

Primer Curso
Cardio-Renal y Metabólico
para Atención Primaria

Abordaje terapeutico de la albuminuria deterioro renal, hiperfiltración, IECA/ ARA 2, iSGLT2, hiperfiltracion

Dr Jose Luis Górriz

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA
Universidad de Valencia.

16 de Septiembre de 2019



Definición y clasificación de ERC

Presencia de alteraciones en la función o de lesión renal de más de 3 meses de duración, **con implicaciones para la salud**



Criterios de ERC

Descenso del FG	< 60 ml/min/1.73m ²
Marcadores de lesión renal	Proteinuria, albuminuria
	Alteración del sedimento urinario
	Alteración en electrolitos o alteración en la función tubular
	Anomalías detectadas por técnicas de imagen
	Anomalías en la biopsia renal
	Historia de trasplante renal

Estadiaoje de la ERC

Tabla 4. Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular estimado y albuminuria⁶

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 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Las guías KDIGO recomiendan utilizar la ecuación de CKD-EPI para informar sobre el FG estimado y establecer los estadios de ERC



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Transplantation Reviews 26 (2012) 3–13

**TRANSPLANTATION
Review**

www.elsevier.com/locate/tr



Contents lists available at ScienceDirect

Primary Care Diabetes

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/pcd>



Proteinuria: detection and role in native renal disease progression

Jose Luis Górriz^{a,*}, Alberto Martínez-Castelao^{b,1}

^aServicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, Spain

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain

Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1182–1192

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (XI)

Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes

José Luis Górriz Teruel* y Sandra Beltrán Catalán

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

Review

Review of the renal endpoints used in cardiovascular safety clinical trials in type 2 diabetes mellitus patients and their importance in primary care

Jose Luis Górriz^{a,b,c,*}, Francesc Xavier Cos Claramunt^{d,e,f}, Natalia Duque^g, Arantxa Matali^h

<http://www.revistanefrologia.com>

© 2014 Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

**documento
de consenso**

Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica

Alberto Martínez-Castelao¹, José L. Górriz¹, Jordi Bover¹, Julián Segura-de la Morena², Jesús Cebollada³, Javier Escalada⁴, Enric Esmatjes⁵, Lorenzo Fácila⁶, Javier Gamarra⁷, Silvia Gràcia⁸, Julio Hernánd-Moreno⁷, José L. Llisterra-Caro⁹, Pilar Mazón⁶, Rosario Montañés⁸, Francisco Morales-Olivas², Manuel Muñoz-Torres⁴, Pedro de Pablos-Velasco⁵, Ana de Santiago⁹, Marta Sánchez-Celaya¹⁰, Carmen Suárez³, Salvador Tranche¹⁰

Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

Albuminuria

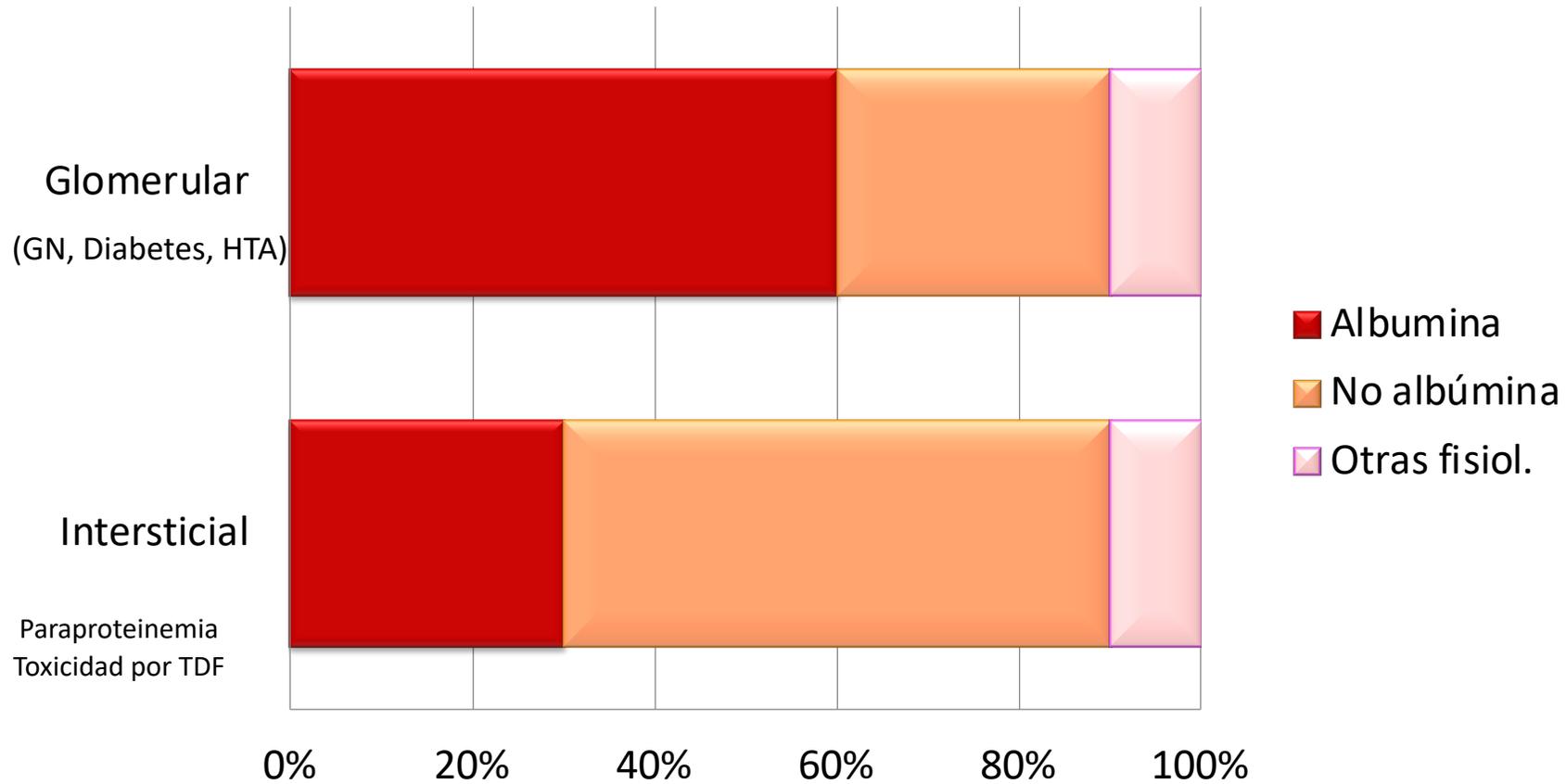
- La albúmina constituye la mayor parte de las proteínas filtradas por el riñón.
- El riñón eliminan pequeñas cantidades de proteínas en orina que pueden llegar fisiológicamente hasta los 150 mg /día.
- La albúmina es la proteína en orina predominante en la ERC secundaria a DM, enfermedad glomerular o HTA, causas mayoritarias de ERC en el adulto.
- La presencia en orina de proteínas de bajo peso molecular (β 2-microglobulina, α 1-microglobulina, etc) denota la existencia de enfermedad tubulo-intersticial.

TIPOS DE PROTEINURIA

- Fisiológica: Eliminación de 40-80 mg/día:
 - Albúmina: 10-15 mg/día
 - Proteína de Tamm-Horsfall
 - Proteínas de bajo peso molecular
- Proteinuria patológica o clínicamente significativa:
 - Glomerular (GN, DM, HTA):
 - ↑ Funcional tamaño poros MBG (cambios estructurales)
 - ↓ Cargas negativas en MBG
 - Factores hemodinámicos (↑ presión capilar glomerular)
 - Tubular (nefropatía tubular o nefrotoxicidad por fármacos):
 - Alteración en la reabsorción de proteínas a nivel tubular

Proteínas en orina

Tipos de proteinuria

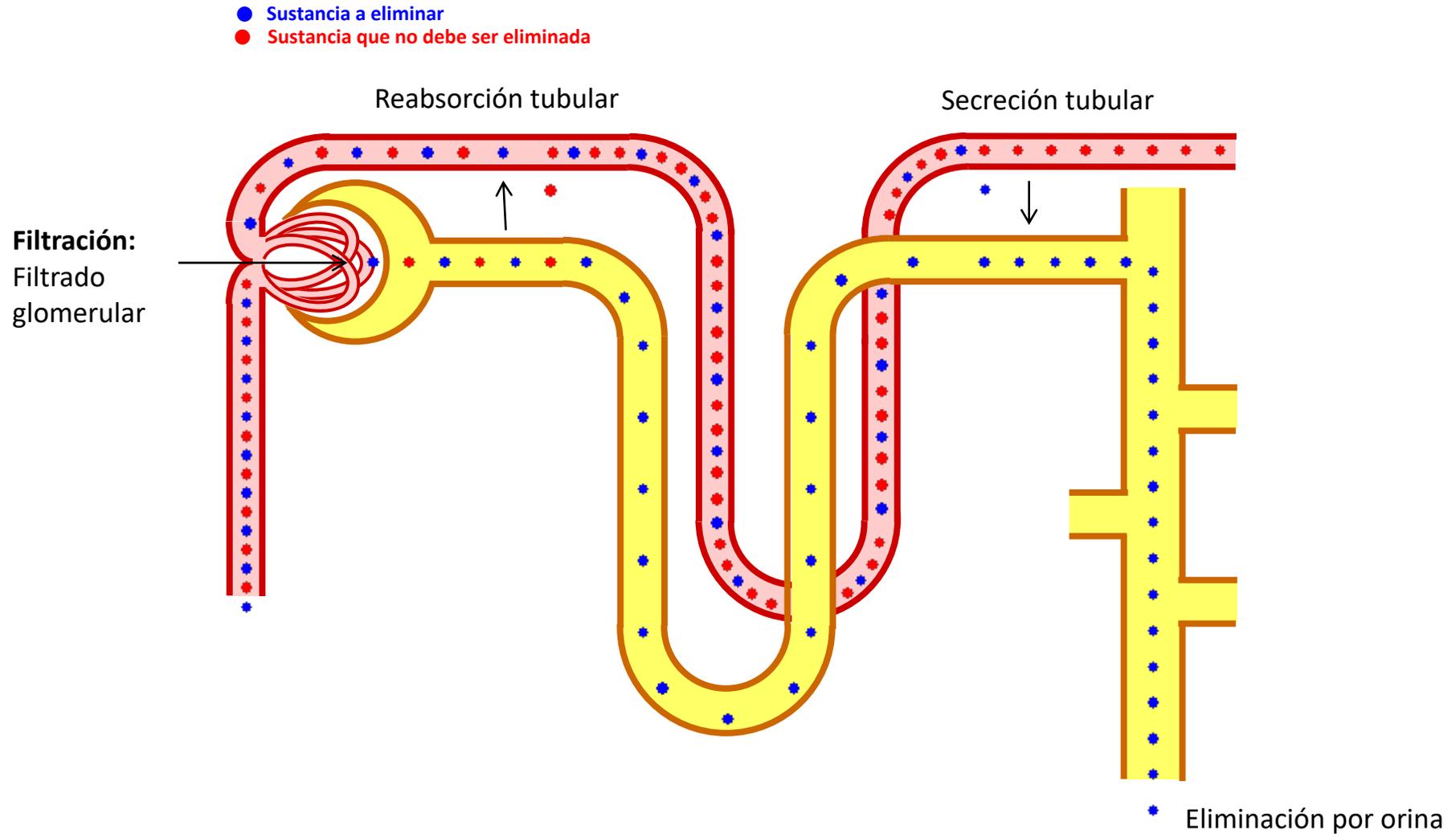


Cociente albumina/proteína en orina < 0.4 = proteinuria tubular (no albumina)*

Adaptado de Gorriz JL. Nefrología 2014;34(Suppl.2):1-81

* Samarawickrama A. HIV Medicine (2012), 13, 526–532

En el glomérulo renal se filtran 125 ml de líquido por minuto (180 l/día). Esto se denomina filtrado glomerular (suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionantes)

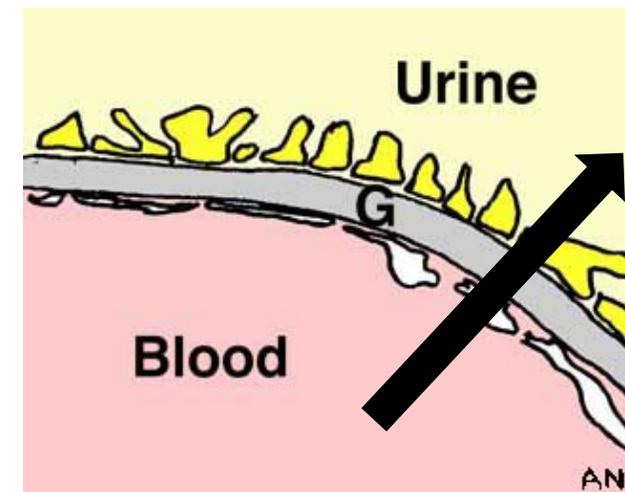
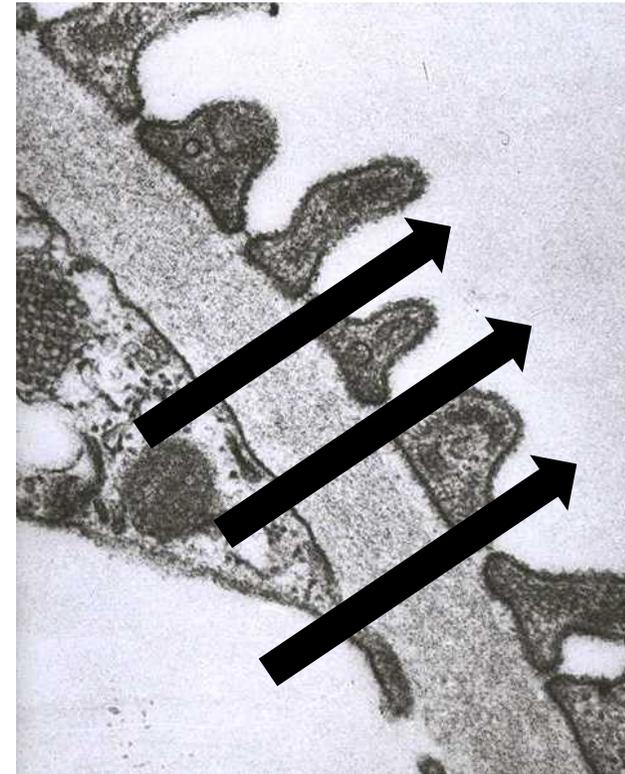
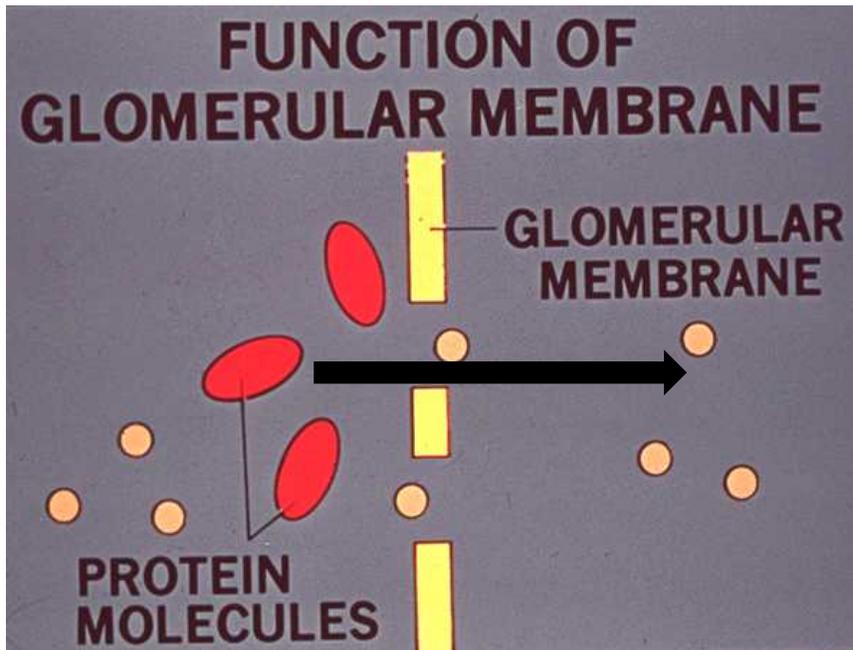


GFR (TFG): es el volumen de filtrado en una unidad de tiempo.

