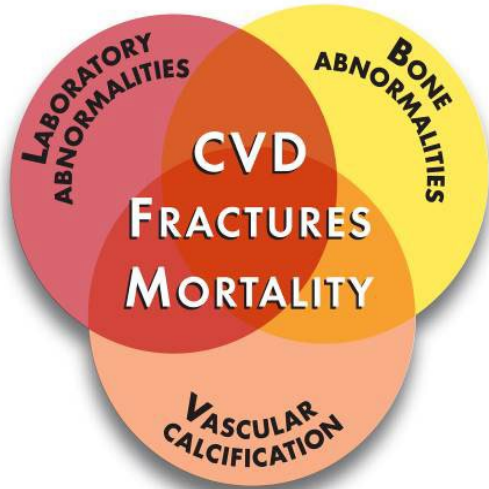
1. Descenso sostenido del FGR  $> 5 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  anual

2. Declive a una categoría G superior o más grave acompañado de caída de FGR superior al 25% respecto al basal.:

# TRASTORNOS DEL METABOLISMO MINERAL

Definición de ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA:

## CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



## CKD-MBD

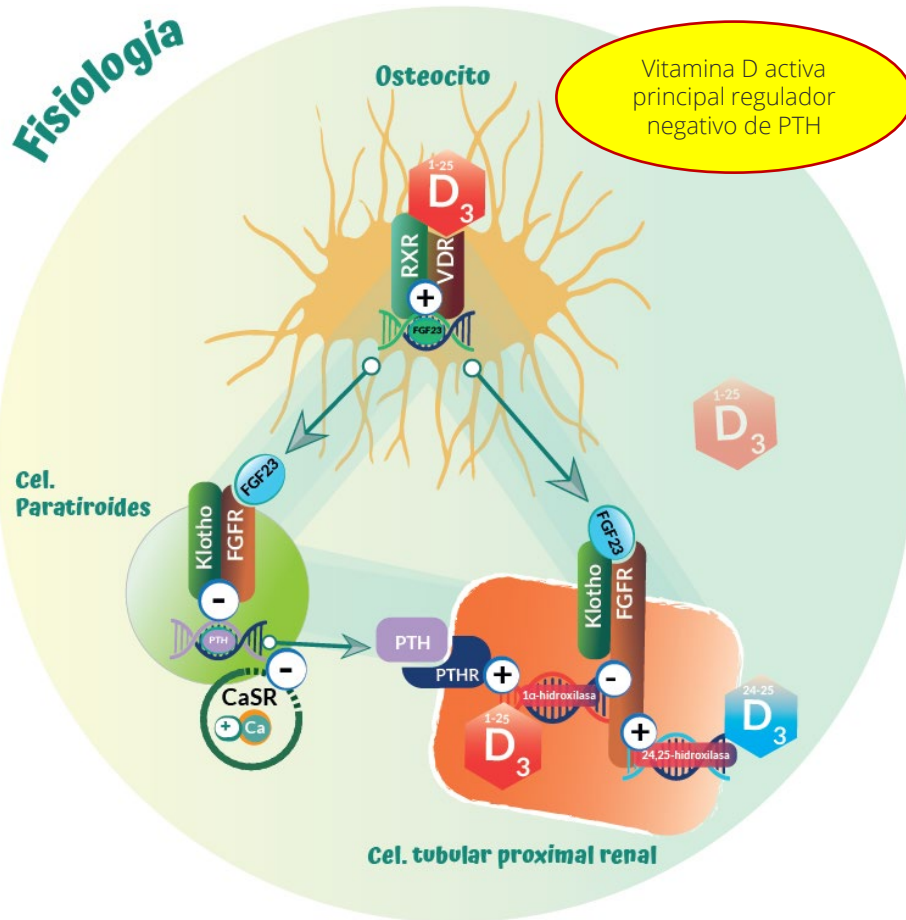
Un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a la ERC, manifestado por una o una combinación de las siguientes:

- ✓ Anormalidades del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D.
  - ✓ Osteodistrofia renal: anormalidades del recambio óseo, o de su mineralización, volumen, crecimiento lineal o resistencia.
  - ✓ Calcificaciones vasculares o de tejidos blandos.
- 
- ✓ Tiene un importante impacto en la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad renal.
  - ✓ Se presenta invariablemente a partir de ERC categoría 3.
  - ✓ La enfermedad cardiovascular es común y progresa rápidamente en la ERC, especialmente en la categoría 5.

# FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO MINERAL

## Fisiología del eje hueso-riñón-paratiroides

Fisiología

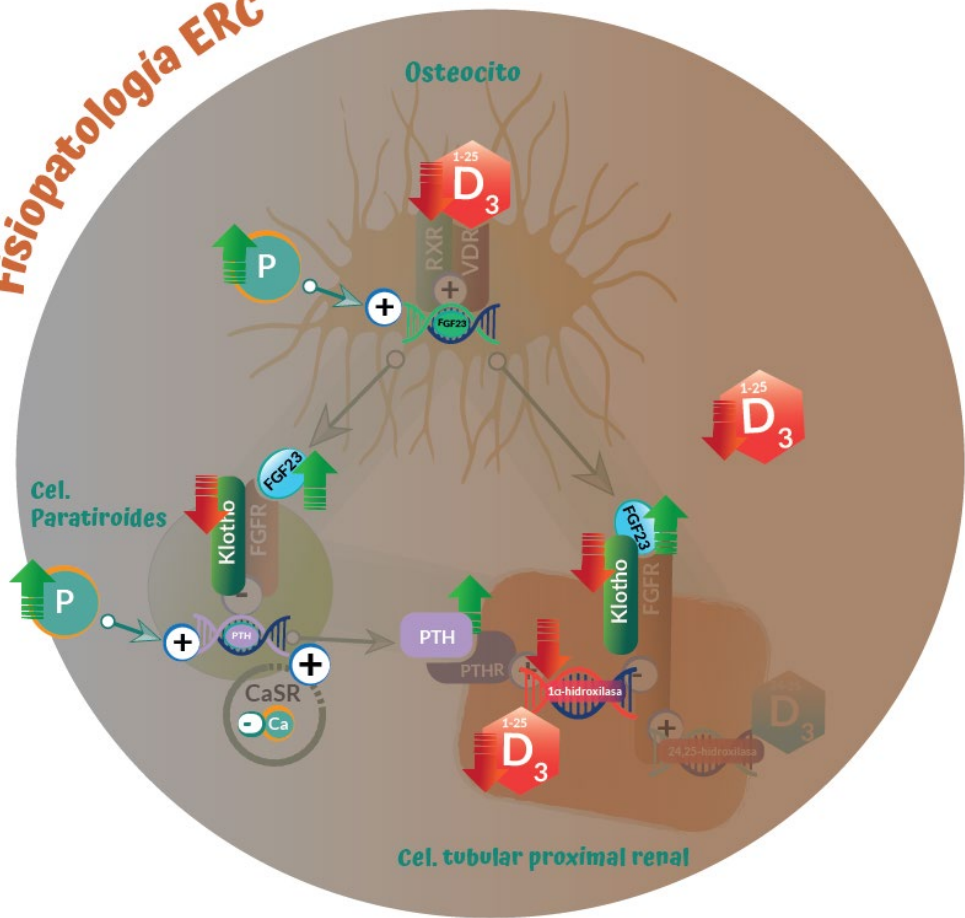


El mecanismo de regulación genética de la síntesis de vitamina D activa y PTH está mediado por FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) y Klotho

- En **osteocitos**:
  - Vitamina D activa (1,25-dihydroxivitamina D<sub>3</sub>) se une al receptor de la vitamina D (VDR).
  - VDR ligado a un receptor nuclear (retinoid X receptor / RXR) activa la expresión del gen del FGF23.
- El FGF23 secretado por los **osteocitos** actúa sobre los receptores de Klotho-FGF23 (FGFR) de **paratiroides** (eje hueso-paratiroides), y **riñón** (eje hueso-riñón).
- Klotho actúa como proteína transmembrana que forma un complejo con el receptor de FGF aumentando la afinidad de FGF-23.
- En la **paratiroides**:
  - FGF23 suprime la producción de parathormona (PTH).
  - Ca, través de receptores sensores de Ca (CaSR), inhibe la secreción de PTH.
- En el **riñón**:
  - FGF23 *infrarregula* 1α-hidroxilasa suprimiendo la síntesis de vitamina D activa 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) y activa la 24,25-hidroxilasa con producción de formas inactivas de vitamina D: 24,25(OH)<sub>2</sub>D y 1,24,25(OH)<sub>3</sub>.
  - PTH activa 1α-hidroxilasa aumentando la síntesis de calcitriol.