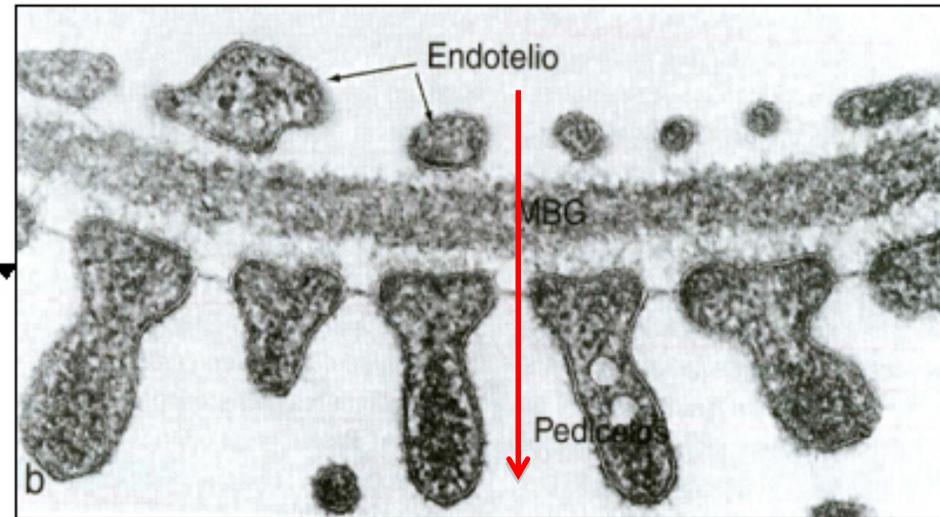
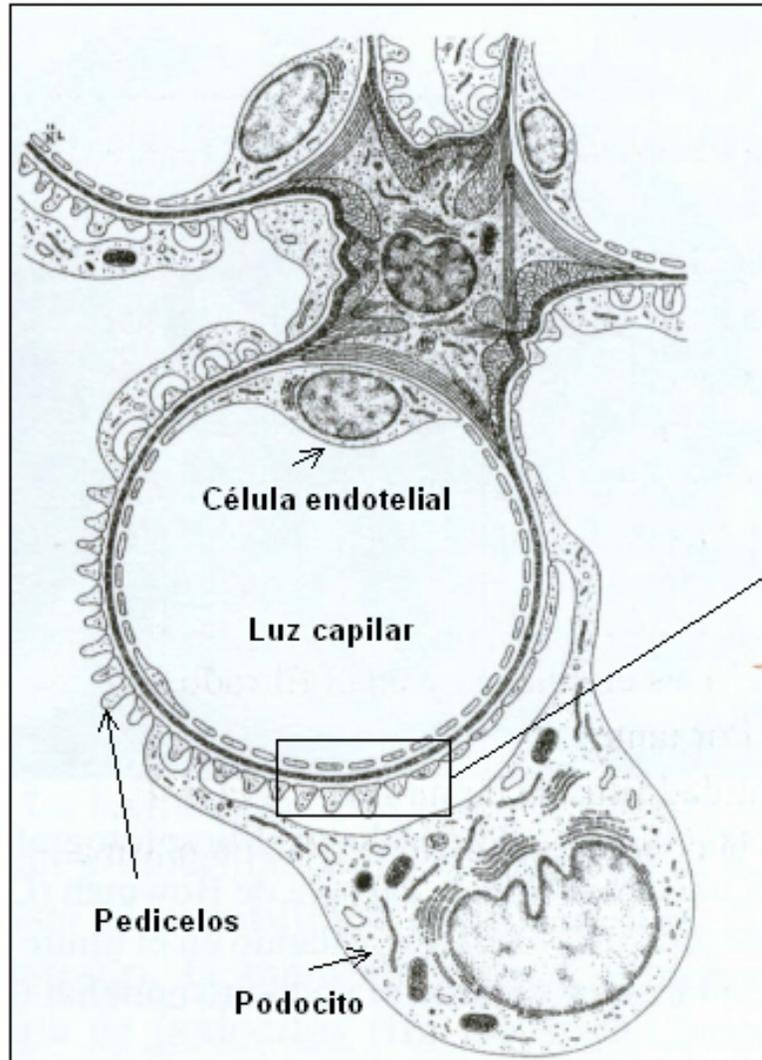
Suma de la filtración de cada una de las nefronas \cong medida de nefronas funcionantes

Filtrado glomerular

Filtración glomerular:
Paso a través de la membrana basal glomerular

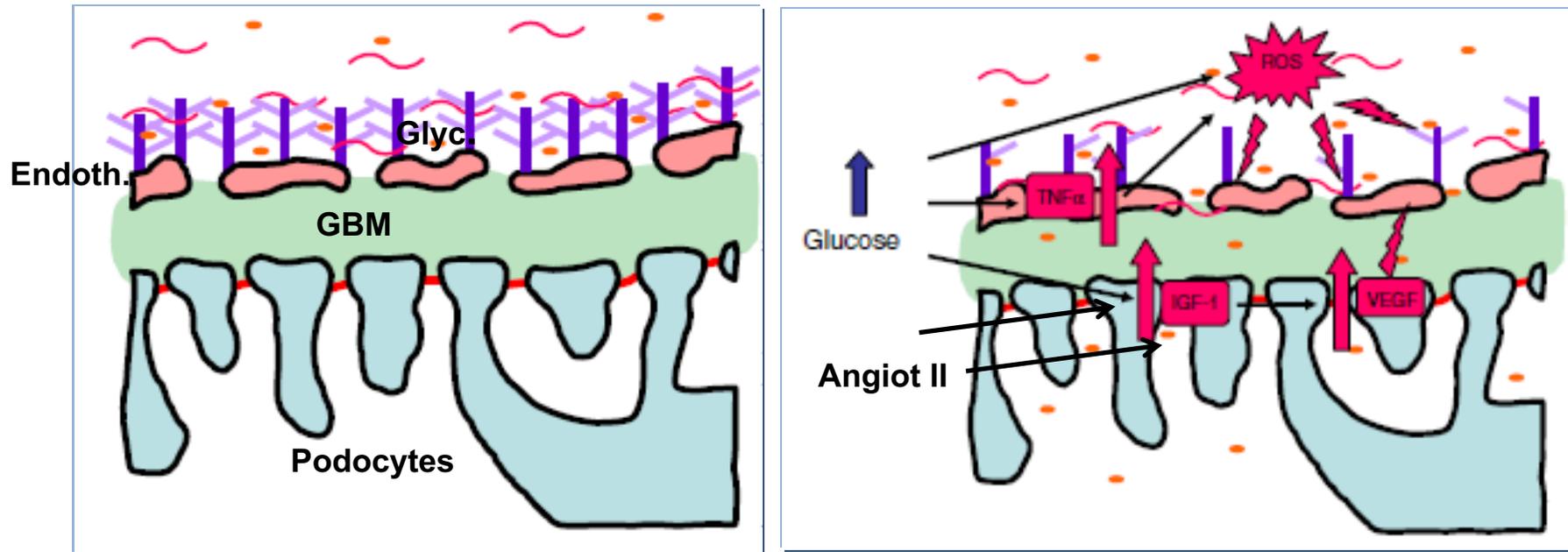


La MBG: Barrera de filtración glomerular



Barrera o Membrana de filtración glomerular

Mechanism of glomerular lesion in albuminuria

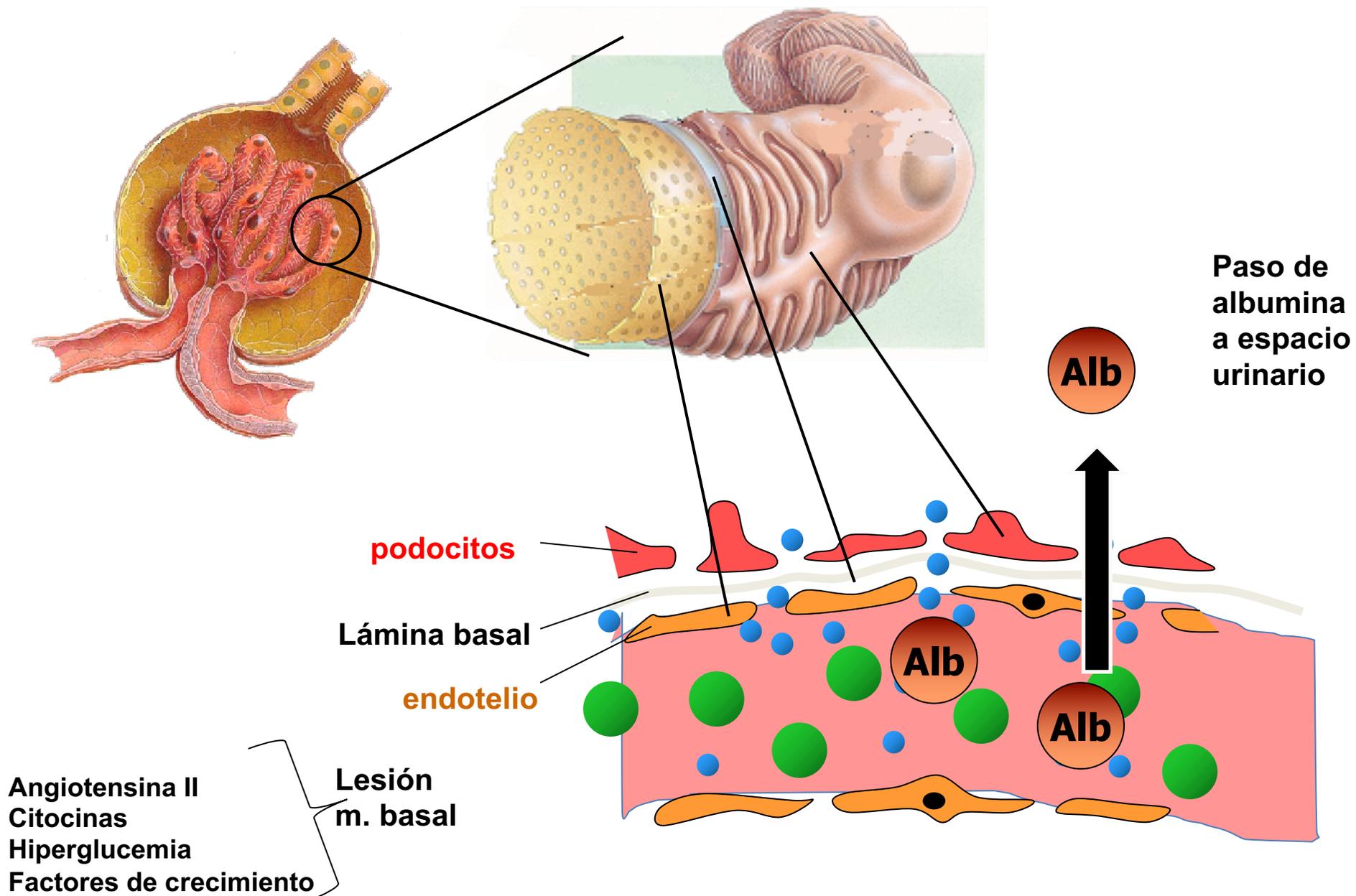


- **Endothelial alteration** (\uparrow permeability) y glicocalix (alt heparan sulfate):
 - Mediated by: Hyperglucemia, ROS, Cytokines, dyslipidemia and A II.
- **Podocyte alteration:**
 - \downarrow n^o of podocytes/density
 - Nephrin alteration (skeleton/ slit diafragm)
 - Charge alteration
- **Mesangial and endothelial vascular (\uparrow VEGF) alterations**

Albuminuria (Urinary albumin excretion)

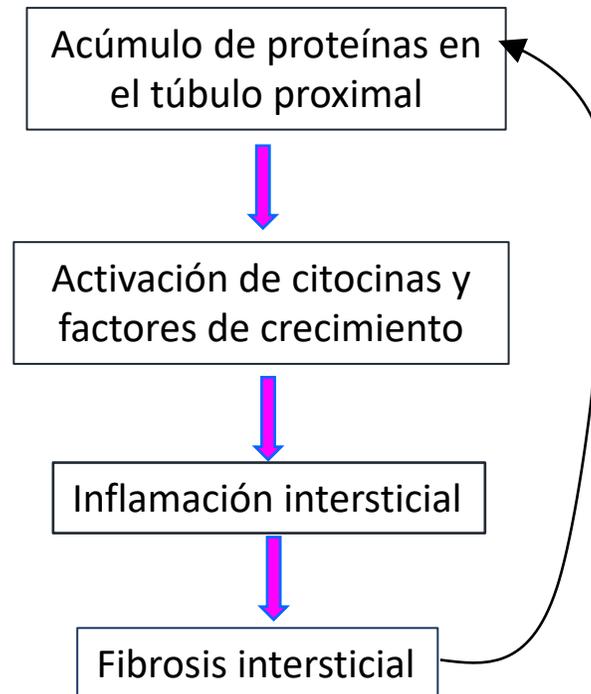
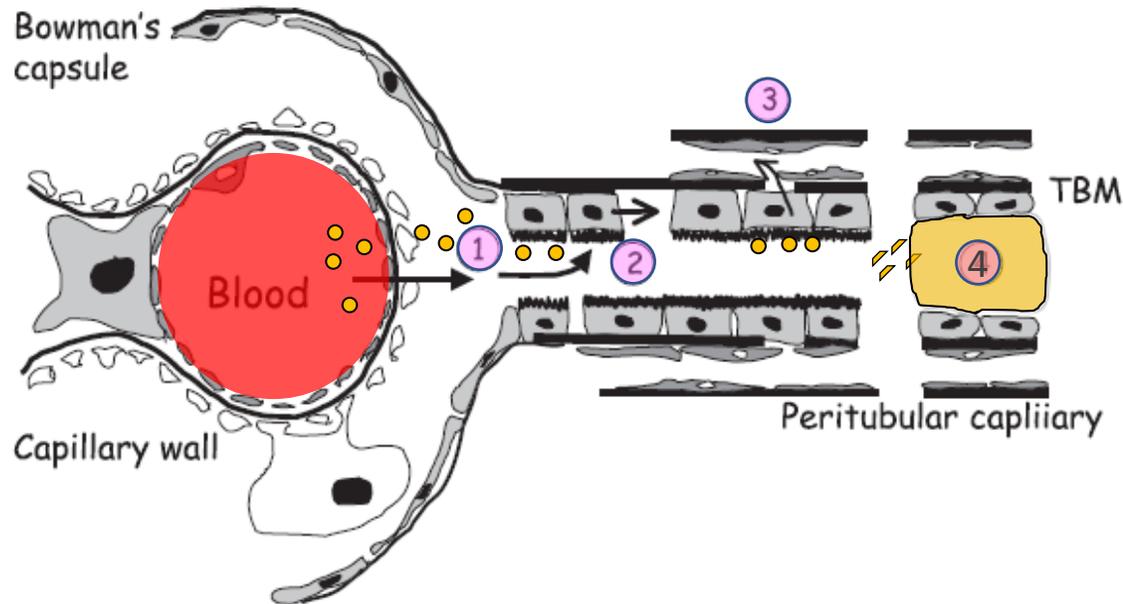
- Albuminuria es un marcador de enfermedad renal y enfermedad cardiovascular.
- Puede ser un reflejo de :
 - Disfunción vascular generalizada.
 - O mal funcionamiento leve de la barrera renal o reabsorción tubular.
- **Deteccion:** Cociente albúmina/creatinina en orina
 - El cociente en orina es mayor /mas adecuado que la concentración en orina.
 - Reduce la variabilidad intraindividual.

Mecanismo de producción de la albuminuria



Mecanismo de toxicidad de la proteinuria

- 1) La proteinuria activa a las células tubulares (\downarrow reabsorción) (las estimulan para producir citocinas)
- 2) Cels activadas \rightarrow Síntesis de citocinas, MCP-1, RANTES \rightarrow Daño tubular \rightarrow
- 3) Paso de toxinas a intersticio y cap peritubulares. En Tubulo distal \rightarrow agrava daño intersticial



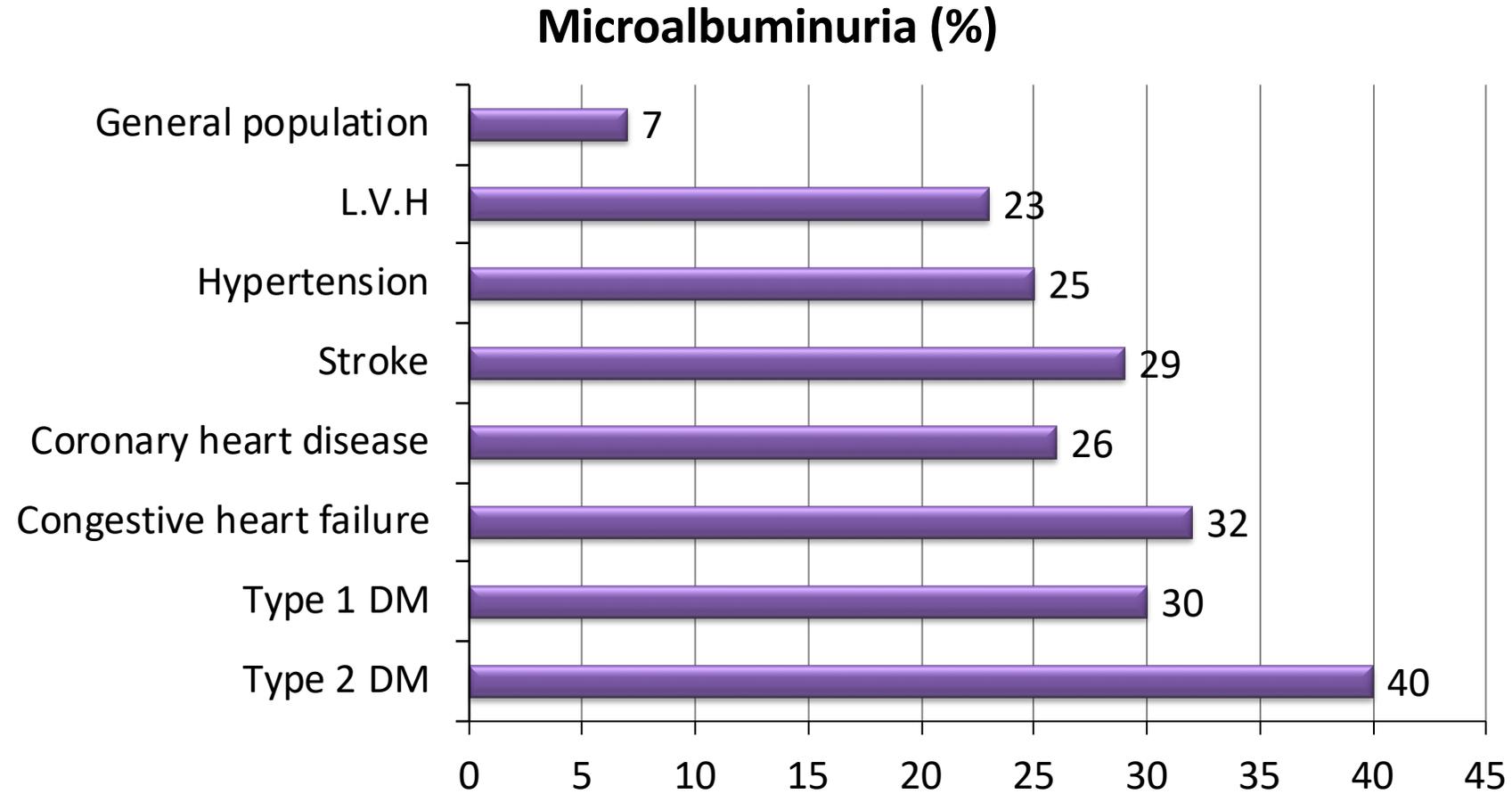
Something is wrong



**La albuminuria es un mensaje enviado desde el riñón
informándonos del estado del árbol vascular**

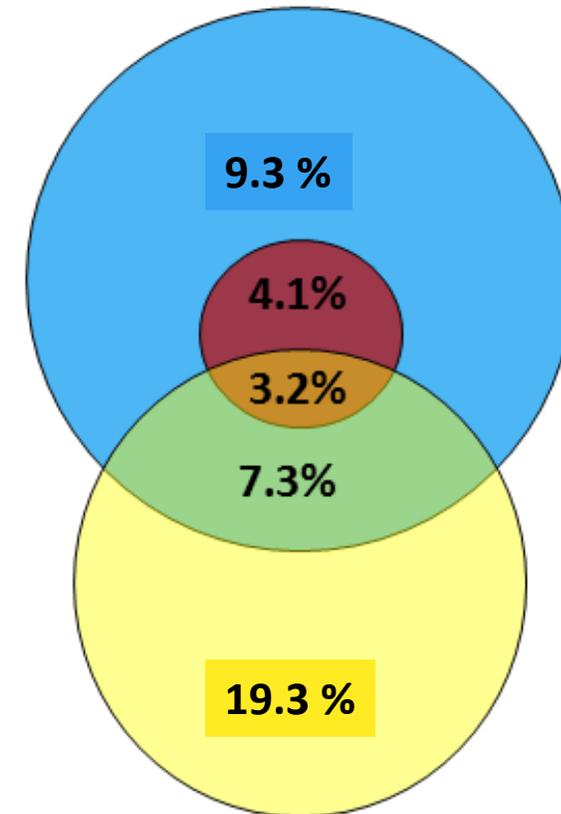
Detección → Mejor prevención de la progresión renal y ↓riesgo CV

Prevalence of albuminuria in different populations



Prevalencia de albuminuria y FG < 60 en DM

	eGFR < 60 ml/m/1,73 m ²	ACR > 30 mg/g	GFR < 60 + AC R > 30
DM %	19,3	9,3	29,9
CKD %	12,1	6,3	9,2



13 %
3 %
30 %

- Microalbuminuria
- Macroalbuminuria
- eGFR < 60 mL/min/1.73m²

Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study

Antonio Rodriguez-Poncelas^{1,2}, Josep Garre-Olmo², Josep Franch-Nadal^{3,4}, Javier Diez-Espino⁵, Xavier Mundet-Tuduri^{4,6}, Joan Barrot-De la Puente⁷, Gabriel Coll-de Tuero^{1,2*} and RedGDPS Study Group

Table 2 Prevalence of different types of chronic kidney disease in Spain

eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Normoalbuminuria ACR < 30 mg/g	Microalbuminuria ACR 30–300 mg/g	Macroalbuminuria ACR > 300 mg/g
≥ 90 (Stage 1)	298 (26%)	36 (3.14%)	4 (0.35%)
60–89.9 (Stage 2)	528 (46.1%)	68 (6%)	5 (0.45%)
45–59.9 (Stage 3A)	99 (8.65%)	26 (2.3%)	8 (0.7%)
30–44.9 (Stage 3B)	40 (3.5%)	15 (1.3%)	5 (0.45%)
< 30 (Stages 4–5)	4 (0.35%)	4 (0.35%)	5 (0.45%)
UACR	Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
N (%)	969 (84.6%)	149 (13.0%)	27 (2.4%)
eGFR ≥ 60 mL/min per 1.73 m ²	939 (82%)		
eGFR < 60 mL/min per 1.73 m ²	206 (18%)		
Any type of CKD	319 (27.9%)		

eGFR = estimated glomerular filtration rate. ACR = albumin-creatinine ratio. CKD = Chronic Kidney Disease.

Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study

Antonio Rodriguez-Poncelas^{1,2}, Josep Garre-Olmo², Josep Franch-Nadal^{3,4}, Javier Diez-Espino⁵, Xavier Mundet-Tuduri^{4,6}, Joan Barrot-De la Puente⁷, Gabriel Coll-de Tuero^{1,2*} and RedGDPS Study Group

Table 2 Prevalence of different types of chronic kidney disease in Spain

eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Normoalbuminuria ACR < 30 mg/g	Microalbuminuria ACR 30–300 mg/g	Macroalbuminuria ACR > 300 mg/g
≥ 90 (Stage 1)	298 (26%)	36 (3.14%)	4 (0.35%)
60–89.9 (Stage 2)	528 (46.1%)	68 (6%)	5 (0.45%)
45–59.9 (Stage 3A)	99 (8.65%)	26 (2.3%)	8 (0.7%)
30–44.9 (Stage 3B)	40 (3.5%)	15 (1.3%)	5 (0.45%)
< 30 (Stages 4–5)	4 (0.35%)	4 (0.35%)	5 (0.45%)
UACR	Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
N (%)	969 (84.6%)	149 (13.0%)	27 (2.4%)
eGFR ≥ 60 mL/min per 1.73 m ²	939 (82%)		
eGFR < 60 mL/min per 1.73 m ²	206 (18%)		
Any type of CKD	319 (27.9%)		

eGFR = estimated glomerular filtration rate. ACR = albumin-creatinine ratio. CKD = Chronic Kidney Disease.

Cribado de albuminuria

✓ **¿Quién?**

POBLACIÓN DE ALTO RIESGO



- **Diabetes mellitus**
- **Hipertensión arterial**
- **ECV**
- **Edad avanzada**

- Enfermedades sistémicas
- Antecedentes familiares de ERC
- **Exposición fármacos nefrotóxicos**
- Etnias elevada prevalencia de ERC
- Obesidad, dislipemia, sd. metabólico, tabaquismo,.....

Métodos para medición de albumina / proteínas en orina

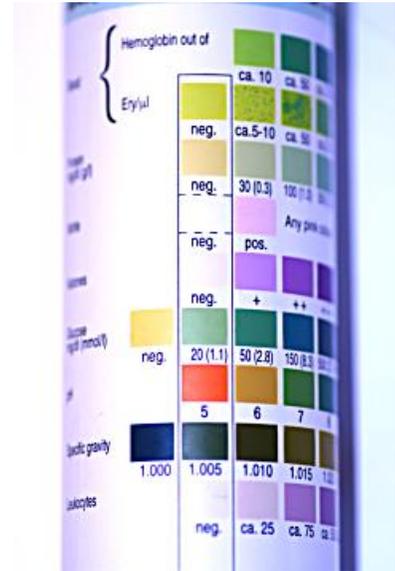
Analítica para valorar las proteínas en orina

- Tiras reactivas (poca sensibilidad y especificidad)
- **Cociente Proteína/creatinina ratio en una muestra de orina.**
- **Cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina.**
- Proteinuria en orina de 24 horas (alternativa) (no recomendada salvo excepciones: proteinuria nefrótica)



Tiras reactivas: dipstick estándar (sensibilidad 60 %)

- Negativo
- Trazas — 15 - 30 mg/dL
- 1+ — 30 - 100 mg/dL
- 2+ — 100 - 300 mg/dL
- 3+ — 300 - 1000 mg/dL
- 4+ — >1000 mg/dL



- Poco exacto. No depende de la concentración sino del volumen de orina.
- El dipstick deja de diagnosticar el 21 % de pacientes con proteinuria en rango moderado (300-999 mg/g)¹.

Excreción urinaria de albúmina

	Orina 24 h (mg/24 h)	Muestra orina aislada cociente albúm/creatinina (mg/g o µg/mg)	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30 - 299	30 - 299	20 - 199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

*H > 22 mg/g; M > 31 mg/g

Remuzzi G. N Engl J Med 2002;346:1145-51

**European Guidelines for Management of Hypertension 2007*

Excreción de albuminuria

Métodos recomendables de detección

- Cociente albúmina/creatinina (de elección):
 - Unidad de medida: mg/gr de creatinina.
 - Muestras válidas:
 - Primera orina de la mañana, media mañana y media tarde.
 - Método de laboratorio específico (generalmente Nefelometría) (1 € / determinación)
 - Variabilidad:
 - Necesarias 2-3 determinaciones positivas en un periodo de 3-6 meses para considerarla como patológica.
- **Albuminuria en orina de 24 horas → No en cribado**
 - Importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina, por ello no se debe utilizar como screening

Limitaciones en la utilización del cociente albúmina/creatinina para la determinación de albuminuria

- Situaciones que aumentan la albuminuria:
 - Ejercicio físico intenso, fiebre, infección, insuficiencia cardiaca, descompensación hiperglucémica.
- Falsos positivos:
 - Hematuria, piuria, orina muy concentrada.
- Menor precisión del cociente alb/creatinina en valores extremos de creatinina:
 - Sobreestima en masa muscular disminuida (denominador ↓)
 - Infraestima en personas musculadas (denominador ↑).

Mejor realizar cociente albúmina/creatinina en orina

- Albuminuria: marcador mas sensible que la proteinuria en el contexto de ERC debida a DM, HTA o enfermedad glomerular, todas ellas etiologías responsables de la mayoría de ERC en el adulto.
- Estudios de morbimortalidad realizados con alb/creat.
- Si el laboratorio da como prueba cuantitativa inicial el cociente proteína/creatinina, en el caso de obtener un resultado dentro del intervalo de referencia, debería realizar además la medida del cociente albúm/creatinina

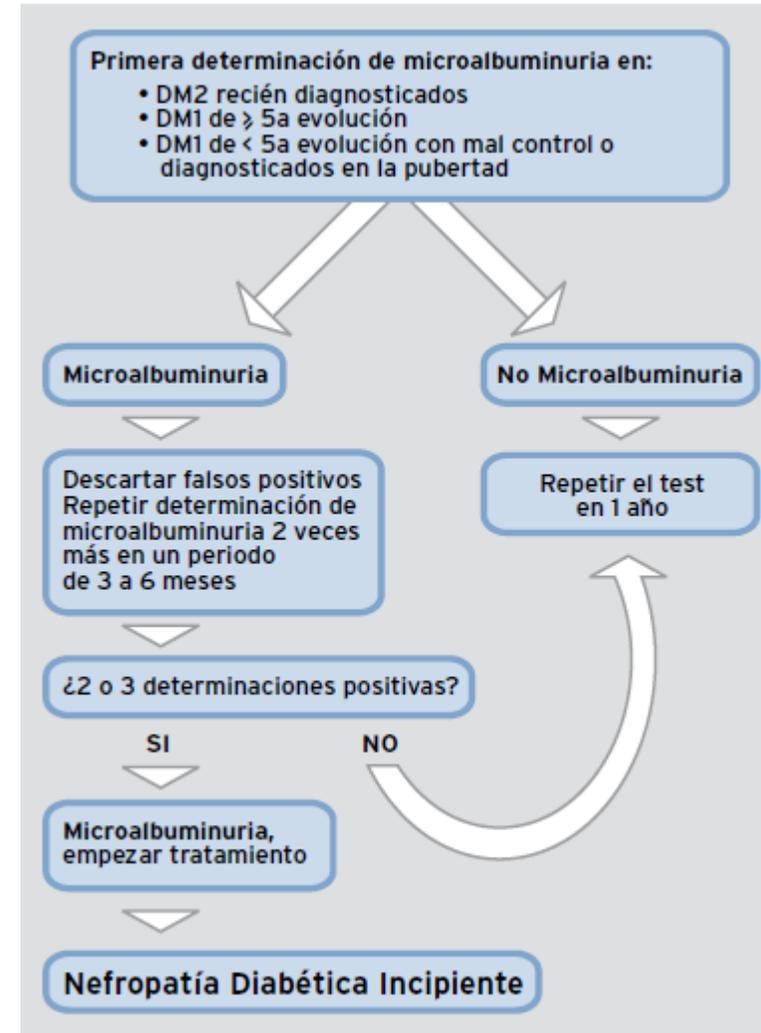
¿Cociente albúmina/creatinina en orina o cociente Proteína/creatinina?

- La albumina es la principal proteína en orina en: DM, HTA y GN.
- **Cociente Proteína/creatinina:**
 - Menos preciso a baja concentración.
 - Mide albúmina y proteínas no-albúmina (presentes mas frecuentemente en niños y nefrotoxicidad por TAR).
 - Quizá recomendado en screening en VIH y en niños.
- **Cociente albúmina/creatinina:**
 - Mas específico y sensible en bajos niveles de proteinuria.
 - No detecta proteínas tubulares
 - Recomendado en diabetes, hipertensión arterial y glomerulonefritis.

Esquema de detección de la nefropatía diabética

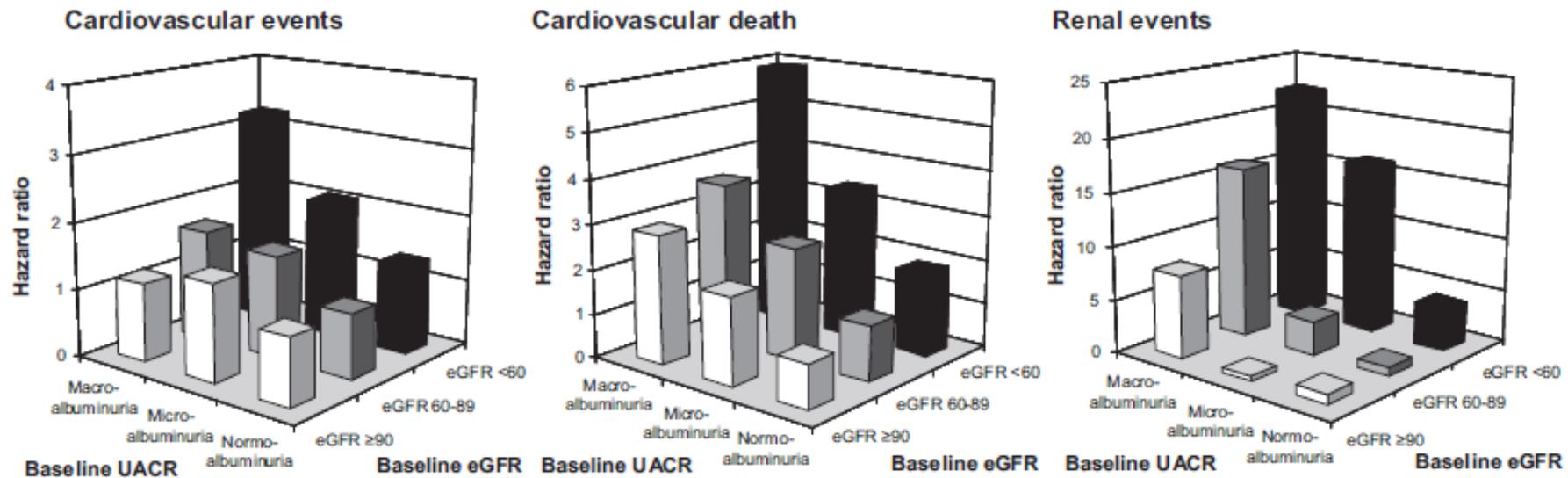
¿Cuándo realizar la microalbuminuria en el diabético?

- En DM tipo 1 a los 5 años del diagnóstico.
- En DM tipo 2 en el momento del diagnóstico. Luego determinación anual.
- Realizar simultáneamente creatinina y estimación del filtrado glomerular.
- Anual como mínimo.



Importancia pronóstica de la albuminuria

La proteinuria es un excelente marcador de riesgo cardiovascular, mortalidad y progresión renal

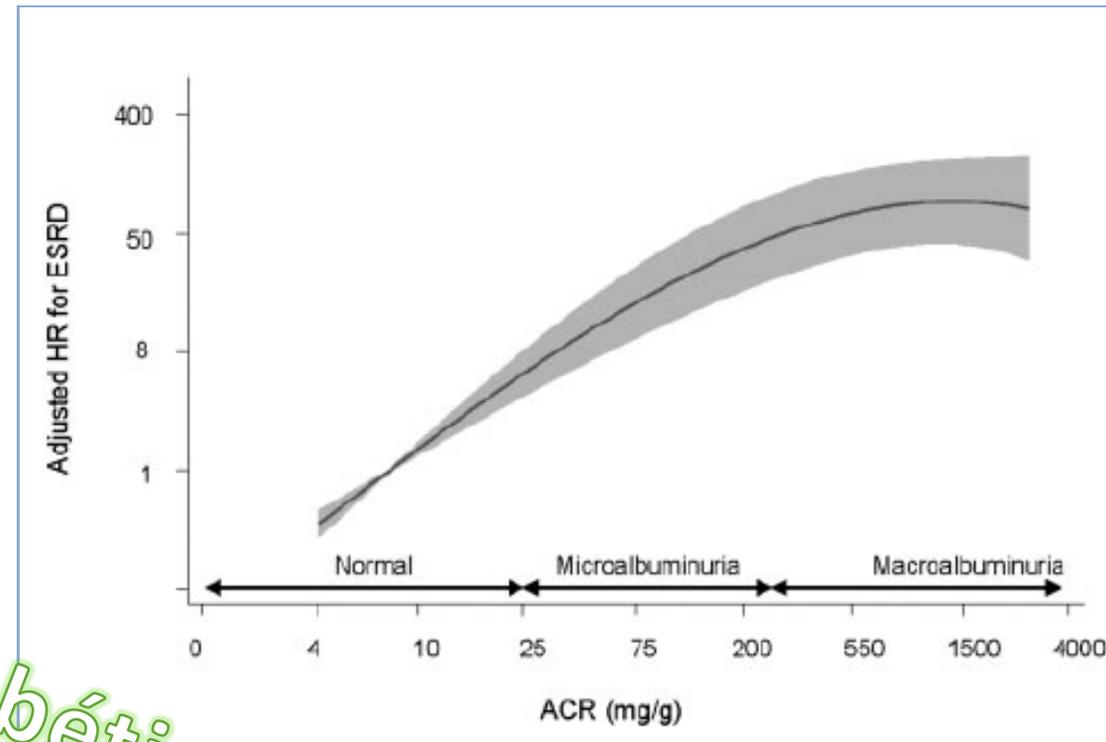


ADVANCE Study : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
N= 10,640 patients, DM 2.
Average 4.3-yr follow-up