# TRASTORNOS DEL METABOLISMO MINERAL: fisiopatología en la ERC

## Fisiopatología ERC



## Fases iniciales de ERC:

- $\downarrow$  Expresión de Klotho  $\rightarrow$   $\downarrow$  afinidad de FGF-23 con su receptor  $\rightarrow$   $\uparrow$  Parathormona (PTH)
- $\downarrow$  FGR  $\rightarrow$   $\downarrow$  fosfatúria  $\rightarrow$   $\uparrow$  P transitorios  $\rightarrow$   $\uparrow$  FGF-23...  $\rightarrow$ 
  - ...  $\rightarrow$  inhibición cotransportador Na/P túbulo contorneado proximal  $\rightarrow$   $\uparrow$  fosfatúria  $\rightarrow$  normalización P
  - ...  $\rightarrow$   $\downarrow$   $1\alpha$ -hidroxilasa  $\rightarrow$   $\downarrow$   $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$   $\rightarrow$   $\uparrow$  PTH (hiperparatiroidismo secundario)

Fases avanzadas de la ERC (estadio 4) presenta déficit de vitamina D, hipocalcemia, hiperfosfatemia y se agrava el hiperparatiroidismo secundario:

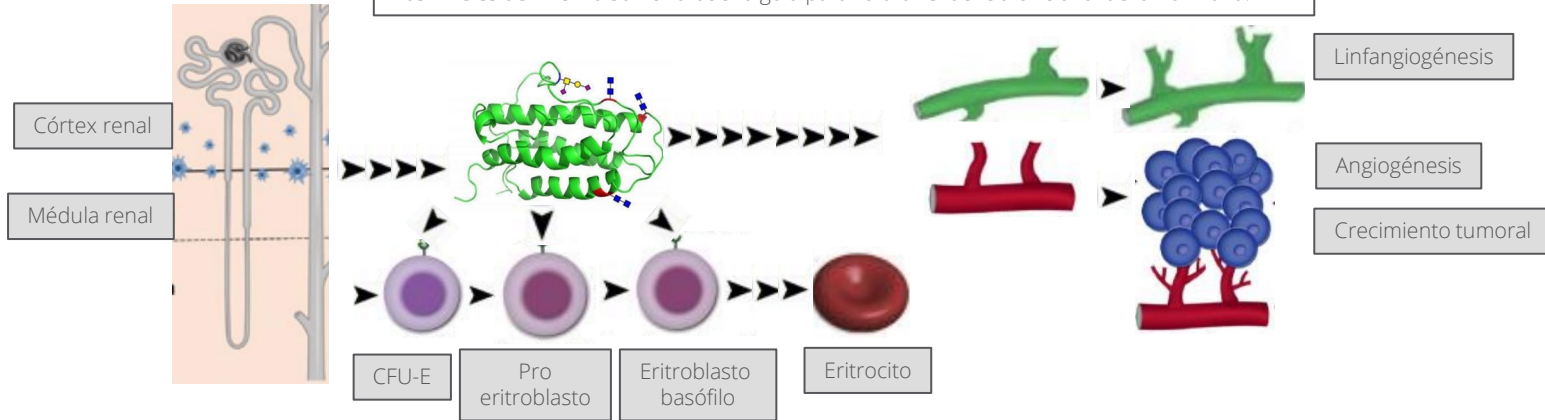
- $\downarrow$   $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$   $\rightarrow$   $\downarrow$  Ca
- $\uparrow$  P por insuficiente respuesta fosfática
- $\downarrow$   $\text{D}_3$  +  $\downarrow$  Ca +  $\uparrow$  P  $\rightarrow$   $\uparrow$  PTH
- $\downarrow$  Ca estimula los CaSR induciendo la liberación de PTH en células paratiroides.



# ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS / ANEMIA RENAL

## Producción reducida de EPO + Deficiencia funcional de Fe

Concentraciones de EPO son normales pero bajas para el nivel de la anemia.  
Los niveles de EPO no son una buena guía para valorar el déficit funcional de la hormona.



## Anemia normocítica normocrómica


### Es un diagnóstico de exclusión

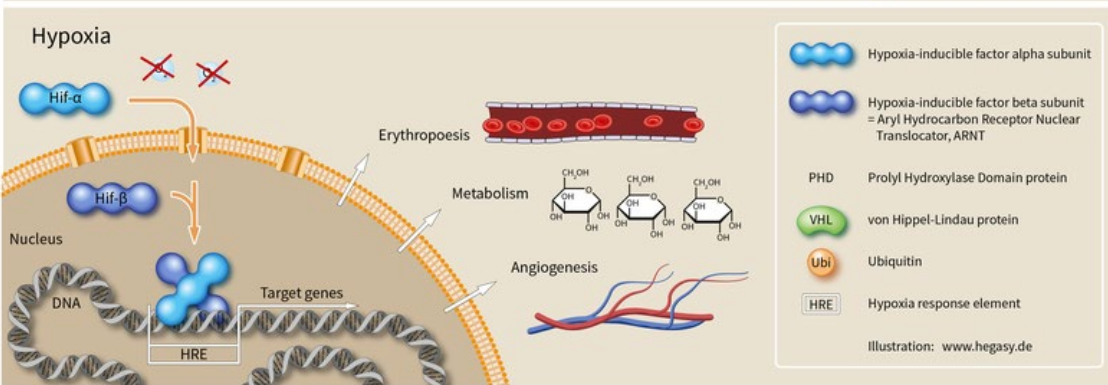
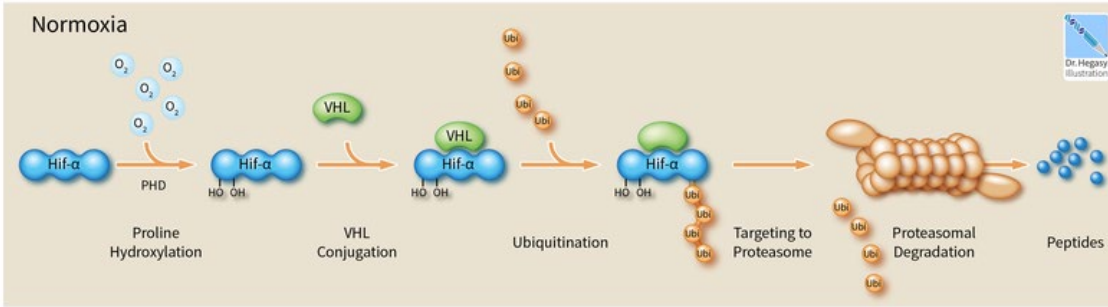
- Prevalencia anemia en ERC con Hgb < 10 g/dl:  
1% G3a, 4% G3b, 10% G4, 20% G5ND

- El mecanismo principal es el **déficit de producción de eritropoyetina (EPO)** por los riñones lesionados.
- EPO se produce en el riñón por los **fibroblastos intersticiales** de los capilares peritubulares en la parte externa de la médula y parte interna del córtex.
- EPO es una **glicoproteína** de 165 aminoácidos con 4 cadenas laterales de **carbohidratos** necesaria para la maduración final de los eritrocitos.
- EPO se une al **receptor** expresado en las células progenitoras eritroides, **inhibiendo su apoptosis** y aumentando las células rojas circulantes, ...además estimula la **linfangiogénesis** y la **angiogénesis**, pudiendo estimular el crecimiento tumoral..

# ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS / ANEMIA RENAL

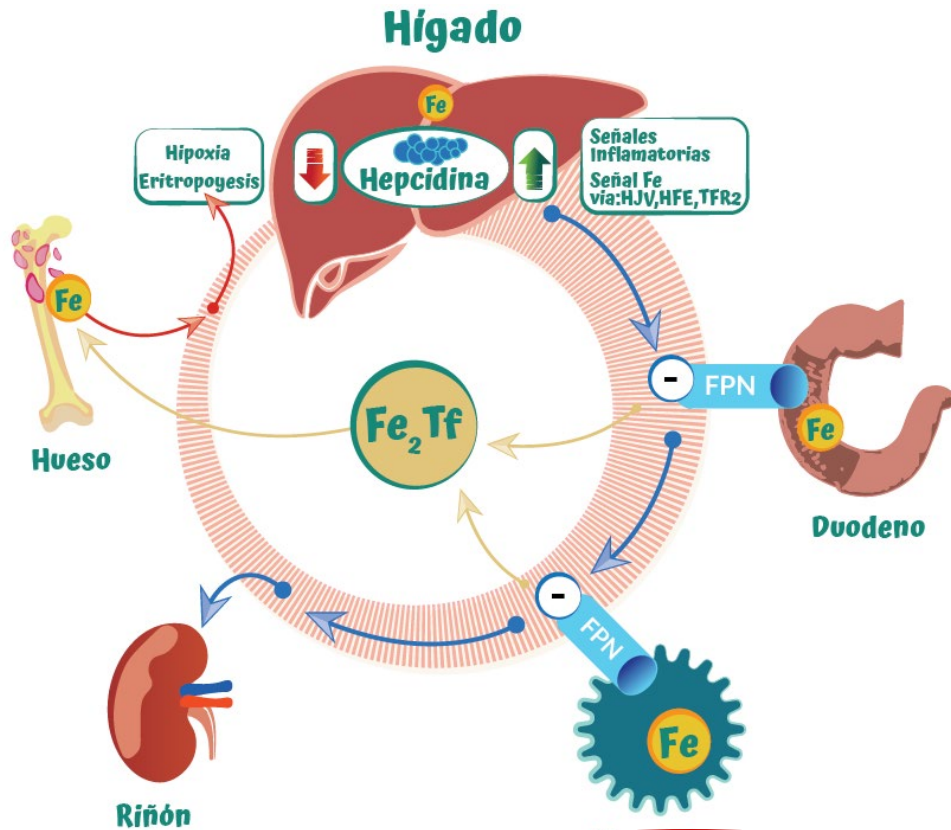
## HIFs / Control fisiológico de la transcripción de la EPO


 Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019: How Cells Sense and Adapt to Oxygen Availability  
 Awarded to William G. Kaelin, Sir Peter J. Ratcliffe, and Gregg L. Semenza



- Hipoxia activa los Factores Inducibles por la hipoxia (**Hypoxia-Inducible Factors, HIFs**).
- HIF consiste en 2 subunidades alfa y por una unidad constitutiva beta expresada en el núcleo celular.
- En presencia de oxígeno HIFα se hidroxila por una Prolil Hidroxilasa (PHD) lo que permite su "etiquetado" (vía proteína de von Hippel-Lindau, VHL) para su ubiquinización y degradación en los proteasomas.
- En condiciones de hipoxia se reduce este mecanismo "estabilizador del HIF"...
- ...y HIFα se une al dímero HIF y activa el elemento respondedor a la hipoxia del gen de la EPO.
- HIFs aumentan la transcripción del gen de la EPO en condiciones de hipoxia.

# ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS / ANEMIA RENAL / HEPCIDINA y Fe



HJV Hemojuvelin  
HFE Human Hemochromatosis Protein  
TFR2 Transferrin receptor 2

ERC ↑ HEPCIDINA por menor  
eliminación y estado proinflamatorio →  
↓ absorción + inmovilización de Fe =  
"menor disponibilidad de Fe en la ERC"

## EN ERC ACTIVACIÓN DE HEPCIDINA: ↑ HEPCIDINA Y ↓ ABSORCIÓN DE Fe

- *Hepcidina es la hormona peptídica que tiene el papel regulador central de la homeostasis sistémica del hierro.*
- Es producida por el **hígado** en respuesta a aumento del nivel del Fe y citoquinas proinflamatorias.
- Su producción es estimulada por el Fe como regulación negativa del nivel férrico.
- Se une a ferroportina (FPN)
  - En la **superficie basolateral de los enterocitos** inhibiendo la absorción de Fe en el intestino.
  - En la **superficie de los macrófagos** bloqueando la transferencia de Fe.
- Aumenta en situaciones inflamatorias → secuestra Fe de los patógenos invasivos en las infecciones.
- Producción inhibida en:
  - Hipoxia
  - Activación de la eritropoyesis
- *Se elimina por los riñones y se acumula en la ERC.*
- *Es la causa de la hipoferrremia funcional de la ERC.*

# ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS

## SERIE BLANCA

- Pacientes con ERC presentan una alta morbilidad y mortalidad como consecuencia de infecciones.
- La causa más importante es la **inmunodepresión celular**.
- Los enfermos con ERC G 4-5 tienen tendencia a la **linfopenia**: son frecuentes niveles de linfocitos periféricos inferiores a 1.000 células/mL.
- La **capacidad fagocítica de los neutrófilos está reducida**, contribuyendo al mayor riesgo de infecciones.
- Todos los pacientes renales que no presenten contraindicación han de recibir las **vacunaciones** contra la gripe, Covid, VHB, neumococo y tétanos. Las respuestas frente a las vacunas está sensiblemente reducidas.

## ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

- La hemostasia no se afecta hasta fases avanzadas (G5) de la ERC, se puede producir:
  - **Tiempo de sangría prolongado** por disfunción plaquetaria y aumento de la fragilidad vascular. Se manifiesta por sangrado en los puntos de traumatismo o cirugía.
  - **Anomalías de la agregación y la adherencia plaquetarias**, la uremia produce un “pseudo-Von Villebrand”.
  - **Mayor susceptibilidad a la tromboembolia**, especialmente si se acompaña de proteinuria nefrótica.

# TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

## ACIDOSIS METABÓLICA

- En fases iniciales de la ERC (categorías G1-G3): es común la acidosis metabólica hiperclorémica con hiperkaliemia.
- En fases avanzadas de la ERC (categorías G4-G5): se asocia acidosis con anion gap alto.
- La acidosis suele ser leve a lo largo de la evolución y se corrige con facilidad con bicarbonato oral.
- Esta acidosis leve contribuye al estado procatabólico de la nefropatía.

## HIPERKALIEMIA

- La retención de potasio es común en la ERC y *se manifiesta en las fases iniciales*,
  - sobre todo en enfermos **diabéticos** y **ancianos** por *hiporreninismo*.
  - y en la **nefropatía intersticial secundaria** a uropatía obstructiva crónica por *afectación de la nefrona distal* (donde actúa la aldosterona en la excreción urinaria de potasio).
- La asociación de fármacos como los **inhibidores del SRAA**, que inhiben la excreción renal de potasio, puede contribuir a la hiperkaliemia.

# TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

## TRASTORNOS DE LA EXCRECIÓN DE SODIO Y AGUA

- El balance de sodio y agua se ve afectado en las fases avanzadas de la ERC, con **dificultad para excretar la sobrecarga de sodio y agua** dando lugar a *signos de sobrecarga de volumen, hipertensión arterial* producida por esta sobrecarga y *edemas*.
- Contrariamente, en las situaciones de deshidratación hidrosalina en que el riñón normal aumenta la reabsorción de sodio, se producirá *contracción de volumen* con facilidad, especialmente en las nefropatías intersticiales crónicas pero también en cualquier otra nefropatía. Se debe a la **limitación del riñón lesionado para producir orina máximamente concentrada**.
  - Esta consecuencia patológica produce como sintomatología crónica **nicturia de 2-3 veces y poliuria**.
- Los pacientes en **hemodiálisis** pierden la diuresis residual progresivamente: a los **4 años** en la gran mayoría la diuresis residual es **< 400 ml/24 horas**.

## ALTERACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO

- Los niveles de ácido úrico sérico aumentan con la reducción del FGR.
- La hiperuricemia produce **lesión renal** si se acompaña de **hiperuricosuria**.
- Los tratamientos hipouricemiantes **no** contribuyen a preservar la función renal en la ERC.

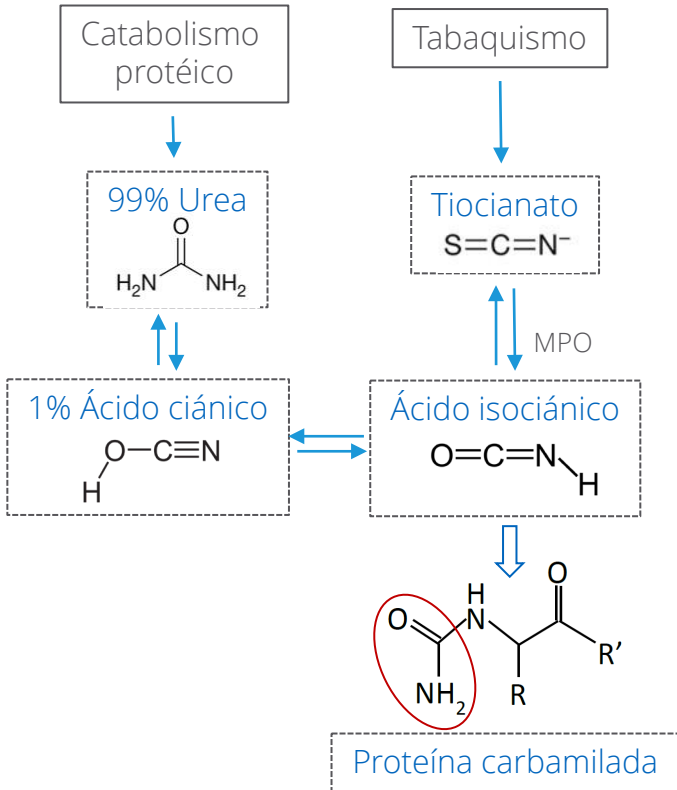
# TOXINAS URÉMICAS

- La reducción gradual de la función renal lleva a la acumulación de toxinas normalmente depuradas por los riñones.
- Estas toxinas urémicas se relacionan con muchas de las complicaciones letales de la enfermedad renal, especialmente cardiovasculares e infecciosas y con la progresión de la ERC
- La **uremia** es el **síndrome clínico provocado por la acumulación progresiva de toxinas urémicas secundario a la ERC.**

|  | Peso molecular   | Moléculas prototípicas y su PM  |
|--|--|---|
| <p>Solutos de bajo peso molecular    HIDROSOLUBLES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Derivados del catabolismo protéico somático</li> <br/> <li>➤ Derivados del microbioma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;500 Da</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urea (60 Da)</li> <li>• Guanidinas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimetilarginina asimétrica (ADMA) (202 Da)</li> </ul> </li> <li>• Aminas alifáticas (metilaminas): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Óxido de trimetilamina (TMAO) (75 Da)</li> </ul> </li> <li>• Fenilacetilglutamina (PAG) (264 Da)</li> </ul> |
| <p>Productos LIGADOS A PROTEÍNAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Derivados del microbioma</li> <br/> <li>➤ Productos de glicación avanzada (AGE)</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La mayoría moléculas de bajo peso molecular</li> </ul>            | <p>Compuestos aromáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FENOLES: p-cresil sulfato (187 Da)</li> <li>• INDOLES: indoxil sulfato (213 Da)</li> </ul>   |
| <p>Moléculas “medianas”/grandes de alto peso molecular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Péptidos de la activación de la inmunidad/inflamación</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 500-60.000 Da</li> <li>▪ (&gt;50% mayores de 12000 Da)</li> </ul> | <p>β<sub>2</sub>-microglobulina (11818 Da)</p>  |

# TOXICIDAD DE LA UREA: CARBAMILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

- Es el producto final cuantitativamente más importante del catabolismo protéico, producido en el hígado a partir del amonio.
- La urea es un gran diseño biológico de compostaje: combina productos muy tóxicos en un compuesto de baja toxicidad.
- Pero urea produce indirectamente carbamilación de proteínas y aminoácidos