Diabéticos

Albuminuria/proteinuria: marcador de progresión renal

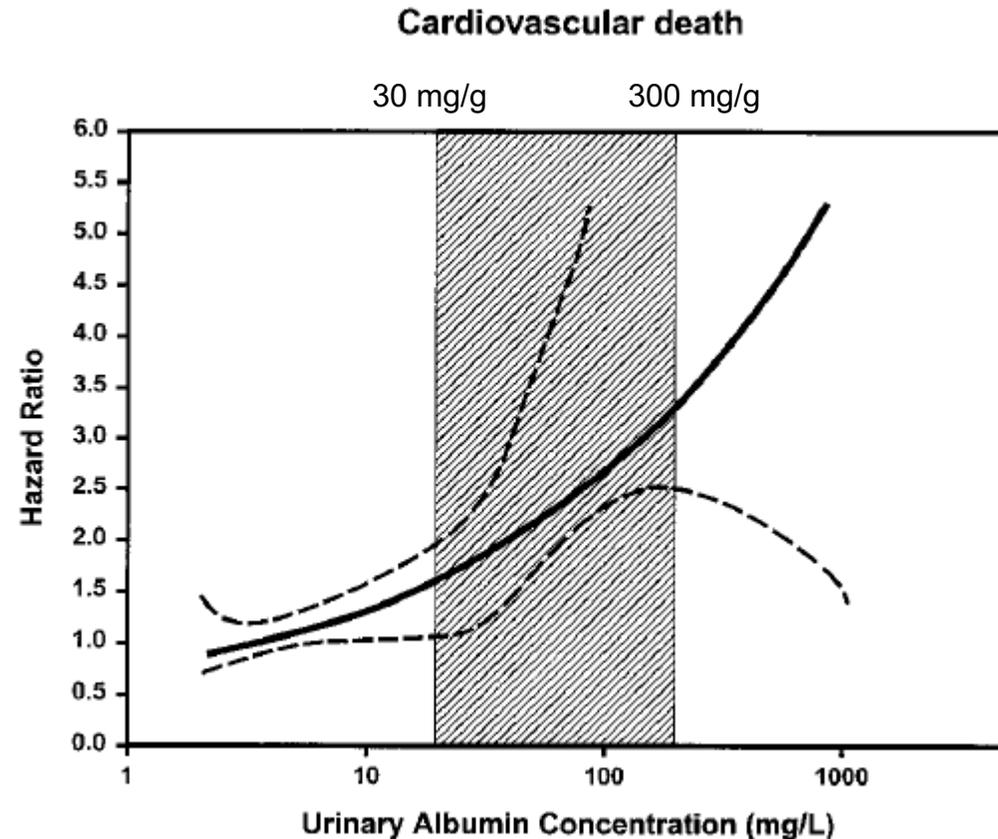
Riesgo de desarrollar IRCT según nivel de albuminuria/proteinuria



No diabéticos

N= 65,589. Estudio HUNT II

La albuminuria es una variable continua que se asocia una mayor mortalidad a medida que aumenta

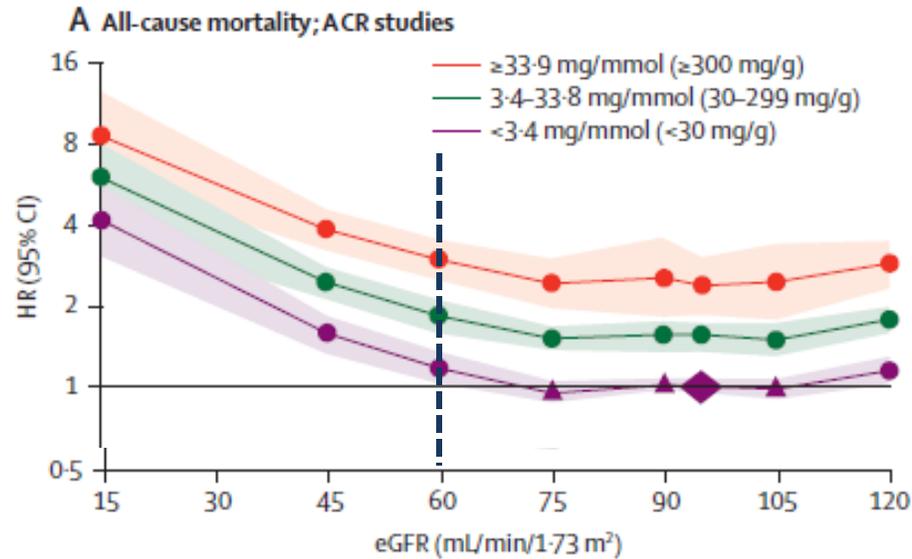


Estudio PREVEND. N=40.548 . Mediana 4 años de seguimiento.

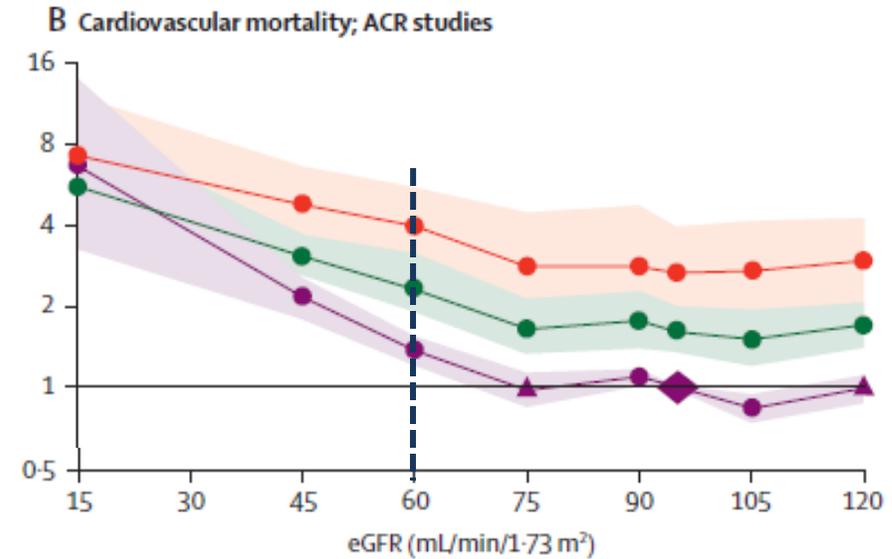
Hillege HL et al. Circulation. 2002;106:1777-1782.

eGFR less than 60 mL/min/1.73 m² and ACR of 10 mg/g or more are independent predictors of mortality risk in the general population

All cause mortality

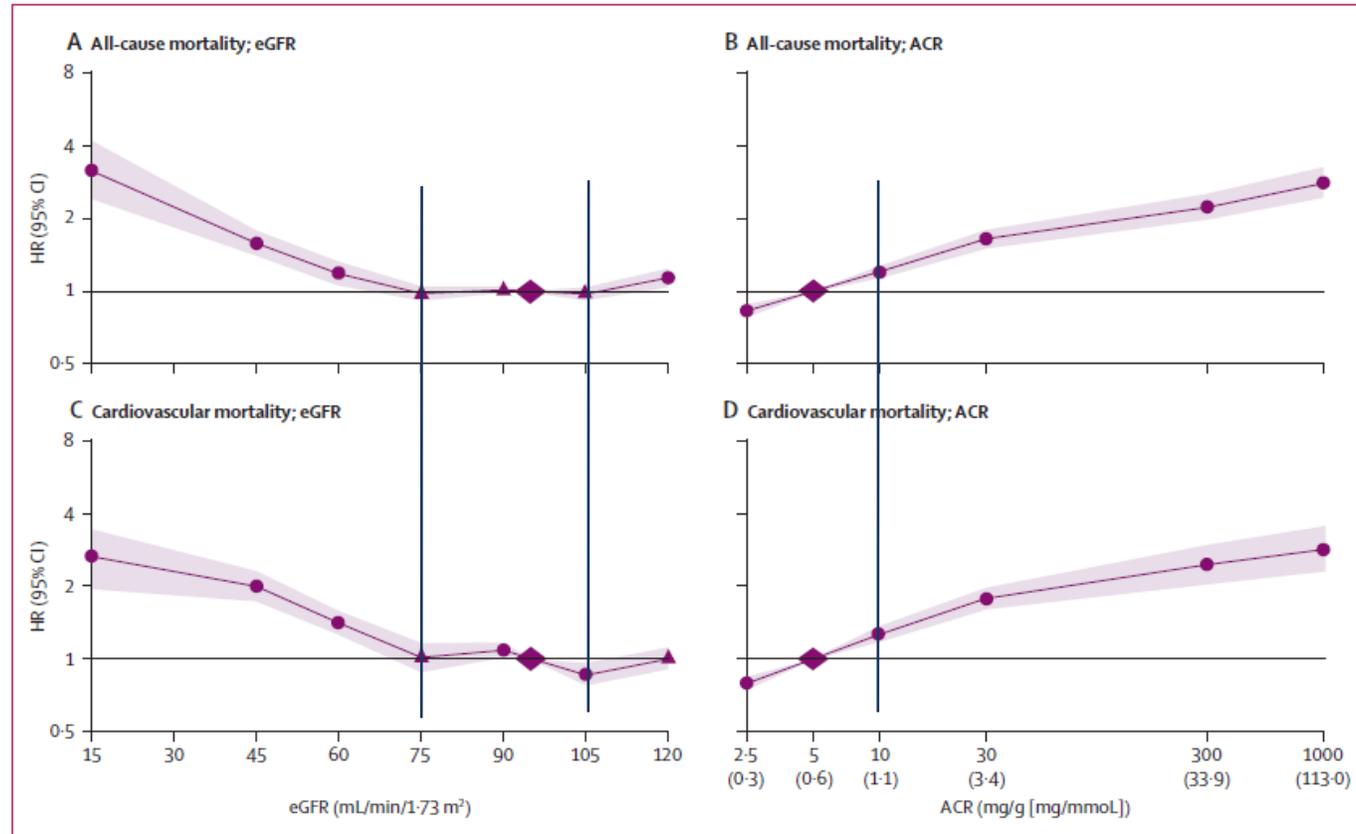


CV mortality



105 872 participants from 14 studies with urine ACR and
1 128 310 participants from 7 studies with urine protein dipstick measurements

CKD Prognosis Consortium

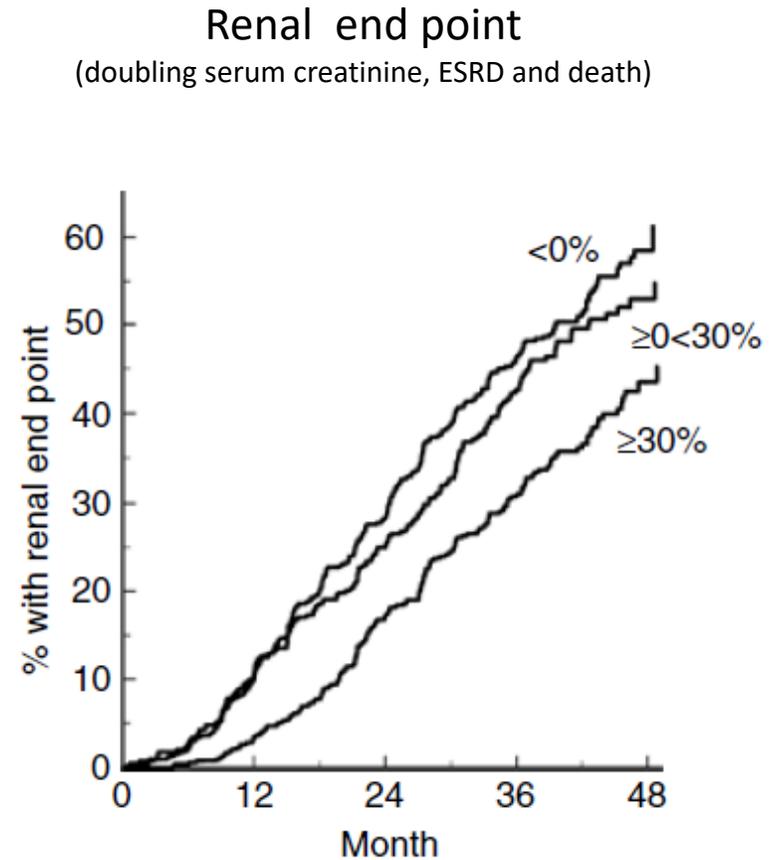
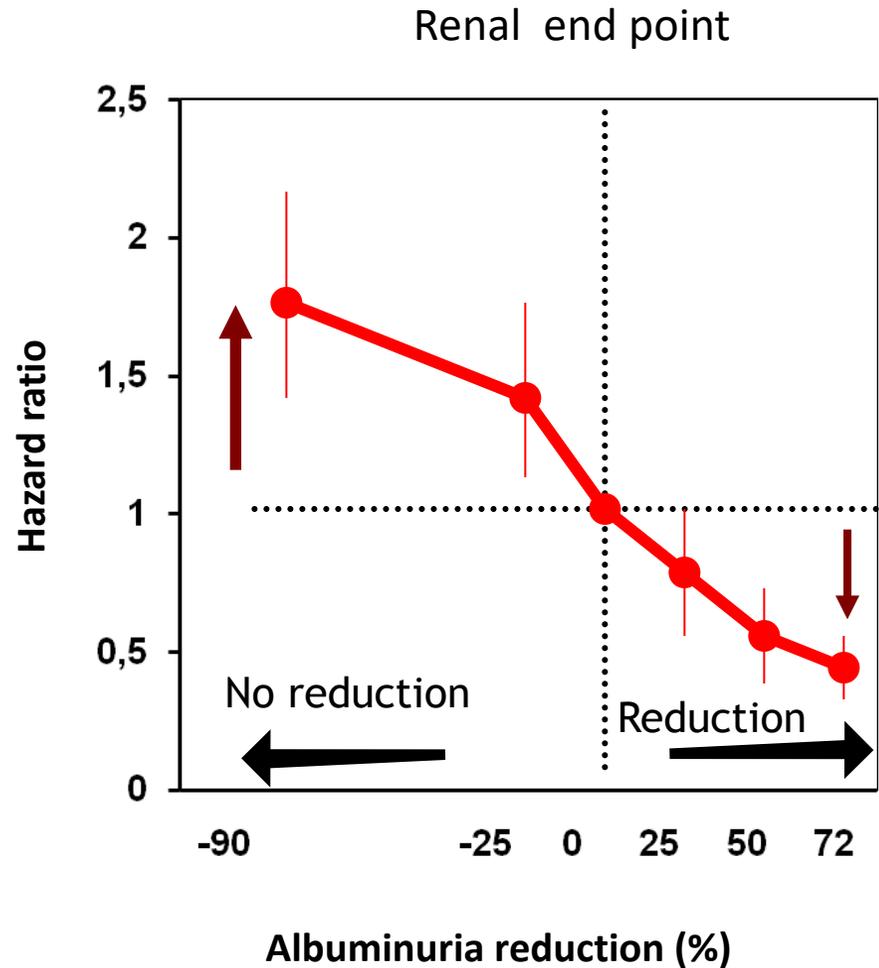


In studies with ACR measurements, risk of mortality was unrelated to eGFR between 75 mL/min/1.73 m² and 105 mL/min/1.73 m² and increased at lower eGFRs.
Risk of mortality > at an ACR of 10 mg/g compared with 5 mg/g

**Los cambios en al
albuminuria son predictores
de la mortalidad y
morbilidad en pacientes con
enfermedad CV**

Patients with a greater reduction of albuminuria have less renal events (doubling serum creatinine and ERSD)

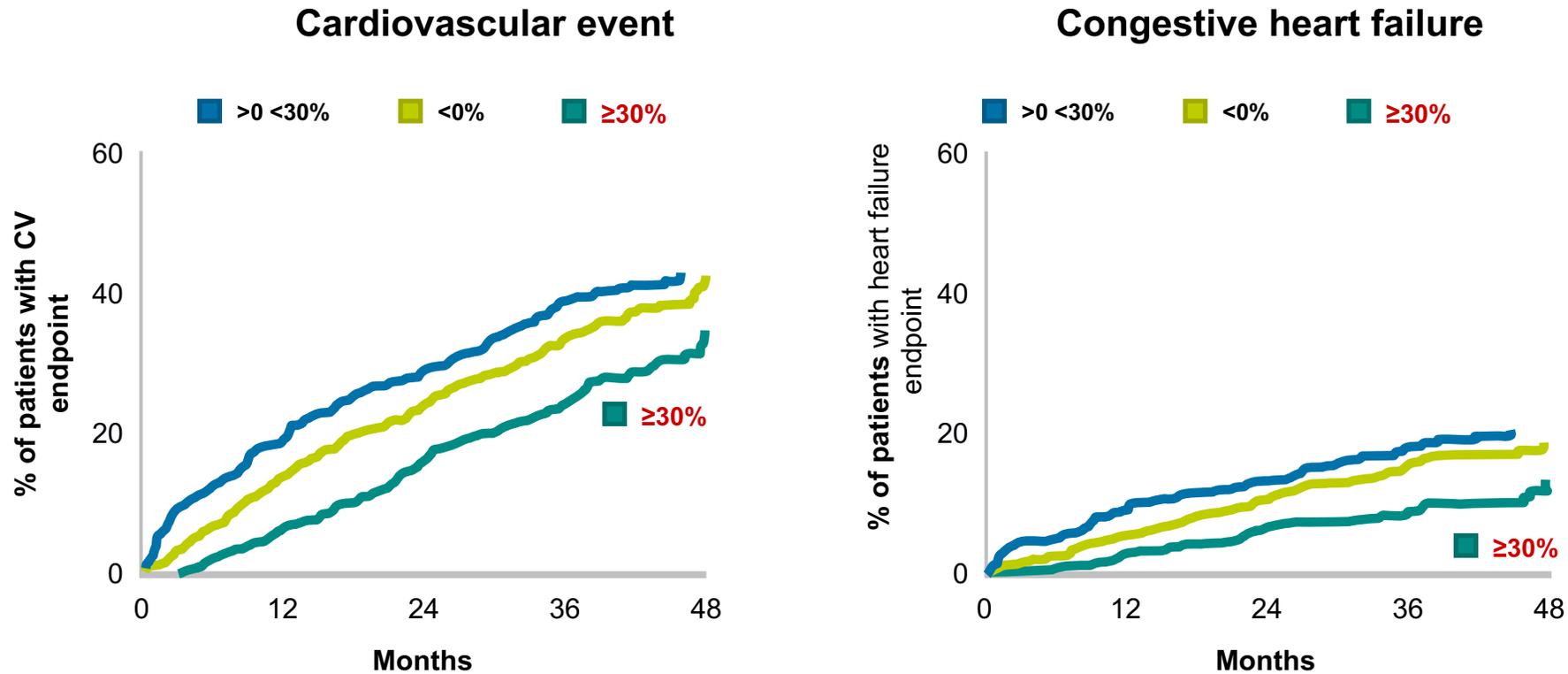
The groups that had significant reduction in albuminuria showed fewer renal events during follow-up



Event rate of renal end points by albuminuria change from baseline to 6 months

Treatment that reduces proteinuria decrease CV risk in patients with type 2 diabetes and proteinuria

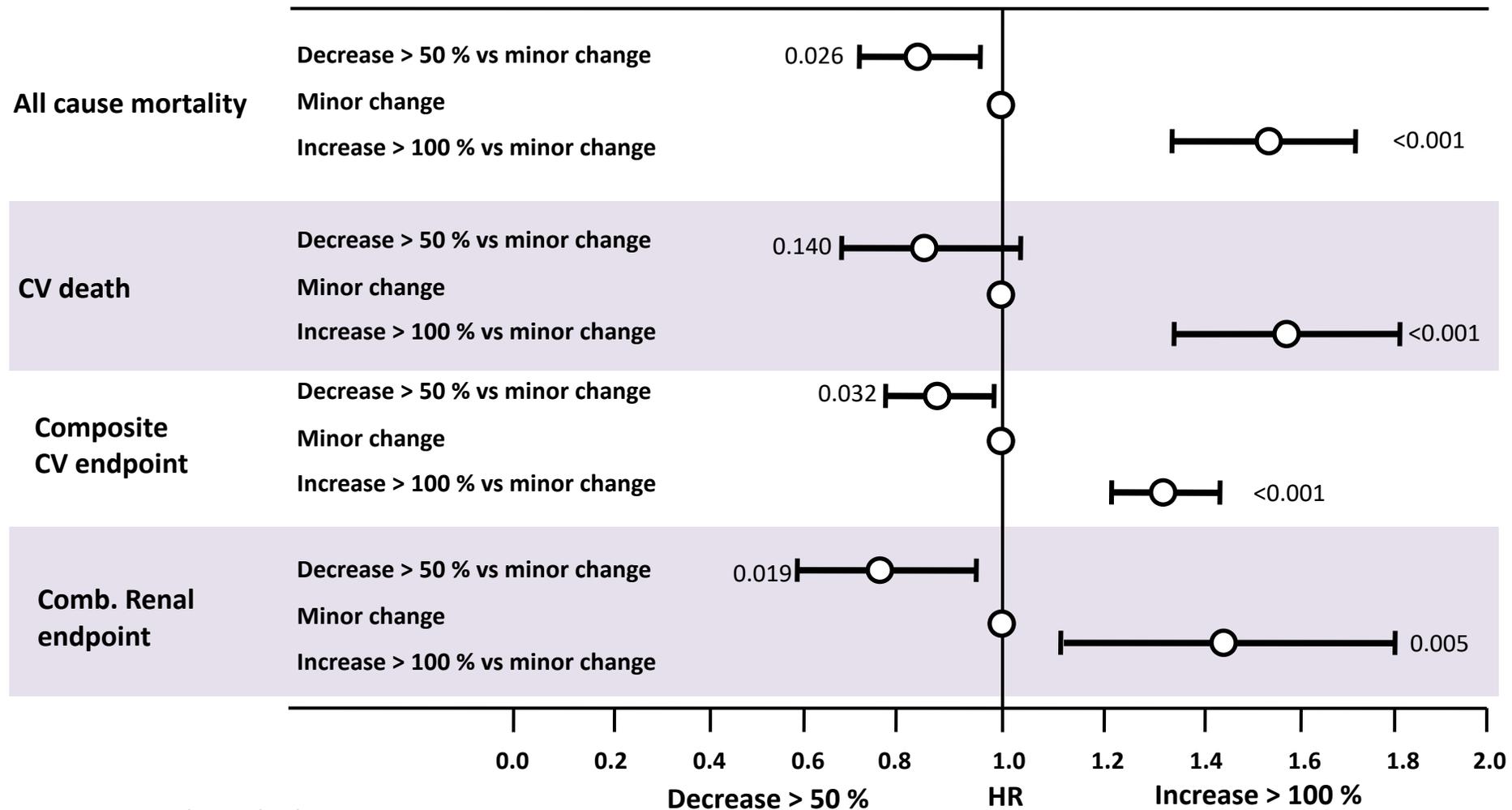
The RENAAL study



Kaplan-Meier Curves of CV events and congestive heart failure stratified according to the change of proteinuria after 6 months: <0% (n=631), >0 and <30% (n=393) and ≥30% (n=489).

In patients with vascular disease, changes in albuminuria predict mortality and cardiovascular and renal outcomes, independent of baseline albuminuria

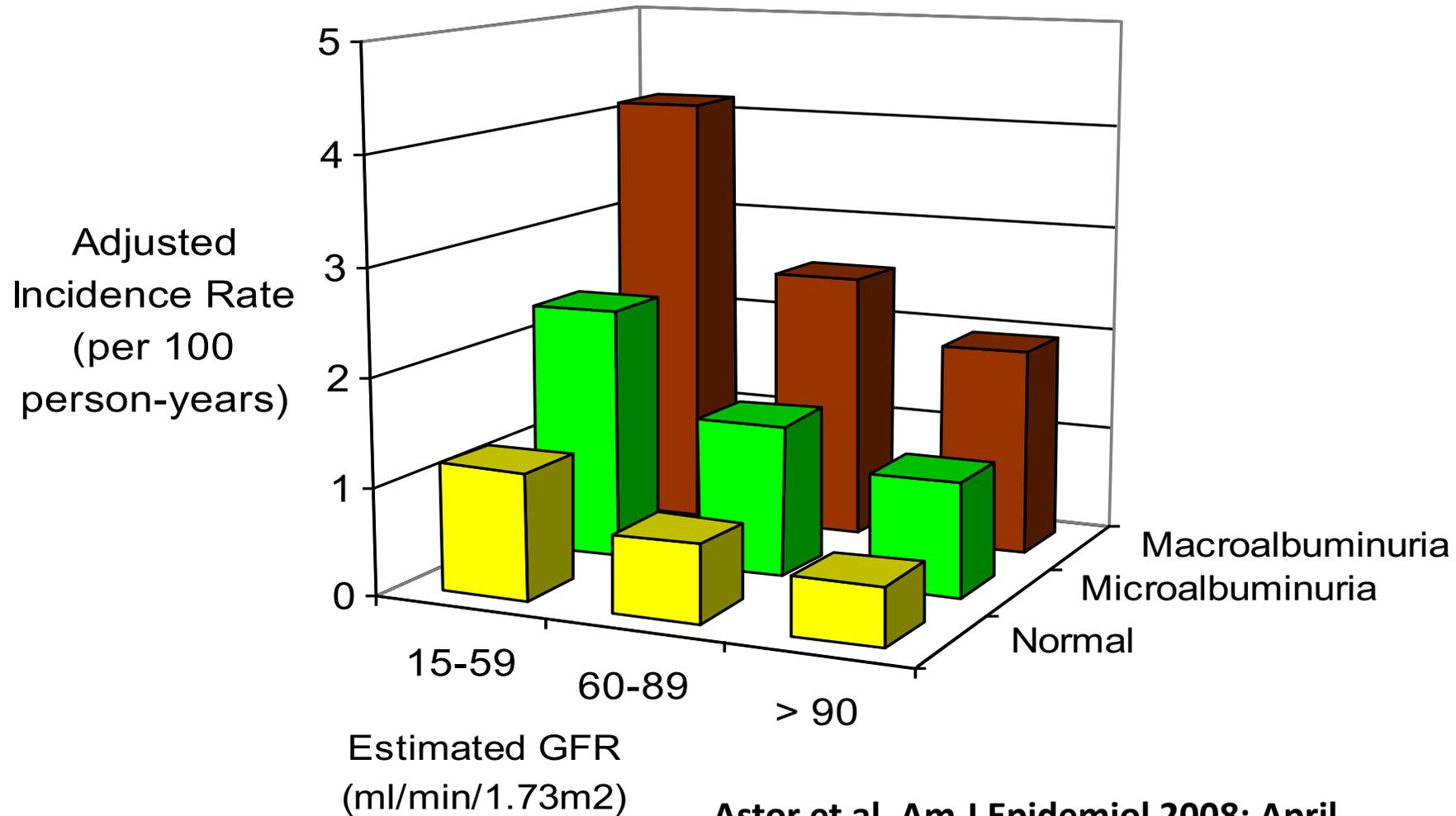
increase >100% vs. minor change → ↑ HR (CV & renal outcomes)



23,480 patients with vascular disease or high-risk diabetes (ONTARGET/TRANSCEND).

Adjusted* Cardiovascular Mortality Risk by eGFR and albuminuria

*adjusted to the incidence rates of a 60 year-old, non-Hispanic white male.



Practicum

Microalbuminuria (utilizar cociente mg/g) y no mg/L

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	105,3		mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	54,0	↑↑	mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	51,23	↑		(0,00 - 30,00)

CREATININA (Orina)	141,4		mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	170,0	↑↑	mg/L	0.0-30.0 mg/L
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	120,22	↑↑		(0,00 - 30,00)

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	55,7	↓	mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	479,0	↑↑	mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	859,96	↑↑		(0,00 - 30,00)

Albuminuria y proteinuria

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	33,4	↓↓	mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	404,0	↑↑	mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	1206,33	↑↑		(0,00 - 30,00)
PROTEÍNAS (Orina 24h)	5,23	↑↑	g/24h	(0,00 - 0,15)
MICROALBUMINURIA (Orina 24h)	4057,52	↑↑	mg/24 h	(0,00 - 30,00)

ORINAS DE 24 HORAS

VOLUMEN (Orina 24h)	2000		ml	
UREA (Orina 24h)	14,9	↓	g/24h	
CREATININA (Orina 24h)	1248,0		mg/24 h	
SODIO (Orina 24h)	140		mEq/24 horas	
POTASIO (Orina 24h)	85		mEq/24 horas	
PROTEÍNAS (Orina 24h)	2,98	↑↑	g/24h	
MICROALBUMINURIA (Orina 24h)	2062,00	↑↑	mg/24 h	
RESULTADO COMPROBADO				
ACLAR. CREATININA (Orina 24h)	35,9	↓	ml/min	

Microalbuminuria

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	105,3		mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	54,0	↑↑	mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	51,23	↑		(0,00 - 30,00)

CREATININA (Orina)	141,4		mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	170,0	↑↑	mg/L	0.0-30.0 mg/L
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	120,22	↑↑		(0,00 - 30,00)

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	55,7	↓	mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	479,0	↑↑	mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	859,96	↑↑		(0,00 - 30,00)

Orina de 24 horas

ORINAS DE 24 HORAS

VOLUMEN (Orina 24h)	1800		ml	(500 - 3.500)
Urea medida (orina 24 H)	17		g/L	
UREA (Orina 24h)	30		g/24h	(26 - 43)
Creatinina medida (orina 24 H)	104,3		mg/dL	
Sodio medido 24h.	108		mEq/l	(40 - 220)
Potasio medido 24h.	28,9		mEq/l	(25,0 - 150,0)
Proteínas medidas (orina 24 H)	0,19		g/L	
PROTEÍNAS (Orina 24h)	0,34	↑↑	g/24h	(0,00 - 0,15)
MICROALBUMINURIA (Orina 24h)	223,2	↑	mg/24 h.	(0,0 - 30,0)

ORINAS DE 24 HORAS

VOLUMEN (Orina 24h)	1700		ml	(500 - 3.500)
UREA (Orina 24h)	25	↓	g/24h	(26 - 43)
CREATININA (Orina 24h)	1380		mg/24 h.	(600 - 1.800)
SODIO (Orina 24h)	176		mEq/24 horas	(40 - 220)
POTASIO (Orina 24h)	77		mEq/24 horas	(25 - 150)
PROTEÍNAS (Orina 24h)	0,73	↑↑	g/24h	(0,00 - 0,15)
MICROALBUMINURIA (Orina 24h)	486,20	↑↑	mg/24 h.	(0,00 - 30,00)
ACLAR. CREATININA (Orina 24h)	136	↑	ml/min	(75 - 115)

Bioquímica General

Glucosa		87	mg/dL
Urea	*	58	mg/dL
Creatinina		1,21	mg/dL
Filtrado glomerular (CKD-EPI)		61,96	mL/minuto

En personas de edad avanzada resultados inferiores a 90 mL/min no indican ERC en ausencia de lesión renal (albuminuria o proteinuria elevada). La estimación del Filtrado debe valorarse en el contexto clínico del paciente.

FUNCIÓN GLOMERULAR

Creatinina en orina		65	mg/dL	
Proteínas totales en orina	*	54,2	mg/dL	
Ratio Proteínas / Creatinina orina	*	0,83		<0.20
Microalbúmina en orina	*	>400,0	mg/L	0 - 30,0

Bioquímica General en Orina

Diuresis emitida. (Volumen/24 horas)	2500	mL	500 - 3000
--------------------------------------	------	----	------------

FUNCIÓN GLOMERULAR

Creatinina en orina	52	mg/dL	
Creatinina en orina 24 horas	1295,00	mg/24 horas	1040 - 2350
Aclaramiento de Creatinina	* 81,94	mL/min	>90
Proteínas totales en orina	16,5	mg/dL	
Proteínas totales en orina 24 horas	* 0,41	g/24 horas	0.00 - 0.25
Ratio Proteínas / Creatinina orina	* 0,32		<0.20
Microalbúmina en orina	* 81,1	mg/L	0 - 30,0
Microalbúmina en orina 24 horas	* 202,75	mg/24 horas	0 - 40
Ratio Microalbúmina/Creatinina	* 156,56	mg/g Crea	1 - 30

FUNCIÓN NEFRONA DISTAL

Sodio en orina	* 126	mmol/L	
Sodio en orina 24 horas	* 314,75	mEq/24 horas	40 - 220
Potasio en orina	35	mmol/L	
Potasio en orina 24 horas	87,25	mEq/24 horas	25 - 150
Cloro en orina	137	mmol/L	
Cloro en orina 24 horas	* 343,00	mEq/24 horas	110 - 250

Creatinina “elevada en orina”

BIOQUÍMICA SANGRE

UREA	24		mg/dL	(19 - 50)
CREATININA	0,77		mg/dL	(0,70 - 1,20)

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	220,8	↑↑	mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	5,0		mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	2,26			(0,00 - 30,00)

FG normal, normoalbuminuria

CREATININA	0,77	mg/dL	(0,70 - 1,20)
EDAD	48	años	
PESO	62,0	Kg	
FILT. GLOMERULAR ESTIM. (MDRD4-IDMS)	Cancelado		
FILT. GLOMERULAR ESTIM. (MDRD4)	>60	mL/min/1.73m ²	>60: FGE normal o compatible con ERC estadio 1 ó 2 30-59: FGE indicador de ERC estadio 3 15-29: FGE indicador de ERC estadio 4 <15: FGE indicador de ERC estadio 5
ACLAR. CREAT. ESTIMADO (Cockcroft)	102,8	ml/min	

BIOQUÍMICA ORINAS

CREATININA (Orina)	220,8	↑↑	mg/dL	(60,0 - 160,0)
MICROALBUMINURIA (Orina)	5,0		mg/L	(0.0 - 30.0)
COCIENTE MICROALB/CREA (O)	2,26			(0,00 - 30,00)

Sedimento

ANORMALES Y SEDIMENTO

ANORMALES

DENSIDAD	1.016
pH (Reacción)	7.0
GLUCOSA	Normal
PROTEÍNAS	10 mg/dL
CUERPOS CETÓNICOS	Negativo
BILIRRUBINA	Negativo
UROBILINÓGENO	Normal
NITRITOS	Negativo
HEMOGLOBINA	Negativo
LEUCOCITOS (esterasas)	Negativo

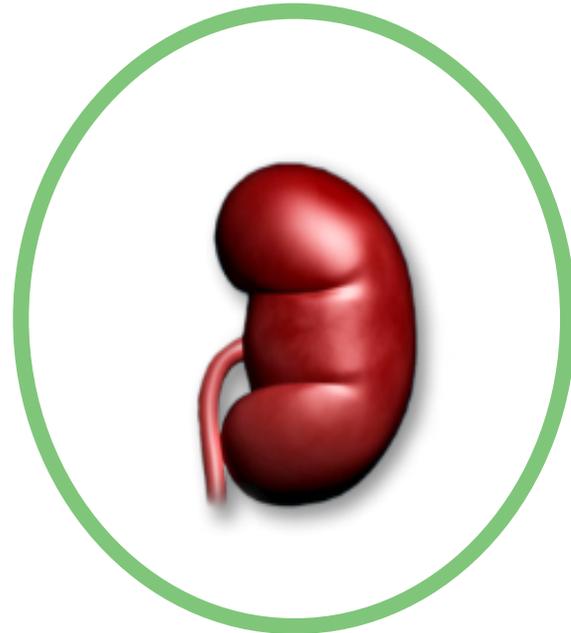
ANORMALES Y SEDIMENTO

ANORMALES

DENSIDAD	1.025	
pH (Reacción)	7.0	
GLUCOSA	Normal	
PROTEÍNAS	75 mg/dL	
CUERPOS CETÓNICOS	Negativo	
BILIRRUBINA	Negativo	
UROBILINÓGENO	Normal	
NITRITOS	Negativo	
HEMOGLOBINA	50 Ery/uL	
LEUCOCITOS (esterasas)	25 leucos/uL	
HEMATÍES (Citómetro)	219	/ μ L
LEUCOCITOS (Citómetro)	5	/ μ L
CÉL. DESCAMACIÓN (Citómetro)	5	/ μ L

Criterios de derivación a Nefrología

Remisión a Nefrología



30-300

eGFR < 30 ml/min/1,73 m²

Urine albumin/creatinine ratio > 300 mg/g

Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica

Alberto Martínez-Castelao¹, José L. Górriz¹, Jordi Bover¹, Julián Segura-de la Morena², Jesús Cebollada³, Javier Escalada⁴, Enric Esmatjes⁵, Lorenzo Fácila⁶, Javier Gamarra⁷, Silvia Gràcia⁸, Julio Hernánd-Moreno⁷, José L. Llisterri-Caro⁹, Pilar Mazón⁶, Rosario Montañés⁸, Francisco Morales-Olivas², Manuel Muñoz-Torres⁴, Pedro de Pablos-Velasco⁵, Ana de Santiago⁹, Marta Sánchez-Celaya¹⁰, Carmen Suárez³, Salvador Tranche¹⁰

¹ Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

² Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)

³ Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

⁴ Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

⁵ Sociedad Española de Diabetes (SED)

⁶ Sociedad Española de Cardiología (SEC)

⁷ Sociedad Española de Médicos Generalistas (AP) (SEMG)

⁸ Sociedad Española de Química Clínica (SEQC)

⁹ Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (AP) (SEMERGEN)

¹⁰ Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (AP) (SEMFyC)

Criterios de derivación a Nefrología

- Cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g.
- FG estimado < 30 ml/min/1,73 (<45 en < 70 a.).
- Progresión renal
- HTA resistente y ERC
- Alteraciones electrolíticas
- Anemia renal.