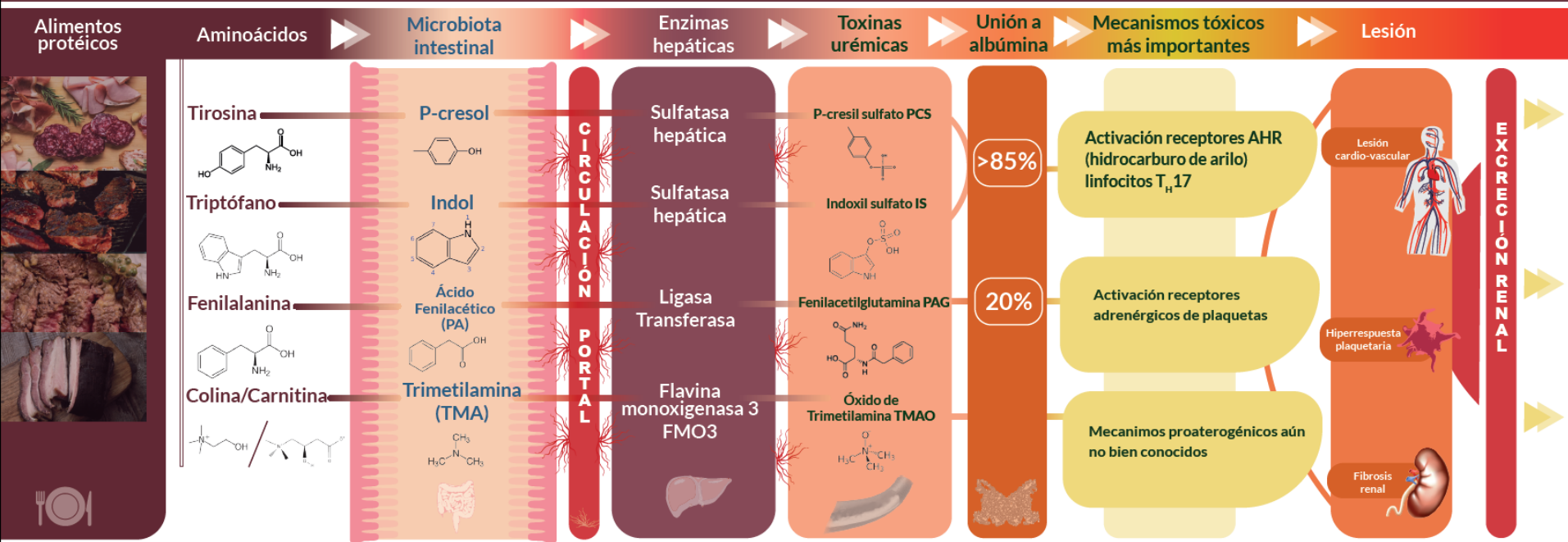


- **Urea** se descompone espontáneamente en solución acuosa y está en equilibrio con bajas concentraciones de **ácido ciánico** (99% urea y 1% ácido ciánico).
- El **tiocianato**, producto de combustión derivado del tabaco, por efecto de inflamación/efecto de mieloperoxidasa (MPO) → **ácido isociánico**.
- **Ácido ciánico/cianato** está en equilibrio con su forma reactiva **ácido isociánico**.
- El **ácido isociánico** tiene un **grupo carbamilo (en rojo)** a:
  - Extremo N-terminal de las proteínas
  - Aminoácido (AA) **lisina** de los polipéptidos (transformándolo en homocitrulina)
  - Grupos sulfhidrilo (-SH) de aminoácidos **metionina** y **cisteína**.
- La carbamilación de las proteínas condiciona su alteración estructural. Se asocia con **aumento de riesgo cardiovascular**:
  - La carbamilación de la EPO reduce su capacidad para eritropoyesis
  - La carbamilación del LDL colesterol potencia la aterogénesis
  - Los AA carbamylados no se incorporan a la síntesis de proteínas
- Con la caída del FGR en la ERC, el aumento de niveles de urea **intensifica la carbamilación**.
- El aumento de niveles de carbamilación de las proteínas es un factor de riesgo independiente para la **progresión de la ERC G2-4 a ERC G5**.



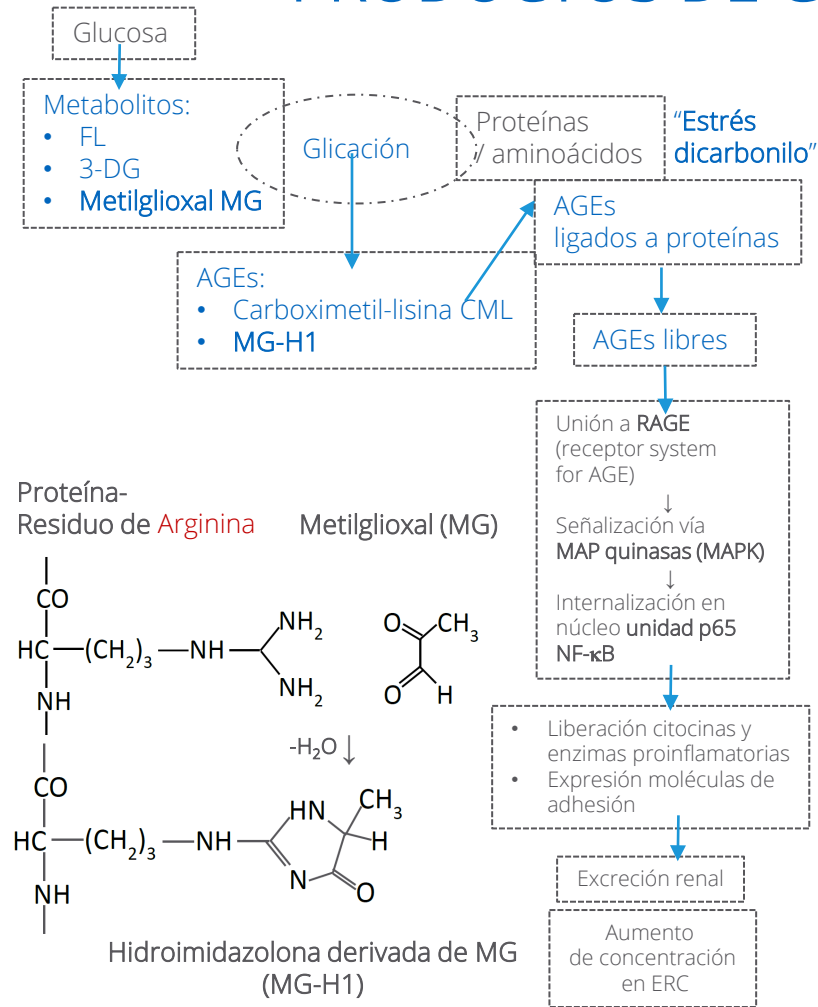
# TOXINAS URÉMICAS DERIVADAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

## Eje intestino-riñón



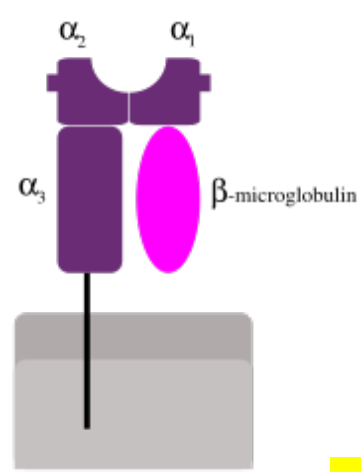
- Los niveles séricos de las toxinas derivadas del microbioma aumentan con la progresión de la ERC.
- Los niveles elevados de estas toxinas son un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular en enfermos con ERC.
- Las vías metabólicas que llevan a la producción de estas toxinas también producen compuestos con efectos benéficos para la función intestinal o vascular y para la protección contra la inflamación y el síndrome metabólico, siendo fundamentales para la comunicación entre órganos (intestino, hígado, riñón, corazón y cerebro).

# PRODUCTOS DE GLICACIÓN AVANZADA (AGEs)



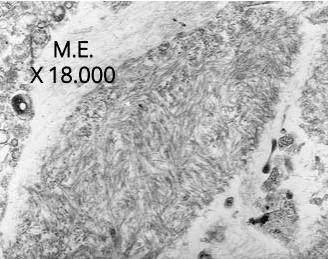
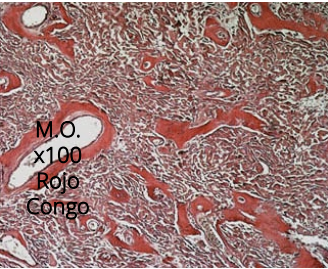
- AGEs (Advanced Glycation End Products) : grupo de compuestos formados por la reacción espontánea (no enzimática) de glucosa o fructosa y sus metabolitos con las proteínas y aminoácidos (AA). Este proceso se denomina GLICACIÓN.
- Los metabolitos de la glucosa a partir de los que se pueden producir AGEs son: Nε-fructosil-lisina (FL); **Compuestos dicarbonilos:** 3-desoxiglucosona (3-DG), metilglioxal (MG), glioxal.
- Los AGEs cuantitativamente más importantes son: Carboximetil-lisina derivada de FL (CML), Hidroimidazolona derivada de MG (MG-H1) (el dominante en la ERC)
- Los AGEs pueden formar residuos glicosados de las proteínas, llamados AGEs ligados a proteínas, y estos degradarse a AA glicosados llamados aductos de AGEs libres.
- AGEs modifican los dominios funcionales de las proteínas produciendo su inactivación o disfunción (**estrés dicarbonilo**): MG-H1 modifica los residuos de arginina de las proteínas (**proteoma dicarbonilo**). El AA **arginina** se encuentra con frecuencia en los **dominios funcionales de las proteínas**. Los targets protéicos de glicación por MG (colágeno tipo IV, LDL) inducen **inflamación vascular renal**.
- AGEs se unen a RAGE y vía MAPK y p65 NF-κB producen activación inflamatoria
- Los AGEs libres son la forma en que son eliminados por el organismo vía renal. Se acumulan progresivamente con la caída del FGR en la ERC. En ERC 5: AGEs libres ↑concentración x 4-40 veces.