Criterios de remisión a Nefrología

- Dependerán del FGe, velocidad de progresión, albuminuria, comorbilidad, signos de alarma:
 - Hematuria no urológica + proteinuria
 - Deterioro del FGe >25 % en 1 mes (descartados factores exógenos: diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECAs o ARA II).
- **FGe < 30 ml/min/1.73 m²** (excepto si > 80 años sin progresión renal, Albuminuria < 300 mg/g, sin signos de alarma y sin planteamiento de tratamiento sustitutivo renal). Considerar corte en 45 ml/min/1,73m² en < 70 años.
- **Albuminuria: Coc Alb/creat > 300 mg/g.**

Otros motivos para remitir a Nefrología

- **Deterioro agudo en la función renal** (caída del FGe > 25 %) <1mes descartados factores exógenos.
- **Progresión renal** (caída del FGe > 5 ml/min/año).
- ERC e **HTA resistente**, refractaria al tratamiento*.
- **Alteraciones en el potasio** (> 5,5 o < 3,5 mEq/L sin recibir diuréticos).
- **Anemia renal**: Hb< 10,5 g/dL con ERC a pesar de corregir ferropenia (IST > 20% y ferritina > 100 ng/ml o mmol/L)
- Presencia de **signos de alarma** (ver dispositiva anterior).
- Sospecha de nefropatía no diabética (no retinopatía, hematuria, ...)

*dependerá de existencia cada estrategia en unidades de HTA

↓ / ↓

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

↓ ↓

Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m ²)	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (Proteinuria) (> 300 mg/g)
1	> 90	No ERC a no ser de presentar hematuria, alteraciones en la imagen o en la anatomía patológica		
2	60-89			
3a	45-59		*	
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

■ Remisión a Nefrología.

■ Control por Atención Primaria.

■ *Control por Atención Primaria monitorizando con mayor frecuencia (cada 3-6 meses). Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FGe entre 30-45 ml/min/1,73 m² en < 70 años.

En > 80 años no remitir, incluso a pesar de FGe < 30 ml/min/1,73 m², a no ser que presenten alguno de los siguientes signos de alarma: albuminuria > 300 mg/g, hematuria no urológica, progresión renal (> 5 ml/min/1,73 m²/año) o FGe > 25 % en un mes, FGe < 20 ml/min/1,73 m² o previsión de necesidad de terapia sustitutiva renal.

“Zonas grises” o no tan grises

- **Albuminuria entre 30 y 300 mg/g**
- **FG entre 30-45 ml/min/1,73 m²**, (quizá entre 20-45 ml/min/1,73 m² según edad) (o 45-60 ml/min/1,73 m² en < 70 a)

**¿Cuál es la actitud en esas
“zonas grises”?**

Caso clínico: paciente diabética con microalbuminuria

Actitud en pacientes con albuminuria entre 30-300 mg/g

Historia clínica (I)

- Mujer de 69 años con diabetes mellitus tipo 2, de 12 años de evolución con control no óptimo.
- Tras el diagnóstico de DM2 inició medidas higiénico-dietéticas durante 3 meses y a continuación inició metformina por mal control glucémico (850 mg /12 h).
- Cuatro años mas tarde le detectaron presión arterial de 156/93 mmHg iniciando tratamiento con enalapril 10 mg/dia.
- Un año después presentó un accidente isquémico transitorio.
- Otros antecedentes clínicos:
 - Fumadora de 10 cigarrillos /dia. Retinopatía diabética no proliferativa
- **Antecedentes familiares**
 - Madre diabética e hipertensa, fallecida a los 68 años de ictus isquémico. Hermana hipertensa. No otros antecedentes familiares de interés

Diagnósticos y tratamientos

DIAGNÓSTICOS

- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipertensión arterial
- Dislipemia aterógena
- Sobrepeso
- Tabaquismo
- **Nefropatía diabética: enfermedad renal crónica estadio 2 (microalbuminuria).**
- Accidente isquémico transitorio
- Retinopatía diabética no proliferativa

TRATAMIENTOS

-  Metformina 850 mg / 12 h
-  Eprosartan 600 mg/dia
-  Simvastatina 40 mg/dia
-  AAS 300 mg/dia
-  Omeprazol 20 mg/dia

Historia clínica (II)

- **Acude a la consulta por revisión anual.**
- **Exploración física:**
 - **PA: 153/90 mmHg.** Peso 76 kg, talla 162 cm; **IMC 28.9 kg/m².**
 - Auscultación cardiaca con tonos rítmicos a 76 lpm. No soplos. Auscultación pulmonar normal. Abdomen sin hallazgos relevantes. Exploración neurológica básica normal.
- **Analítica:**
 - Glucosa 178 mg/dl; **HbA1c: 7.5 %**, creatinina 1 mg/dl; FGe 64 mL/min/1,73 m²; colesterol total 215 mg/dL, LDL 132 mg/dL, HDL 40 mg/dL, TG 205 mg/dL; K 4.3 meq/L; Hb 14 g/dL. Hormonas tiroideas normales.
 - Cociente albúmina/creatinina en orina 275 mg/g (previamente 250 mg/g). Sedimento urinario normal.
 - Resto de analítica sin datos relevantes

¿Reemitiría la paciente a Nefrología?

- Creatinina 1 mg/dl; FGe 64 mL/min/1,73 m²
- K 4.3 meq/L; Hb 14 g/dL.
- Cociente albúmina/creatinina en orina 275 mg/g (previamente 250 mg/g).
- Sedimento urinario normal.

**Criterios de remisión: albuminuria > 300 mg/g o FG estimado < 30 ml/min/1.73 m²
→ Manejo por Atención Primaria**

¿Cómo reducir la albuminuria en esta paciente?

- **Estrategias para la reducción de la albuminuria en la nefropatía diabética**
 - Optimizar el control glucémico.
 - Control óptimo de la presión arterial.
 - Maximizar el bloqueo del SRAA.
 - Antidiabéticos que han mostrado beneficio en albuminuria.
 - Evitar sobrepeso/obesidad (dieta y ejercicio físico).
 - Dieta hiposódica.
 - Evitar el tabaquismo.
 - Control de la dislipemia.

TRATAMIENTO

ESTILO DE VIDA

- ✓ Dieta adecuada y restricción de sal (<6 g día)
- ✓ Control de exceso de peso
- ✓ Restricción de proteínas, sobre todo si existe insuficiencia renal
- ✓ Ejercicio físico
- ✓ Abandono del tabaco



6.2 Glucose

Key messages

- Glucose control to target a near-normal HbA1c (<7.0% or <53 mmol/mol) will decrease microvascular complications in patients with DM.
- Tighter glucose control initiated early in the course of DM in younger individuals leads to a reduction in CV outcomes over a 20 year timescale.
- Less-rigorous targets should be considered in elderly patients on a personalized basis and in those with severe comorbidities or advanced CVD.

Objetivos individualizados

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

Nuevos hipoglucemiantes que consiguen efecto reductor de la albuminuria

- Agonistas del receptor GLP-1
 - Datos experimentales y pequeños estudios en diabéticos han mostrado efecto beneficioso en albuminuria. En ensayos clínicos mejoran los end-points microvasculares (Estudio LEADER).
- Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2):
 - Recientemente los resultados renales del estudio EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE y DECLARE.

Recommendations for glycaemic control in patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended to apply tight glucose control, targeting a near-normal HbA1c (<7.0% or <53 mmol/mol), to decrease microvascular complications in individuals with DM. ^{145–149}	I	A
It is recommended that HbA1c targets are individualized according to the duration of DM, comorbidities, and age. ^{122,150}	I	C
Avoidance of hypoglycaemia is recommended. ^{136,139,140,151}	I	C
The use of structured self-monitoring of blood glucose and/or continuous glucose monitoring should be considered to facilitate optimal glycaemic control. ^{141–144}	IIa	A
An HbA1c target of <7.0% (or <53 mmol/mol) should be considered for the prevention of macrovascular complications in individuals with DM.	IIa	C

© ESC 2019

DM = diabetes mellitus; HbA1c = haemoglobin A1c.

^aClass of recommendation.

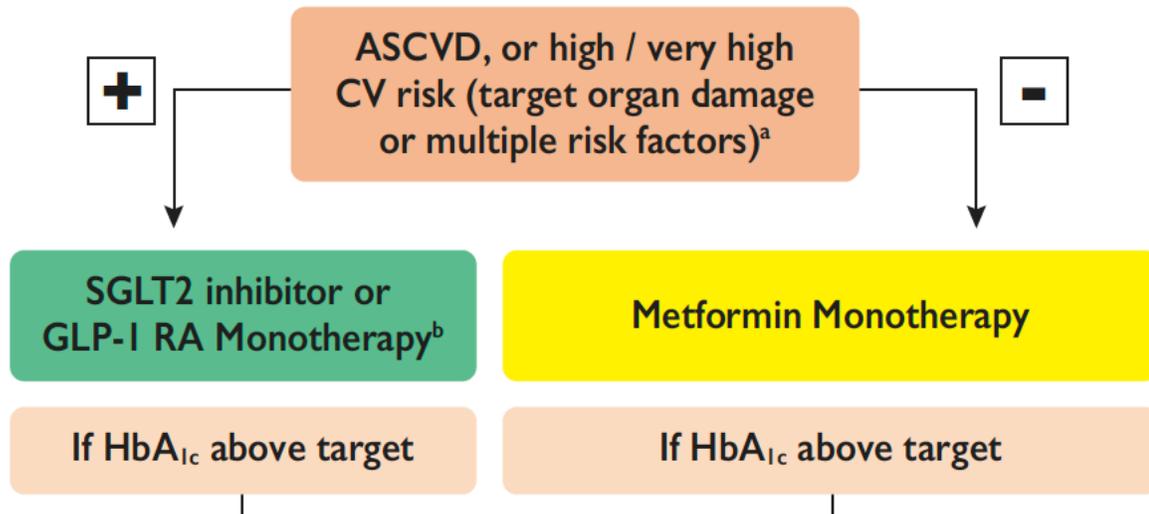
^bLevel of evidence.

Recommendations for glucose-lowering treatment for patients with diabetes

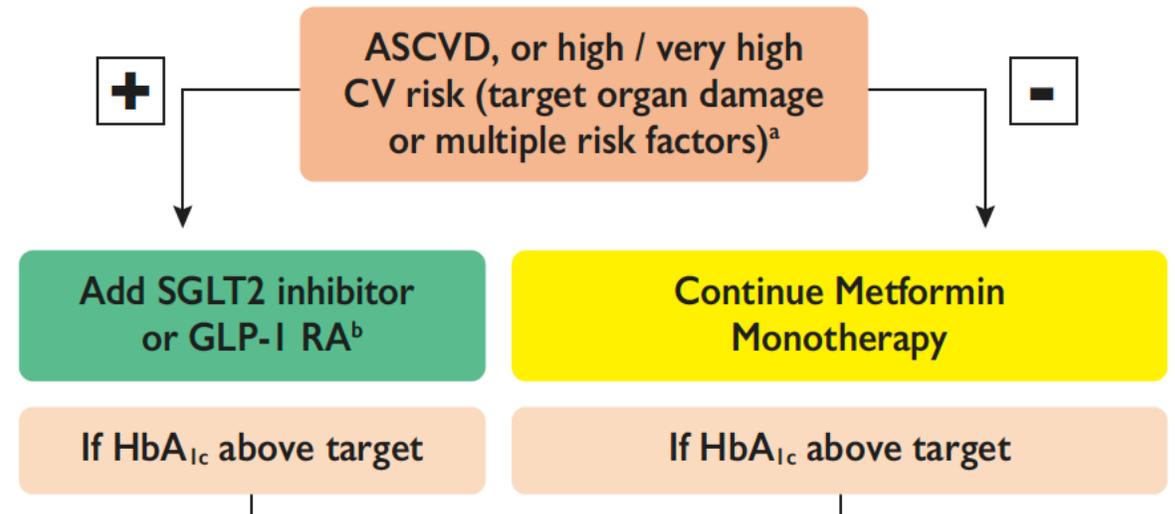
Recommendations	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors		
Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce CV events. ^{306,308,309,311}	I	A
Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death. ³⁰⁶	I	B
GLP1-RAs		
Liraglutide, semaglutide, or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce CV events. ^{176,299–300,302–303}	I	A
Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce the risk of death. ¹⁷⁶	I	B
Biguanides		
Metformin should be considered in overweight patients with T2DM without CVD and at moderate CV risk. ^{146,149}	IIa	C
Insulin		
Insulin-based glycaemic control should be considered in patients with ACS with significant hyperglycaemia (>10 mmol/L or >180 mg/dL), with the target adapted according to comorbidities. ^{260–262}	IIa	C
Thiazolidinediones		
Thiazolidinediones are not recommended in patients with HF.	III	A
DPP4 inhibitors		
Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF. ²⁹¹	III	B

Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk (I)