# $\beta_2$ -MICROGLOBULINA



- Constituye la cadena ligera del HLA.
- Se libera con la apoptosis linfocitaria tras activación inmunológica /inflamatoria.
- Eliminación renal (no se le conoce enzima proteolítico): niveles de  $\beta_2$ M aumentan progresivamente con la caída de filtrado.
  - Concentraciones aumentan a 10-15 mg/L en enfermos en ERC G5.
  - En enfermos en diálisis, sus concentraciones aumentan marcadamente (>20 mg/L) cuando la diuresis residual es menor de 400 ml/24h.
- Una de las toxinas urémicas con mayor efecto clínico en ERC G5: concentraciones séricas superiores a 27,5 mg/L aumentan la mortalidad cardiovascular un 5-6 % y la infecciosa un 2% por cada mg/L de incremento.

- Concentraciones elevadas de  $\beta_2$ M representan riesgo potencial para el desarrollo de amiloidosis por  $\beta_2$ M:
  - $\beta_2$ M circulante tiende a la deposición en los tejidos y a la polimerización en fibrillas de amiloide.
  - Su toxicidad es fuertemente ampliada por el ambiente de inflamación, stress oxidativo y acumulación de AGEs: **carboximetil lisina (CML)** es un componente nativo de las fibrillas de amiloide por  $\beta_2$ M
- Amiloidosis osteoarticular o sistémica / visceral (pared vascular):
  - Artropatía amiloide (quistes óseos subcondrales)
  - Síndrome del túnel carpiano (atrofia eminencia tenar e hipotenar)
  - Edema/derrame articular, espondiloartropatías.
  - Fracturas patológicas, tenosinovitis.
  - Depósito miocárdico y valvular cardíaco
  - Hipertensión arterial pulmonar
  - Amiloidosis tracto gastrointestinal.

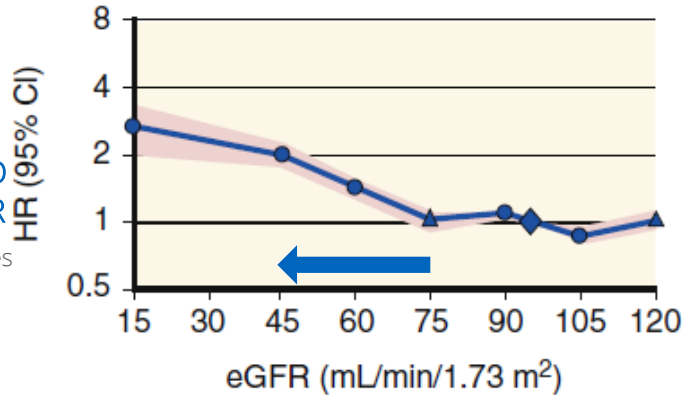


# COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

- ✓ Los pacientes con ERC tienen un riesgo CV que multiplica por 4 el de la población general.
- ✓ El 25-30% de los enfermos con ERC han muerto por enfermedad cardiovascular antes de alcanzar la categoría ERC G5.
- ✓ ERC G5 riesgo x 20 de muerte de causa cardiovascular.
- ✓ Los factores de riesgo CV tradicionales son los mayores contribuyentes a la mortalidad CV en ERC G 2-3.....
- ✓ .....siendo los factores de riesgo CV desarrollados con la ERC los más prevalentes en ERC G 4-5.
  
- ✓ Reducción de FGR y albuminuria aumentada son predictores independientes de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

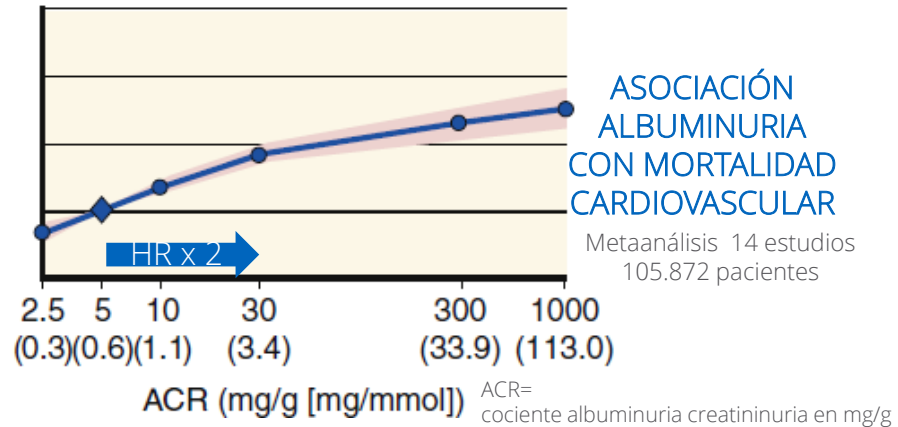
## ASOCIACIÓN FGR CON MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Metaanálisis 21 cohortes  
1.234.182 pacientes



## ASOCIACIÓN ALBUMINURIA CON MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Metaanálisis 14 estudios  
105.872 pacientes



# COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

## FISIOPATOLOGÍA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ERC

### FACTORES RIESGO CV ERC

#### Factores de riesgo CV tradicionales:

HTA, HVI, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo

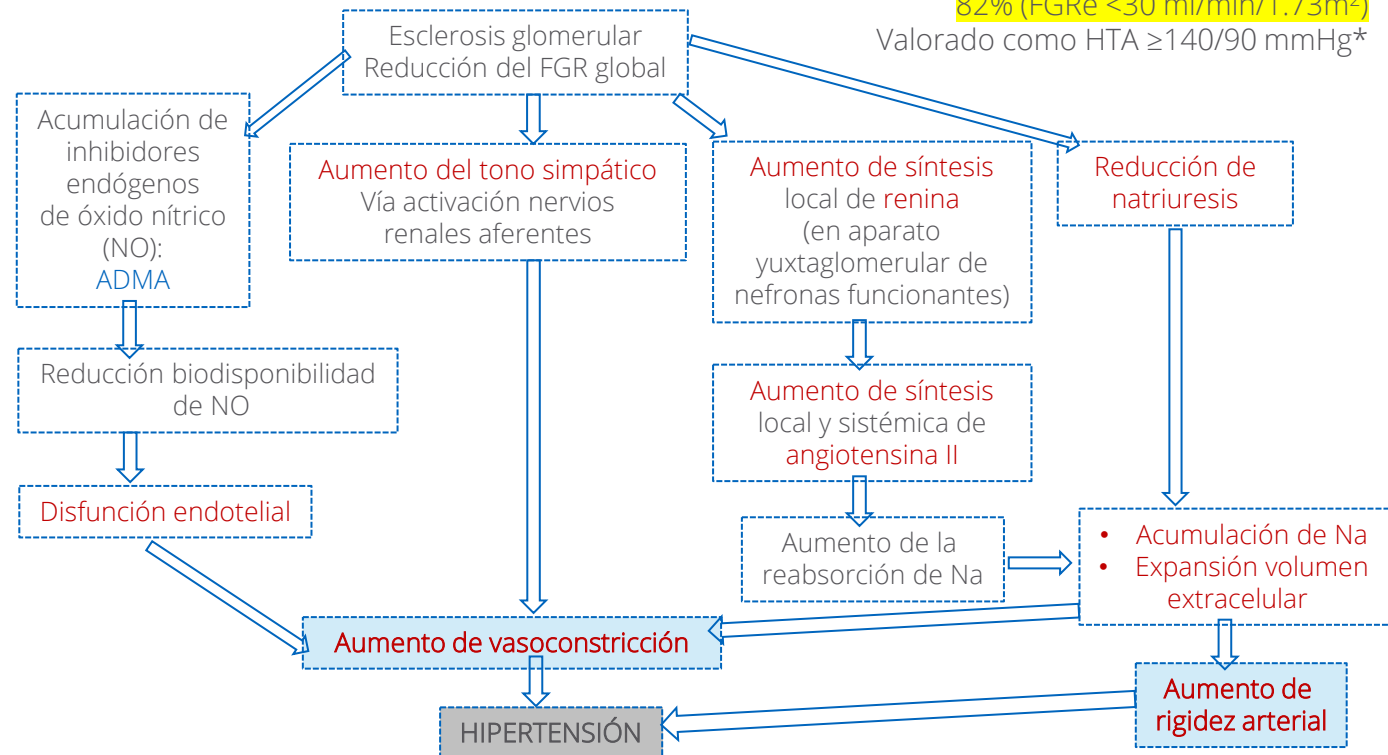
#### Factores de riesgo CV desarrollados con ERC:

- Sobrecarga de volumen,
- Activación SRAA
- Aumento del tono simpático
- ADMA
- Reducción de disponibilidad NO
- Albuminuria / proteinuria,
- Estimulación de factores prohipertróficos y profibrogénicos
- Disfunción endotelial
- Estrés oxidativo
- Inflamación
- Malnutrición
- Rigidez arterial. Arterioesclerosis
- Ateromatosis íntima arterial
- Calcificación media arterial
- Resistencia a la insulina
- Disregulación de adipocinas
- Anemia
- Trastornos de la coagulación
- Acidosis metabólica
- Deficiencia de vitamina D
- ↓ Klotho
- ↑ FGF23
- Hiperfosfatemia
- Hiperparatiroidismo
- Carbamilación de proteínas
- Estrés dicarbonilo
- Indoxil sulfato, p-cresil sulfato
- Fenilacetilglutamina
- Óxido de trimetilamina.