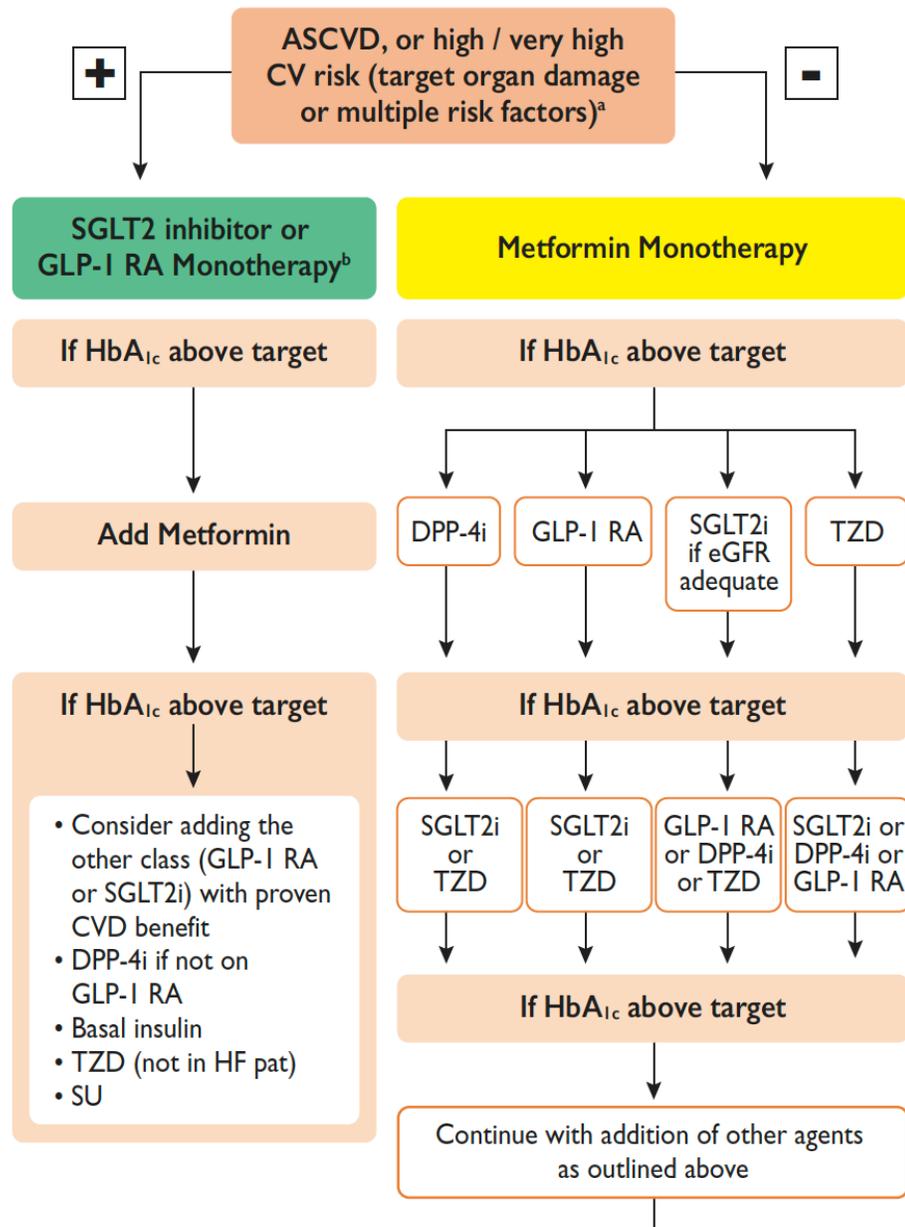
A Type 2 DM - Drug naïve patients



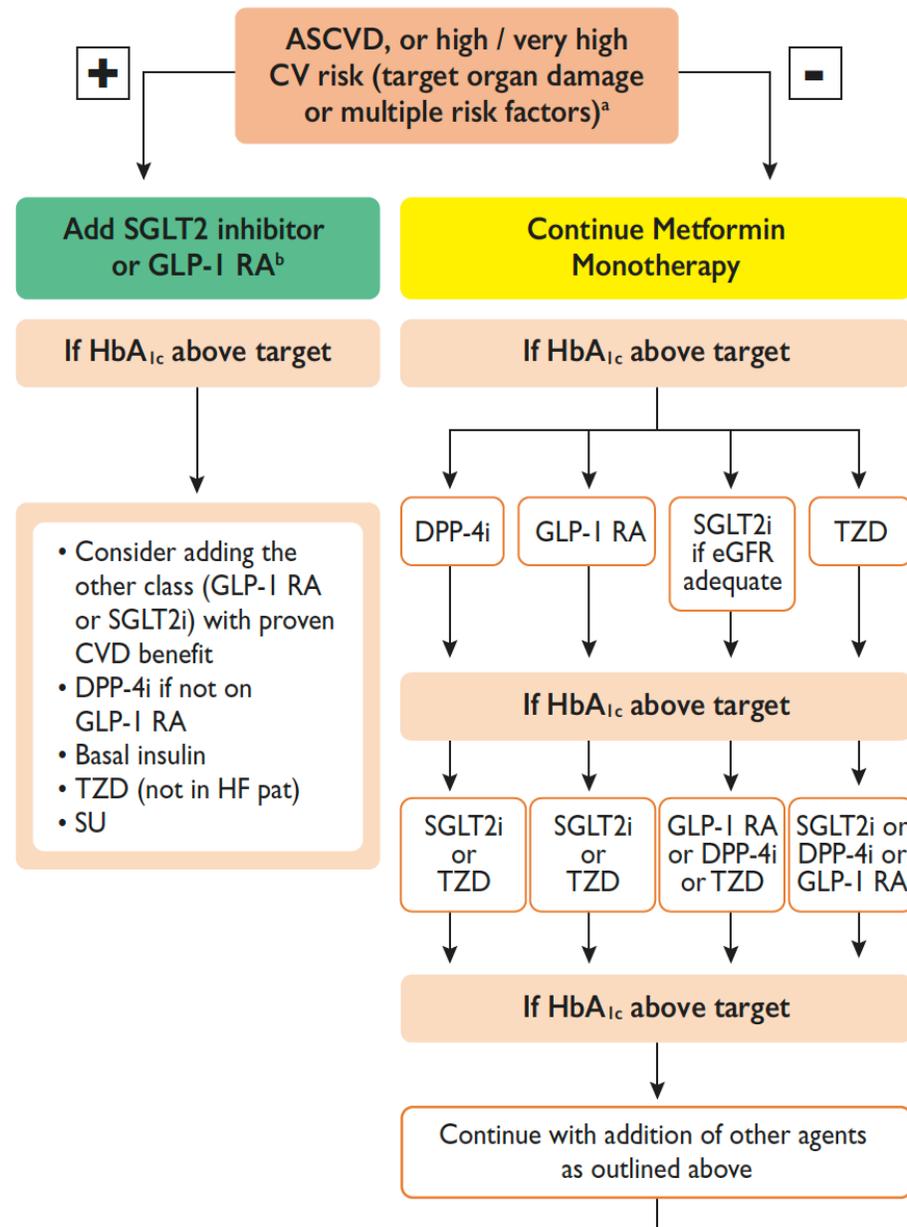
B Type 2 DM - On metformin



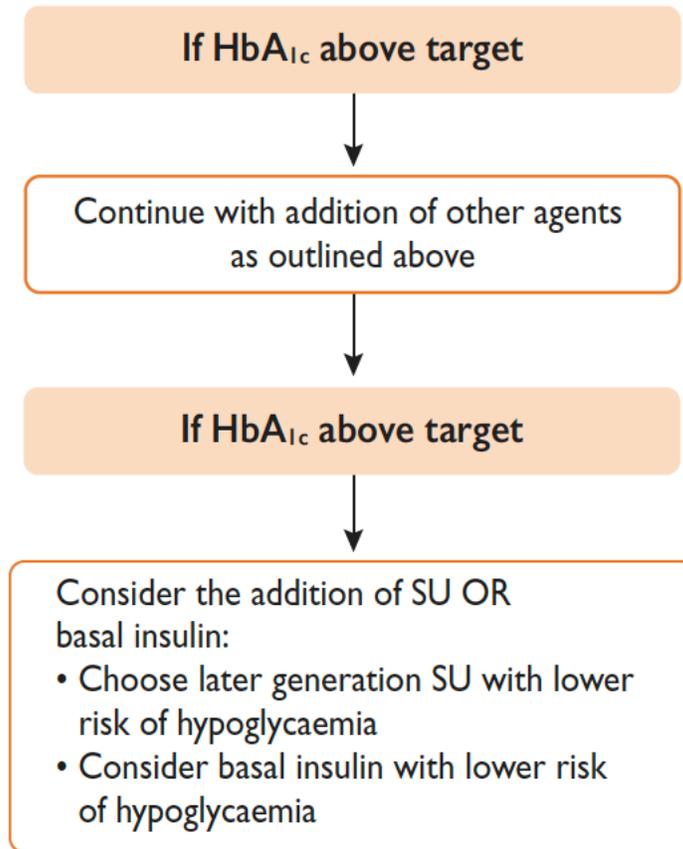
A Type 2 DM - Drug naïve patients



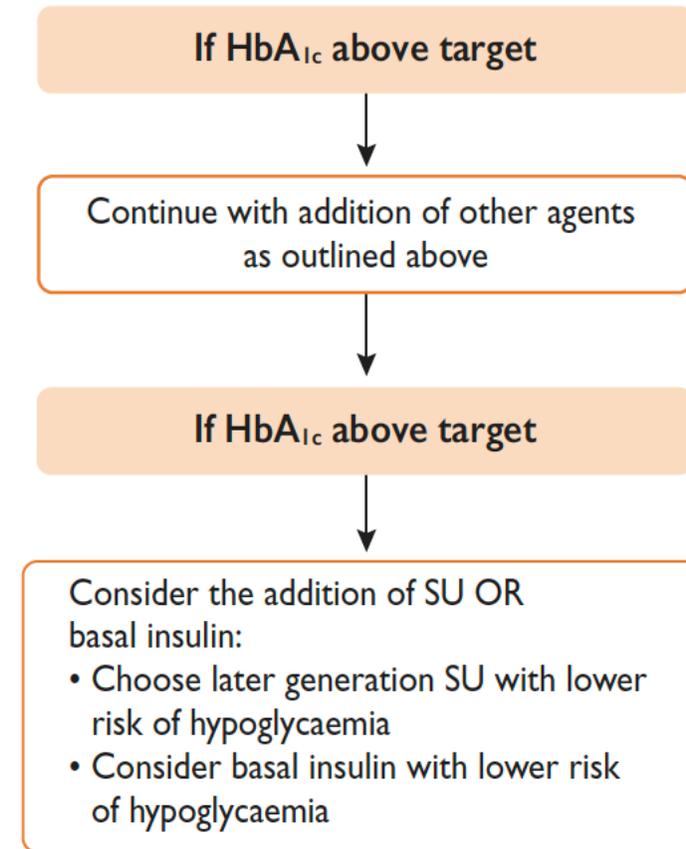
B Type 2 DM - On metformin



A Type 2 DM - Drug naïve patients



B Type 2 DM - On metformin



Abordaje integral DM2 en paciente con ECV o muy alto riesgo

Estilo de vida saludable

AAS
Prevención 2ª

Estatina
Ezetimibe
iPCSK9

iSGLT2 o ar-GLP1
Empagliflozina Liraglutide
Canagliflozina Semaglutide
Dapagliflozina
(independientemente
de A1c)

IECA
ARA2

Control metabólico
MET
No quitar si ya la lleva
Valorar retirar fcos sin
beneficio CV

Considerar iSGLT2 1ª opción

Reducir MACEs y Muerte CV
Prevenir IC
Prevenir caída del FGe
Preferencia tratamiento oral

Considerar otra opción:

- FG < 30 ml/min/1,73m²
- Infecciones micóticas genitales recurrentes
- Historia de cetoacidosis diabética
- Situaciones de déficit de insulina

Considerar ar-GLP1 1ª opción

Reducir MACEs y Muerte CV
Paciente que precisa mayor reducción
de peso y/o HbA1c

* FG < 30 ml/min/1,73m²

Considerar otra opción:

- Intolerancia gastrointestinal
- Historia pancreatitis
- Historia gastroparesia
- Historia MEN2 o Ca medular tiroides

* Para FG < 15 ml/min/1,73 m²
consultar otras opciones en
el texto

Mal control metabólico
Intensificación según objetivo de peso y/o A1C

Abordaje integral DM2 en paciente con ECV o muy alto riesgo

Estilo de vida saludable



Mal control metabólico Intensificación según objetivo de peso y/o A1C

iSGLT2 + MET

ar-GLP1 + MET

ar-GLP1 + iSGLT2

ar-GLP1 + iSGLT2 + MET

Mal control metabólico Intensificación según objetivo de peso y/o A1C

**ar-GLP1 + iSGLT2 + MET

Pérdida de peso insuficiente

Mal control A1C

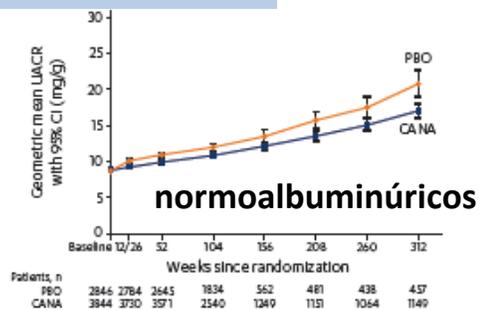
Considerar fármacos obesidad
Considerar cirugía bariátrica/metabólica

Insulina degludec
Insulina glargina

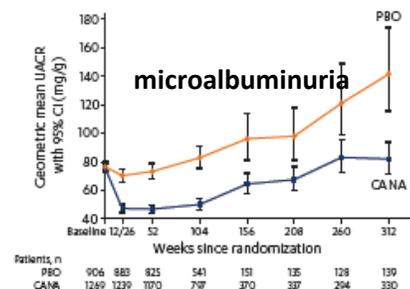
**En caso de contraindicación o intolerancia a ar-GLP1 valorar IDPP4 como alternativa terapéutica por su efecto neutro sobre peso, hipoglucemias y riesgo CV

Efecto de los iSGLT2 sobre la albuminuria

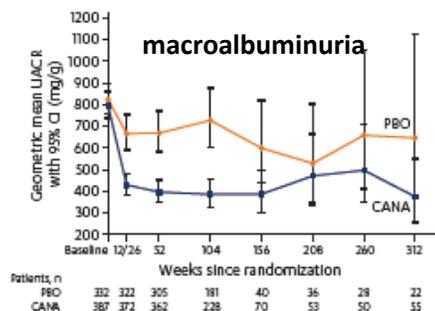
CANVAS



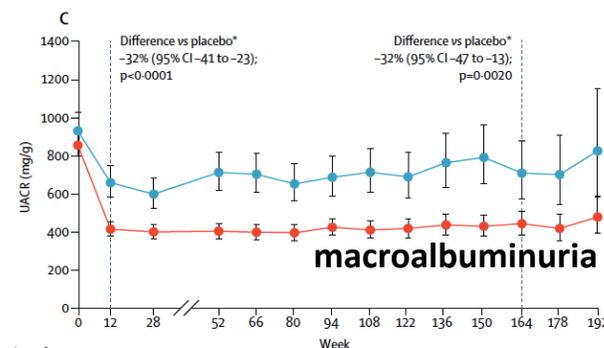
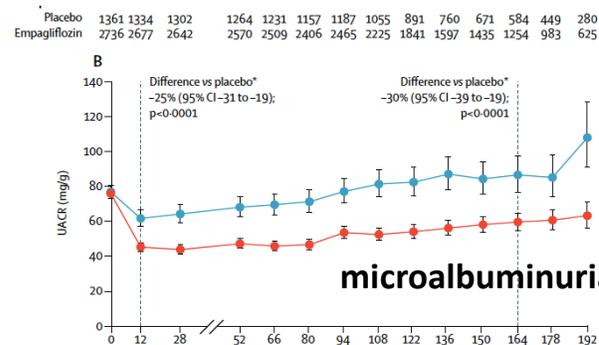
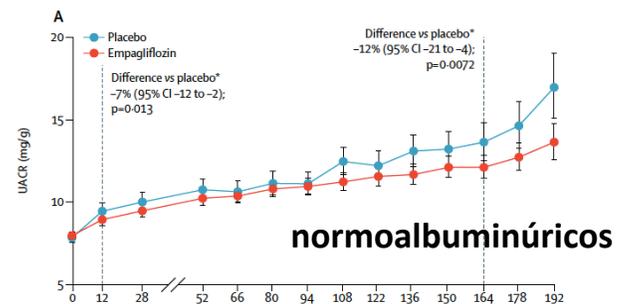
C. Microalbuminuria



D. Macroalbuminuria



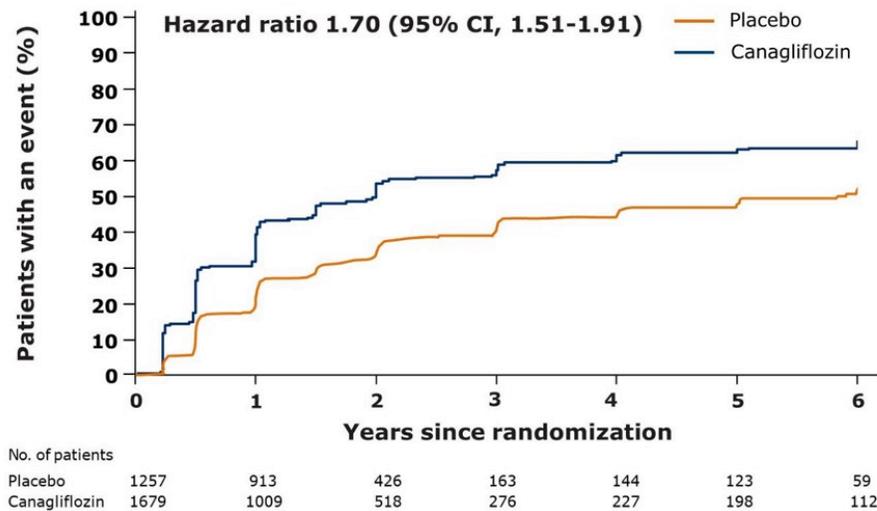
EMPA-REG OUTCOME



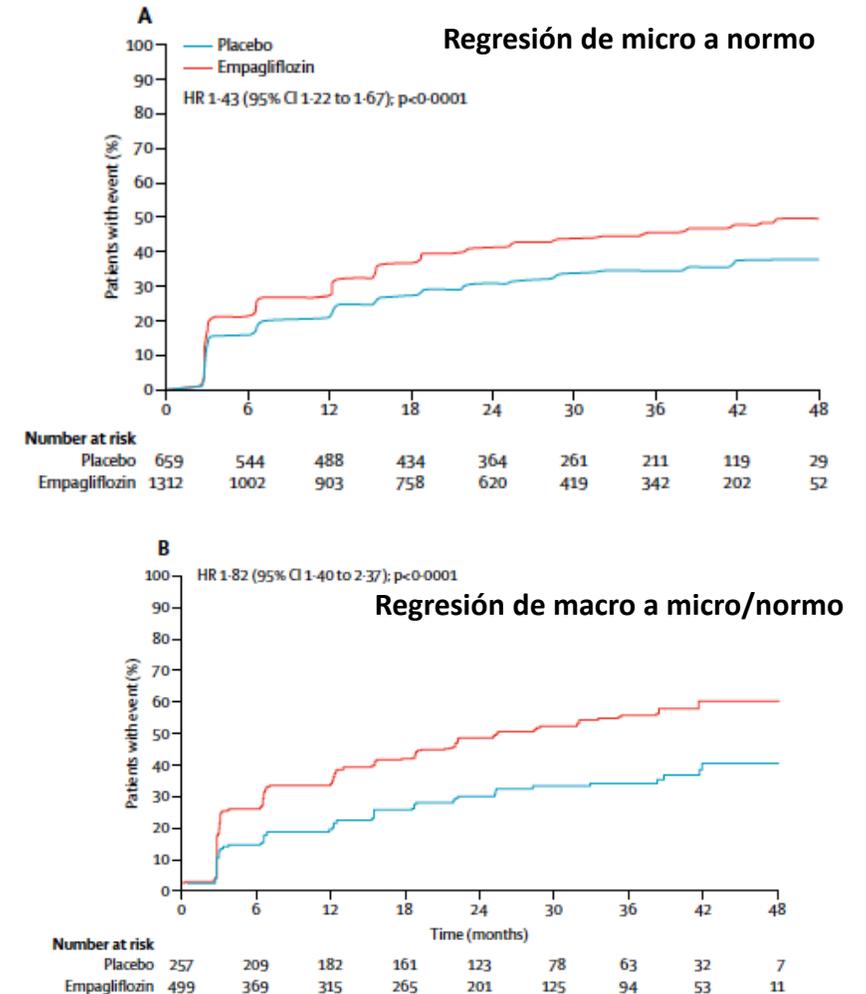
Efecto de los iSGLT2 sobre la regresión de la albuminuria