HTA es la clínica más frecuente de ERC: 18% (FGRe  $\geq 90$ ), 41% (60-89), 71% (45-59), 78% (30-44),

82% (FGRe  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

Valorado como HTA  $\geq 140/90$  mmHg\*



Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovascular Research* (2023) 00, 1-16.

\*Inker LA, Coresh J, Levey AS et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (2011) 22: 2322-2331.

# COMPLICACIONES CV: CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR

## Inhibidores de la calcificación en ERC:

Magnesio  
Vitamina K  
Matrix-Gla-Protein  
Pirofosfato

Reducidos en ERC

- Los pacientes con ERC padecen calcificación vascular acelerada.
- La mineralización se produce por depósitos de **hidroxiapatita**  $[Ca_5(PO_4)_3(OH)]$  en los tejidos vasculares.
- **Hiperfosfatemia** induce la transición fenotípica de células musculares vasculares lisas a fenotipos osteoblásticos.

## Inductores de la calcificación en ERC:

Fosfato  
Calcio  
Inflamación  
Apoptosis  
Toxinas urémicas  
Carbamilación protéica

Aumentados en ERC

## LOCALIZACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN



### CALCIFICACIÓN DE LA ÍNTIMA: ATEROSCLEROSIS

- En pacientes con signos de síndrome metabólico/factores de riesgo CV tradicionales: obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, HTA).



### CALCIFICACIÓN DE LA MEDIA: RESPUESTA ESPECÍFICA DE LA ERC

- En pacientes con:
  - Enfermedad mineral ósea con mal control
  - Hipertrigliceridemia
  - Aún sin factores de riesgo tradicionales

La valoración con las técnicas de imagen estándar no permite diferenciar entre calcificación intimal o medial

## PATRÓN DE MINERALIZACIÓN



**MICROCALCIFICACIÓN (~5  $\mu\text{m}$ ):** menores a los límites de resolución por las técnicas de imagen tradicionales.

- **Calcificación intimal** → inestabilidad de la placa → riesgo de rotura e infarto agudo de miocardio → inducción de inflamación vascular
- **Calcificación medial** → inducción de inflamación vascular



**MACROCALCIFICACIÓN (>50  $\mu\text{m}$ ):**

- **Calcificación intimal** → ↑ rigidez de la placa + estenosis del vaso
- **Calcificación medial** → ↑ rigidez arterial → ↑ postcarga cardíaca → insuficiencia cardíaca

# COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

## Insuficiencia cardíaca

- *Aparición progresiva* de **hipertrofia ventricular izquierda** (HVI) (70-80% en ERC G5) con **fibrosis intersticial** del miocardio hipertrofiado.
- **60%** con fracción de eyección (FE) preservada, **40%** con FE reducida.
- Ambas formas se asocian con **alto riesgo** de mortalidad.

## Enfermedad coronaria

- En **fases precoces** de la ERC aparece **calcificación de la media** coronaria.
- En **fases avanzadas** se caracteriza por **calcificación medial e intimal**.
- La incidencia y severidad de la enfermedad coronaria **oclusiva** aumenta conforme el FGR declina, llegando a ser del **50%** en ERC G5.
- En ERC G2-3 >30% de los enfermos presentan **calcificación valvular aórtica o mitral**. Llevará a la **estenosis aórtica**.

## Ictus

- ERC 3-4 **aumenta el riesgo** para ictus isquémico o hemorrágico. La mayoría son **isquémicos**.
- En ERC 5D el riesgo de ictus es **5-10 veces mayor** que en población general, con **alta mortalidad**.

## Enfermedad arterial periférica

- La padecen **1/4** de los pacientes con ERC y **1/2** con ERC G5, mayor frecuencia en **diabéticos**.
- Provocada más frecuentemente por **calcificación de la media** arterial.
- **Revascularización** con **peores resultados** que en población general.
- Se asocia con **alta mortalidad**.

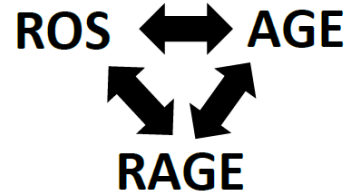
## Otras patologías CV asociadas con ERC

- **Fibrilación auricular**: 15-20% de prevalencia en ERC G5.
- **Pericarditis urémica**: en 6-10% de los enfermos con ERC avanzada, con escasa repercusión ECG. Derrame hemático en 50%.

# INFLAMACIÓN Y MALNUTRICIÓN

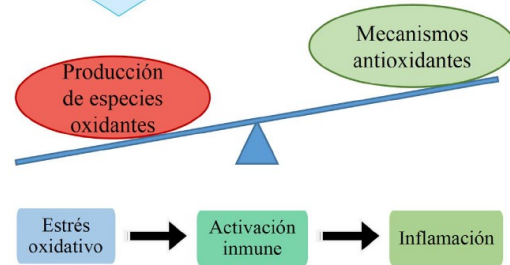
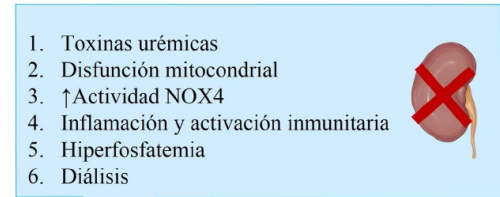
- ✓ **Epidemiología inversa en la ERC:** *observación paradójica de que la asociación que se manifiesta en la población general entre hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad y pronóstico desfavorable incluyendo muerte CV, puede no existir o producir el efecto inverso en enfermos renales.*
- ✓ *Son los pacientes con inflamación y malnutrición los que presentan la epidemiología inversa.*

- **Estrés oxidativo** aumenta desde fases tempranas de la ERC y correlaciona con la progresión de la enfermedad:  
↑ Especies reactivas de oxígeno (ROS) aceleran formación de AGEs y estos promueven a su vez la formación de ROS.



- **Malnutrición y disfunción endotelial** están relacionados parcialmente con **estrés oxidativo e inflamación**.
- *La tríada **malnutrición, inflamación y aterosclerosis acelerada** se denomina **síndrome MIA**. Genera un círculo vicioso, que con frecuencia lleva a la muerte por enfermedad CV.*
- La **sarcopenia** es común en la ERC por:
  - Inflamación crónica.
  - Acidosis metabólica.
  - Falta de aminoácidos: molestias digestivas, efecto anorexígeno de las toxinas urémicas, restricciones dietéticas, carbamilación de las proteínas.
  - Anabolismo ineficiente: por resistencia a GH/IGF-1 e insulina y deficiencia de testosterona.
  - Aumento de las vías catabólicas: ubiquitina-proteasoma y miostatina.

- **La hipoalbuminemia (albúmina < 38 g/L) es el factor predictivo de mortalidad más potente en enfermos renales, refleja la reducción de la ingesta de proteínas y empeora en la inflamación e infección.**



Principales causas del estrés oxidativo en pacientes con ERC. NOX4: enzima NADH oxidasa 4\*



# MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS Y METABÓLICAS: DISLIPEMIA

- Es típica la hiperlipemia por *disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa*, con:
  - hipertrigliceridemia
  - aumento de lipoproteínas de baja densidad (↑ LDL, ↑ VLDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (↓HDL)

|     | Colesterol total | HDL colesterol | LDL colesterol | Triglicéridos |
|-----|------------------|----------------|----------------|---------------|
| ERC | Sin cambios      | ↓              | ↑              | ↑↑            |

## METABOLISMO HIDROCARBONADO Y HORMONAS

- Alteraciones del metabolismo glucídico:
  - **Fases iniciales:** intolerancia a la glucosa por hiperinsulinismo.
  - **Fases avanzadas:**, mayor posibilidad de hipoglucemia por reducción del catabolismo renal de la insulina y sus precursores
- Aumento de niveles de **adipocinas**:
  - ↑ niveles de **leptina** con efecto anorexígeno
  - ↑ niveles de **adiponectina** se relacionan con malnutrición y ↓ FGR y son predictores de mortalidad en ERC.
- Aumento de **hormona del crecimiento (GH/IGF-1)** con resistencia a su efecto..
- Reducción de **testosterona** y de **progesterona** con elevación de **hormonas gonadótropas (FSH, LH y LH-RH)**.
- Aumento de **prolactina** con ginecomastia. Por disminución de aclaramiento renal e hiperproducción

# MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

- **Signos tempranos (desde categoría G3)** incluyen alteraciones leves de:
  - Memoria
  - Concentración
  - Sueño
- **En fases avanzadas (categoría G4-G5)** pueden aparecer:
  - Neuropatía periférica, de **predomino sensitivo, distal y en extremidades inferiores**.
  - Signos de irritación neuromuscular:
    - Fasciculaciones o contracciones musculares
    - Calambres
    - Síndrome de piernas inquietas
  - **Encefalopatía urémica** es una complicación grave, incluye un espectro de alteraciones, desde cambios mentales (cambios emocionales, depresión, ansiedad) al coma.
    - Los signos motores son raros.
    - Se manifiesta como:
      - Temblor fino intencional
      - Asterixis
      - Hiperreflexia
    - En fases avanzadas de la encefalopatía:
      - Alteraciones de la marcha
      - Alteraciones del habla
      - Reducción del nivel de conciencia
- Toda esta sintomatología neurológica responde bien al **tratamiento con diálisis**.

# MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

- **Anorexia:** el síntoma digestivo más temprano de la uremia, especialmente inapetencia a la ingesta de carne.
- **Náuseas y vómitos** de predominio matutino.
- *Fetor urémico* u olor a orina del aliento, se produce por transformación de la urea en amoníaco en la saliva.
- Lesiones inflamatorias y ulcerativas del tubo digestivo.
- **Angiodisplasia intestinal**, con sangrado digestivo recidivante, es una complicación no poco frecuente de los enfermos urémicos.
  - Estas lesiones son producidas por la calcificación de la pared arterial.

## ANOMALÍAS DE LA PIEL

- **Color de la piel pálido terroso** característico.
- **Hiperpigmentación** por retención de productos del catabolismo del heme y bilirrubina.
- **Prurito** : frecuente en las fases avanzadas, inducido por
  - uremia
  - hiperparatiroidismo secundario
  - hiperfosfatemia (depósito de fosfato cálcico)
  - sequedad cutánea (atrofia de glándulas sudoríparas)
  - neuropatía periférica
  - pseudoporfiria (depósito de productos de catabolismo del heme).

# TRATAMIENTO PREVENTIVO

## EVITAR LA OBESIDAD

- La proteinuria es una complicación muy reconocida de la obesidad mórbida.
- La obesidad, aún sin ser grave, produce frecuentemente proteinuria en pacientes nefrectomizados o monorrenos.

## CONTROLAR LA DIABETES

- Diabetes es uno de los factores principales que aumenta el riesgo de nefropatía y la primera causa de ERC. **Uno de cada tres pacientes diabéticos padecen ERC.**
- Existe una correlación entre la intensidad de la hiperglucemia y el riesgo de desarrollar albuminuria.
  - El objetivo es tratar con el objetivo de HbA1c inferior al 7 %.

## CONTROLAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- La HTA es uno de los factores de riesgo mayores para ERC. **Uno cada cinco pacientes hipertensos padecen ERC.**
- El nivel de presión sistólica es un factor de riesgo más potente que el diastólico.

## CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR COMUNES

- Tabaquismo
- Sedentarismo: promover el ejercicio físico, que reduce la mortalidad cardiovascular.
- Dislipemia: reducir con **estatinas** los niveles de LDL-col. Se atenúa su efecto reductor de enfermedad CV con la progresión de la ERC

# DIETA Y NUTRICIÓN EN ERC

## PAPEL DEL SODIO Y POTASIO EN LA DIETA EN LA ERC

- La restricción de sal es útil si hipertensión arterial y/o sobrecarga de volumen.
- Dieta rica en potasio es beneficiosa en la ERC. Hiperkaliemia inducida por la dieta es rara en la ERC G1-3
- En las fases avanzadas de la ERC puede ser necesario restringir los alimentos ricos en potasio para controlar la hiperkaliemia. Se indica si  $K > 5,8$  mEq/L.

## PÉRDIDA DE PESO EN SOBREPESO

- *En estos enfermos las intervenciones para reducir peso son muy efectivas: una reducción de peso del 12% reduce la proteinuria en un 80%.*

## RESTRICCIÓN DE FOSFATO

- Dieta con restricción de fosfato:
  - Reducir o evitar carnes rojas y productos lácteos.
  - Limitar alimentos procesados que contienen aditivos basados en fosfatos
- Favorecer entre los alimentos protéicos aquellos con un **índice fósforo/proteínas más favorable**, p.ej. carnes blancas.

## SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE MALNUTRICIÓN

- En ERC G 4-5 valoración del estado nutricional para prevenir y diagnosticar malnutrición: *seguimiento de albuminemia*, cálculo del *índice de aparición de nitrógeno protéico* para estimar ingesta diaria de proteínas (g/kg/24h) a partir de concentración de urea en orina de 24 horas, *bioimpedancia*, *encuestas dietéticas*, *valoración global subjetiva (SGA)*, *medidas antropométricas*.
- Consejo dietético.
- Pueden ser necesarios **suplementos nutricionales**: orales, vía sonda enteral o parenterales/intradiálisis.

# TRATAMIENTOS NEFROPROTECTORES

SGLT-2  
(Inhibidores del  
cotransportador  
sodio-glucosa 2)



Vasoconstricción  
Arteriola aferente

↓ Hipertensión glomerular

Vasodilatación  
arteriola eferente

↓ Hipertensión glomerular



Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA):

- Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA)
- Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

Alta  
ingesta  
protéica



Vasodilatación  
arteriola aferente

↑ Hipertensión glomerular

La **ingesta proteica** produce dilatación de la arteriola aferente con hiperfiltración glomerular

- La **RESTRICCIÓN PROTÉICA** enlentece la progresión de la ERC.
- Un régimen razonable es reducir la ingesta de proteínas hasta **0,8-1/kg/día** en ERC 3-4.
- En categoría G5D **1,2 g/kg/día** (no restricción protéica).

Control de los factores de riesgo CV

Tratamientos nefroprotectores:

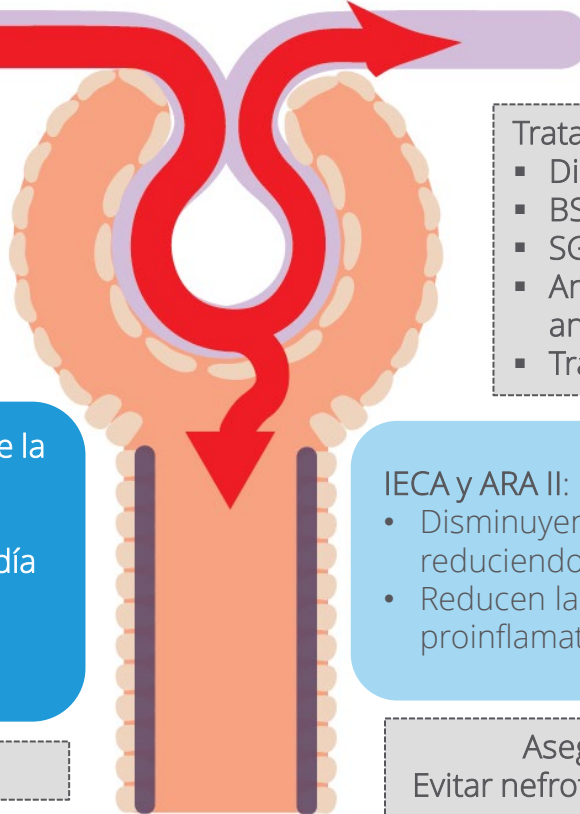
- Dieta hipoprotéica
- BSRAA
- SGLT-2
- Antialdosterónicos (efectos antiinflamatorios y antifibróticos)
- Tratamiento antihipertensivo

IECA y ARA II:

- Disminuyen el tono de la arteriola eferente glomerular, reduciendo la presión intraglomerular y la proteinuria.
- Reducen la actividad de angiotensina II y su acción proinflamatoria, y su efecto inductor de lesión y fibrosis.

Asegurar hidratación correcta

Evitar nefrotóxicos como los antiinflamatorios



# TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA ERC

## 1. Controlar el nivel de la fosfatemia:

Dieta de restricción del fósforo  
Captadores del fósforo  
(sevelamer, lantano, Ca-Mg, compuestos férricos...)

**Fósforo:** mantenerlo en el rango normal

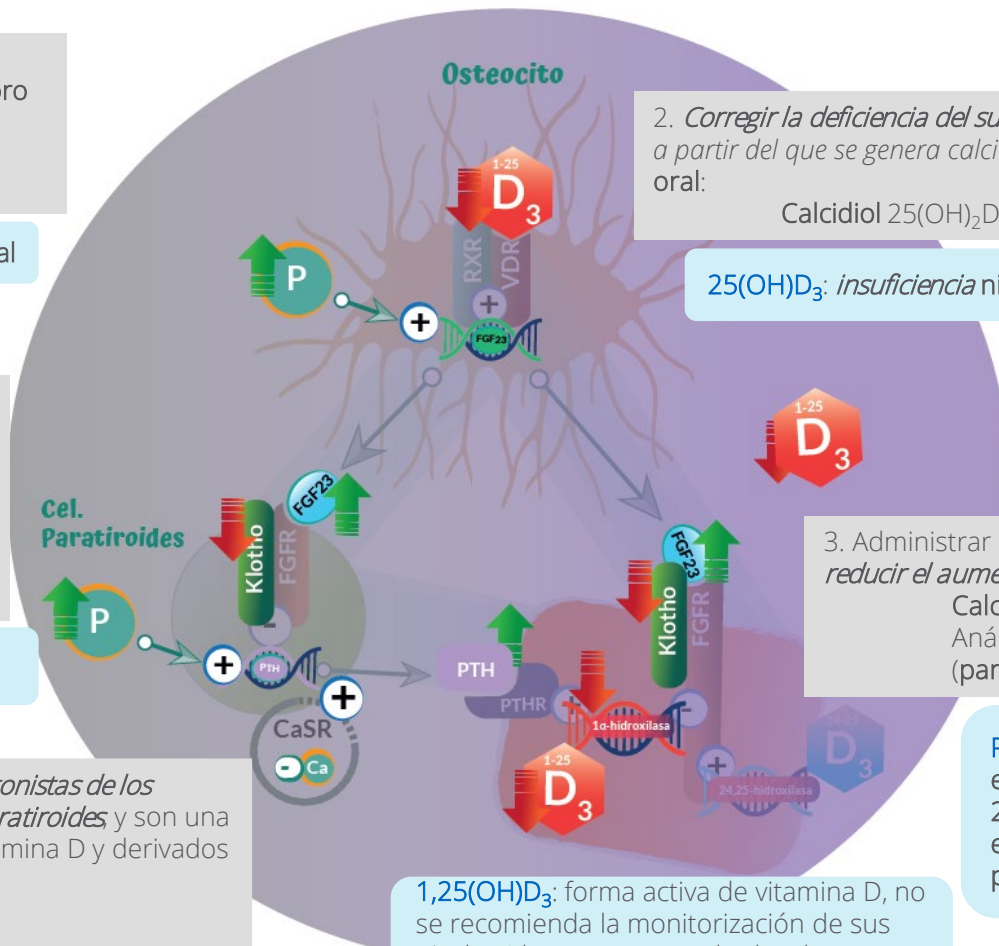
## 5. El tratamiento debe modularse para mantener niveles de P y Ca dentro del rango normal:

- Vitamina D :  
↑ calcio ↑ fósforo
- Calcimiméticos:  
↓ calcio ↓ fósforo

**Calcio:** mantenerlo en el rango normal

4. Los *calcimiméticos* actúan como agonistas de los *receptores sensores de calcio en las paratiroides* y son una potente asociación terapéutica a vitamina D y derivados *para controlar el hiperparatiroidismo*.

Cinacalcet oral  
Etelcalcetide IV



2. Corregir la deficiencia del sustrato nutricional de vitamina D a partir del que se genera calcitriol con vitamina D no activa oral:  
Calcidiol 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

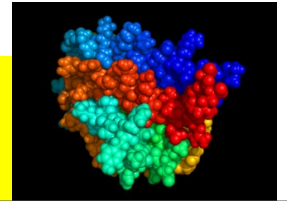
25(OH)D<sub>3</sub>: insuficiencia niveles <20 y déficit <10 ng/ml,

3. Administrar *vitamina D activa o derivados para reducir el aumento de niveles de PTH*:  
Calcitriol oral o IV 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>  
Análogos de vitamina D activa (paricalcitol oral o IV)

**PTHi:** normalidad < 80 pg/ml, en fases iniciales ERC hasta 200 pg/ml, en fases avanzadas 150-300 pg/mL.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: forma activa de vitamina D, no se recomienda la monitorización de sus niveles (desconocemos el valor de su monitorización).

# TRATAMIENTO ANEMIA RENAL: AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS (ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS / ESA)



Estructura molécula EPO

- Enfermos afectados de ERC G 4-5 en su gran mayoría.
- El objetivo es evitar hemoglobina  $< 9$  g/dL.
- Inicio de tratamiento con estimuladores de la eritropoyesis si hemoglobina  $< 10$  g/dl.
- Rango terapéutico 10-11,5 g/dL.
- *Niveles por encima de los terapéuticos aumentan la mortalidad cardiovascular en enfermos renales.*
- La mayoría pacientes con ESA precisan ferroterapia, que por el déficit funcional de Fe se administra vía IV.
- ESA pueden estimular el crecimiento de neoplasias.
- En un porcentaje muy bajo EPO puede inducir del desarrollo de aplasia pura de células rojas por mecanismo autoinmune (anticuerpos antiEPO).

## ESA DE ACCIÓN CORTA

- Se utilizan 1, 2 o 3 veces por semana, habitualmente vía intravenosa en enfermos en tratamiento con hemodiálisis.
- Son eritropoyetinas (EPO) recombinantes.

## ESA DE ACCIÓN PROLONGADA

- **Darbepoyetina** vía subcutánea semanal o bisemanalmente.
- **CERA** (siglas en inglés de Activador Continuo del Receptor de la Eritropoyetina) vía subcutánea bisemanal o mensualmente.
- En ambos casos la sustitución de segmentos de la cadena polipeptídica y adición de cadenas de carbohidratos prolonga la vida media de las moléculas.

## ESTABILIZADORES DEL HIF

- Diferentes moléculas que actúan como **inhibidores de la prolin hidroxilasa del HIF** están siendo evaluadas para el tratamiento de la anemia renal.
- Se administran vía oral.
- La Unión Europea ha autorizado en 2023 para uso clínico **roxadustat** y **daprodustat**.



# TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

OBJETIVO DE CONTROL TENSIONAL: <130/80 mmHg.

## BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (BSRAA)

- IECA O ARA II son la primera línea del tratamiento antihipertensivo en ERC. Precisan asociación con dieta hiposódica
- En **nefropatía proteinúrica** a pesar de tratamiento con IECA/ARA II ensayar **antialdosterónico** (riesgo hiperK).
- En ERC G5 en diálisis los BSRAA no han demostrado efecto cardioprotector.

## DIURÉTICOS

- Tiazidas menos efectivas con FGR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- En ERC avanzada usar **diuréticos del asa** (furosemida y torasemida), también puede usarse la **clortalidona**.

## BETABLOQUEANTES

- Mantienen efecto cardioprotector en ERC G5.

## ANTAGONISTAS DEL CALCIO (ACA)

- Usar **ACA no dihidropirínicos** (diltiazem, verapamil) por su efecto reductor de la proteinuria (dihidropirínicos tienen el efecto contrario).

## OTROS GRUPOS DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

- Alfabloqueantes
- Vasodilatadores
- Simpaticolíticos

## ASOCIACIONES

Las asociaciones antiHTA más indicadas en ERC son

- BSRAA+diurético
- BSRAA+antagonista del calcio
- No indicar betabloqueante + ACA no dihidropiridínico por doble efecto bradicardizante

# OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

## ACIDOSIS METABÓLICA

- Tratar a los pacientes con niveles de **bicarbonato inferiores a 22 mmol/L**.
- Este tratamiento reduce el efecto procatabólico de la acidosis.
- La **carga de Na<sup>+</sup>** puede contribuir a aumentar la sobrecarga de volumen, por lo que puede precisar la asociación de tratamiento con diurético del asa.
- La **acidosis refractaria** puede ser indicación de **diálisis**.

## HIPERKALIEMIA

- Evitar **K<sup>+</sup> > 5,5 mEq/L**.
- Para controlarla es indispensable **tratar la acidosis metabólica**.
- Puede requerir **reducción de la dosis de IECA / ARA II**.
- **Añadir tratamiento diurético** compensa la tendencia a la hiperkaliemia inducida por el IECA / ARA II.
- En caso de respuesta insuficiente al control dietético, se utiliza la **resín colestiramina**, o otros captadores de potasio como el **patiomer** o el **ciclosilicato de sodio y zirconio**, para la *hiperkaliemia inducida por BSRAA*.

# INDICACIONES DE DIÁLISIS CRÓNICA

→ Por criterio de nivel de filtrado en la ERC G5

- *Se recomienda* el inicio de diálisis cuando el FGR se reduce por debajo de 10 ml/min
- *Necesariamente* por debajo de 6 ml/min.
- Los pacientes diabéticos, o los que padecen mayor comorbilidad cardiovascular y mayor tendencia a edematización, pueden beneficiarse del inicio más precoz con FGR 10-15 ml/min.

→ Los criterios clínicos para inicio de diálisis crónica son:

1. Signos de uremia: *pericarditis, pleuritis o encefalopatía*
2. Síntomas de uremia: *anorexia, náuseas, prurito*
3. Hipervolemia o HTA resistentes al tratamiento médico
4. Deterioro progresivo del estado nutricional
5. Hiperpotasemia no controlada con tratamiento médico o acidosis metabólica grave

→ Las técnicas de diálisis contribuyen a la depuración de los distintos tipos de toxinas urémicas excepto los productos ligados a proteínas.

| ENFERMOS INCIDENTES<br>TRATAMIENTO DE<br>SOPORTE RENAL (2021) | 149 pmp<br>(pacientes por millón de<br>población) | ENFERMOS PREVALENTES<br>TRATAMIENTO DE<br>SOPORTE RENAL (2021) | 1387 pmp | Mortalidad<br>Anual* |
|---|---|--|----------|----------------------|
| Hemodiálisis  | 78,7 %  | Hemodiálisis   | 54,4 %   | 13,3 %               |
| Diálisis peritoneal   | 16,8 %  | Diálisis peritoneal  | 5 %      | 8,9 %                |
| Trasplante renal anticipado                                   | 4,5 %   | Trasplante renal   | 40,6 %   | 3,4 %                |



**Universitat**  
de les Illes Balears