CANVAS

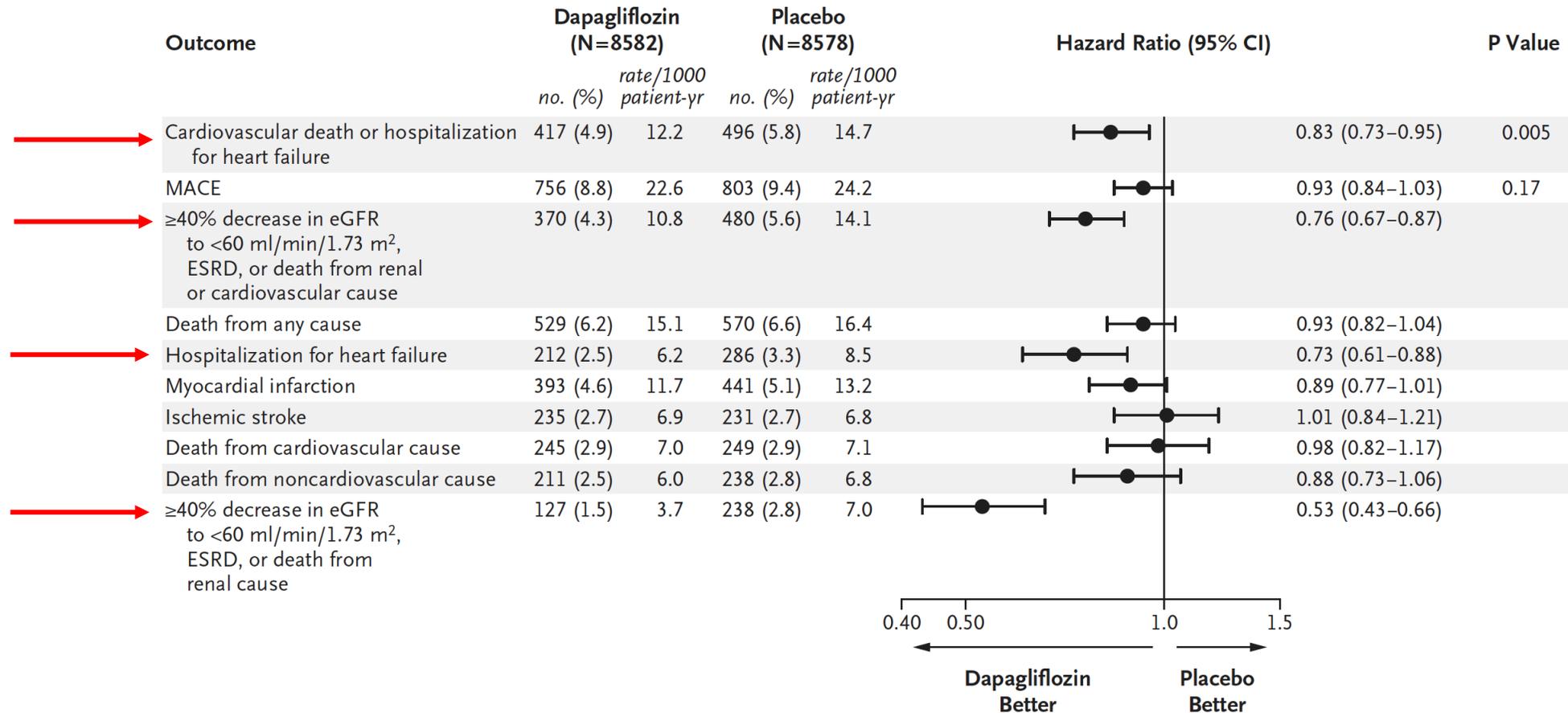
Regresión de macro a micro o micro a normo
Con >30 % del cambio respecto a basal



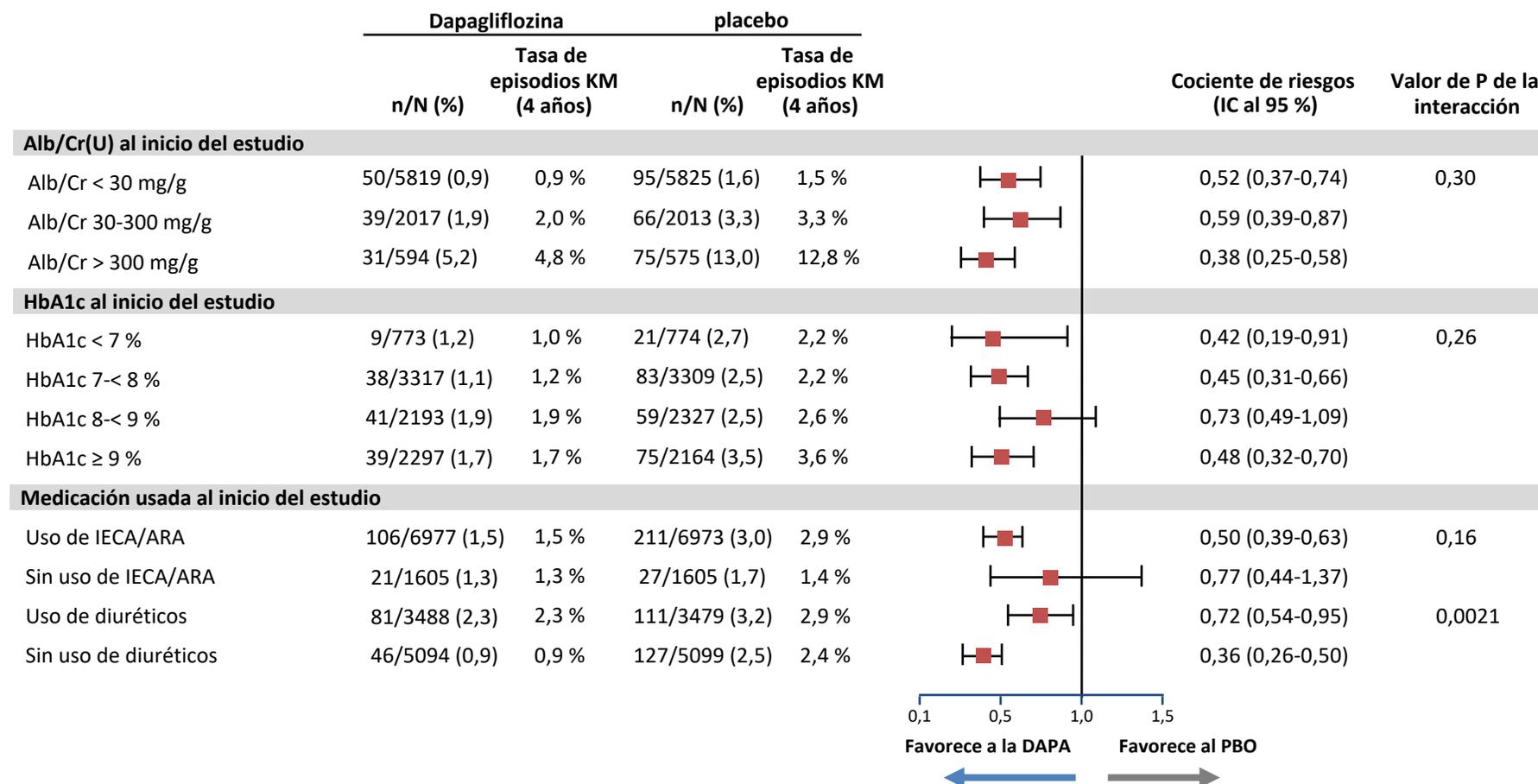
EMPA- REG OUTCOME



Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE)



Resultado del criterio de valoración específico renal* por subgrupo: Descenso de la TFGe \geq 40 %, NPT o mortalidad renal



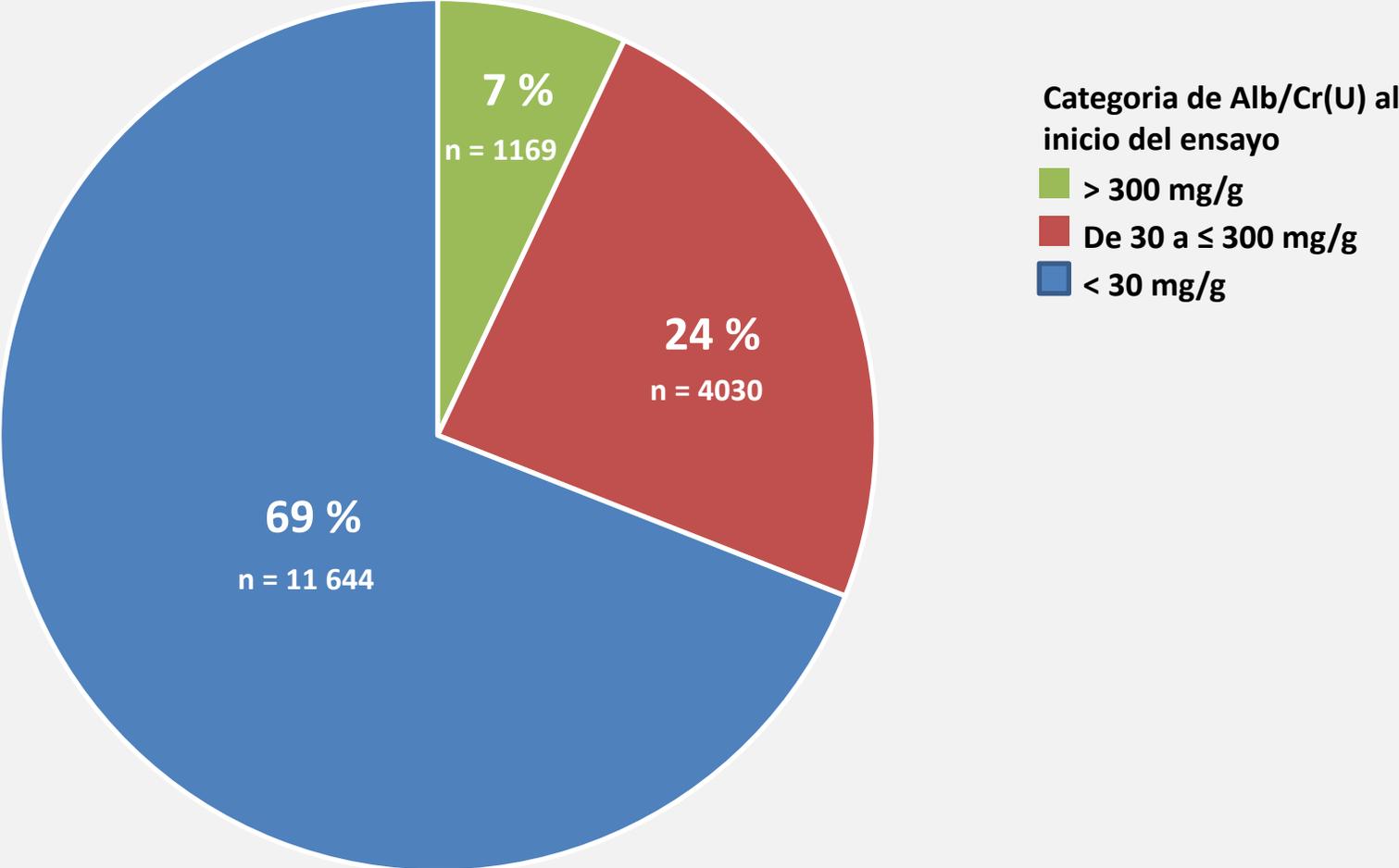
* Resultado del criterio de valoración exploratorio preespecificado. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, Alb/Cr: cociente albúmina/creatinina, ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina,

ECV: enfermedad cardiovascular, DAPA: dapagliflozina, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, NPT: nefropatía terminal, KM: Kaplan-Meier, PBO: placebo,

Alb/Cr(U): cociente albúmina/creatinina en orina

2. Mosenzon O et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617.

Distribución de las categorías de Alb/Cr(U) entre la población global del ensayo DECLARE-TIMI 58

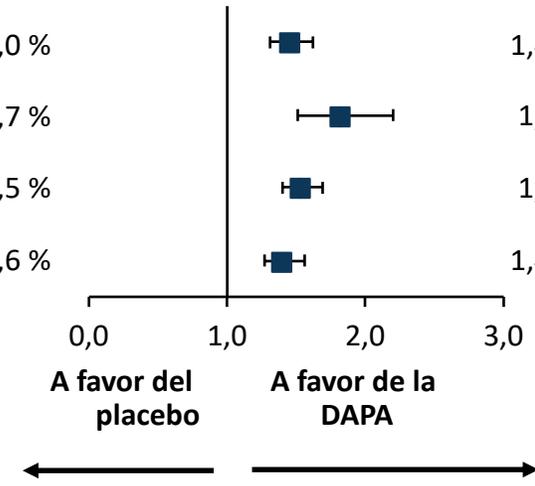


Alb/Cr(U): cociente albúmina/creatinina en orina

Raz I et al. Presentado en: las 79th Scientific Sessions de la ADA, celebradas del 7 al 11 de junio de 2019 en San Francisco, CA 244-OR.

Mejora de la categoría de albuminuria respecto a la situación al inicio del estudio

	Dapagliflozina		placebo		Cociente de riesgos (IC al 95 %)	Valor de p de Cox
	n/N (%)	Tasa de episodios KM	n/N (%)	Tasa de episodios KM		
Criterios de valoración						
Mejora respecto a la situación al inicio						
De Micro a Normo	774/2017 (38,4)	38,90 %	576/2013 (28,6)	29,0 %	1,46 (1,31, 1,62)	< 0,0001
De Macro a Normo/Micro	282/594 (47,5)	48,10 %	175/575 (30,4)	31,7 %	1,82 (1,51, 2,2)	< 0,0001
De Macro a Normo/Micro o de Micro a Normo	1056/2611 (40,4)	41,00 %	751/2588 (29,0)	29,5 %	1,54 (1,4, 1,69)	< 0,0001
De Micro/Macro a Normo	809/2611 (31,0)	31,50 %	604/2588 (23,3)	23,6 %	1,41 (1,27, 1,56)	< 0,0001



Definiciones de las categorías de albuminuria	
Macroalbuminuria	Alb/Cr(U) ≥ 300 mg/g
Microalbuminuria	Alb/Cr(U) de ≥ 30 a ≤ 300 mg/g
Normoalbuminuria	Alb/Cr(U) < 30 mg/g

Optimización del control de la presión arterial

- Objetivo de control de la presión arterial en DM Tipo 2:
 - ADA 2016: 140/90 mmHg. En jóvenes o si albuminuria, 130/80 mmHg
 - Guías KDIGO 2013, objetivo 140/90 mmHg. Si albuminuria 130/80 mmHg
 - Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- Asegurar cumplimiento terapéutico
- Utilizar dosis plenas de IECA o ARA II.
- Intensificar la dieta hiposódica y los diuréticos.
- Evitar la obesidad (resistencia al bloqueo SRAA).

Recommendations for the prevention and management of chronic kidney disease in patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that patients with DM are screened annually for kidney disease by assessment of eGFR and urinary albumin:creatinine ratio. ⁵⁴³	I	A
Tight glucose control, targeting HbA1c (<7.0% or <53 mmol/mol) is recommended to decrease microvascular complications in patients with DM. ^{145–149}	I	A
It is recommended that patients with hypertension and DM are treated in an individualized manner, targeting a SBP to 130 mmHg and <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg. In older people (aged >65 years) the SBP goal is to a range of 130–139 mmHg. ^{155,159,181–183}	I	A
A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended for the treatment of hypertension in patients with DM, particularly in the presence of proteinuria, microalbuminuria, or LVH. ^{167–170}	I	A

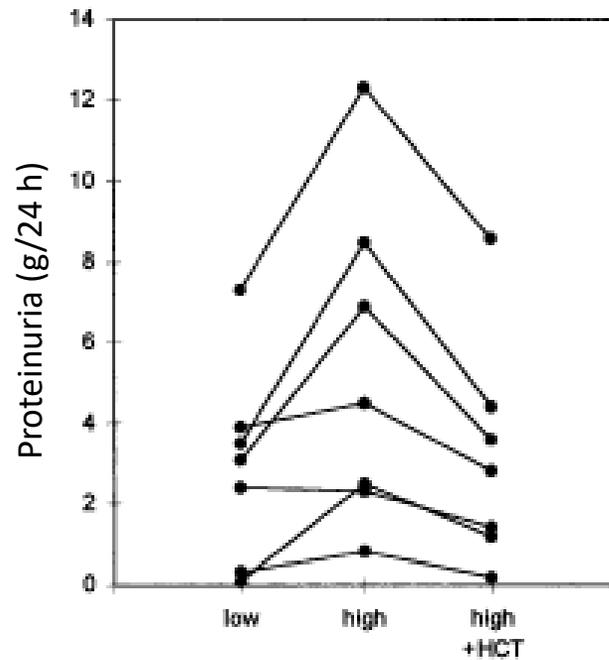
Recommendations for the prevention and management of chronic kidney disease in patients with diabetes

A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended for the treatment of hypertension in patients with DM, particularly in the presence of proteinuria, microalbuminuria, or LVH. ^{167–170}	I	A
Treatment with an SGLT2 inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin) is associated with a lower risk of renal endpoints and is recommended if eGFR is 30 to <90 mL/min/1.73 m ² . ^{306,311,313,496}	I	B
Treatment with the GLP1-RAs liraglutide and semaglutide is associated with a lower risk of renal endpoints, and should be considered for DM treatment if eGFR is >30 mL/min/1.73m ² . ^{176,299}	Ila	B

© ESC 2019

La dieta hiposódica o los diuréticos mejoran la eficacia del bloqueo SRAA

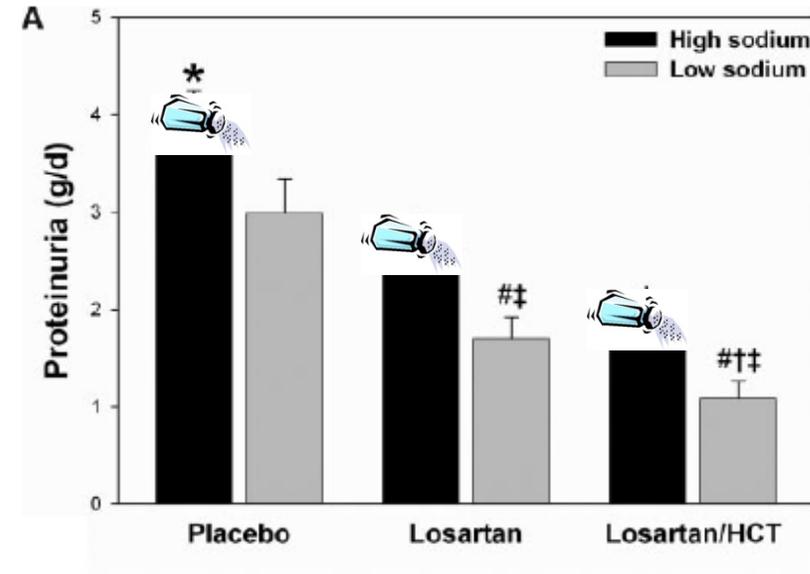
La dieta elevada en sal disminuye el efecto antiproteinúrico de los IECA-ARA II.
El efecto se recupera con tiacidas



La adición de HCTZ (50 mg/d) reduce la PA en un 10% pero la proteinuria en un 40%.

Buter et al. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 1.682-1.685.

La dieta hiposódica o los diuréticos mejoran el efecto antiproteinúrico e hipotensor de IECA o ARA II



Reducción de proteinuria:

- Con dieta hiposódica: ↓ 22%
- Monoterapia con losartán: ↓ 30%
- Losartán + dieta ↓ Na: ↓ 55%
- Losartán + tiacida: ↓ 56%

Vogt et al. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 999-1.007.

Objetivos de prevención CV: guiados por el riesgo

Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

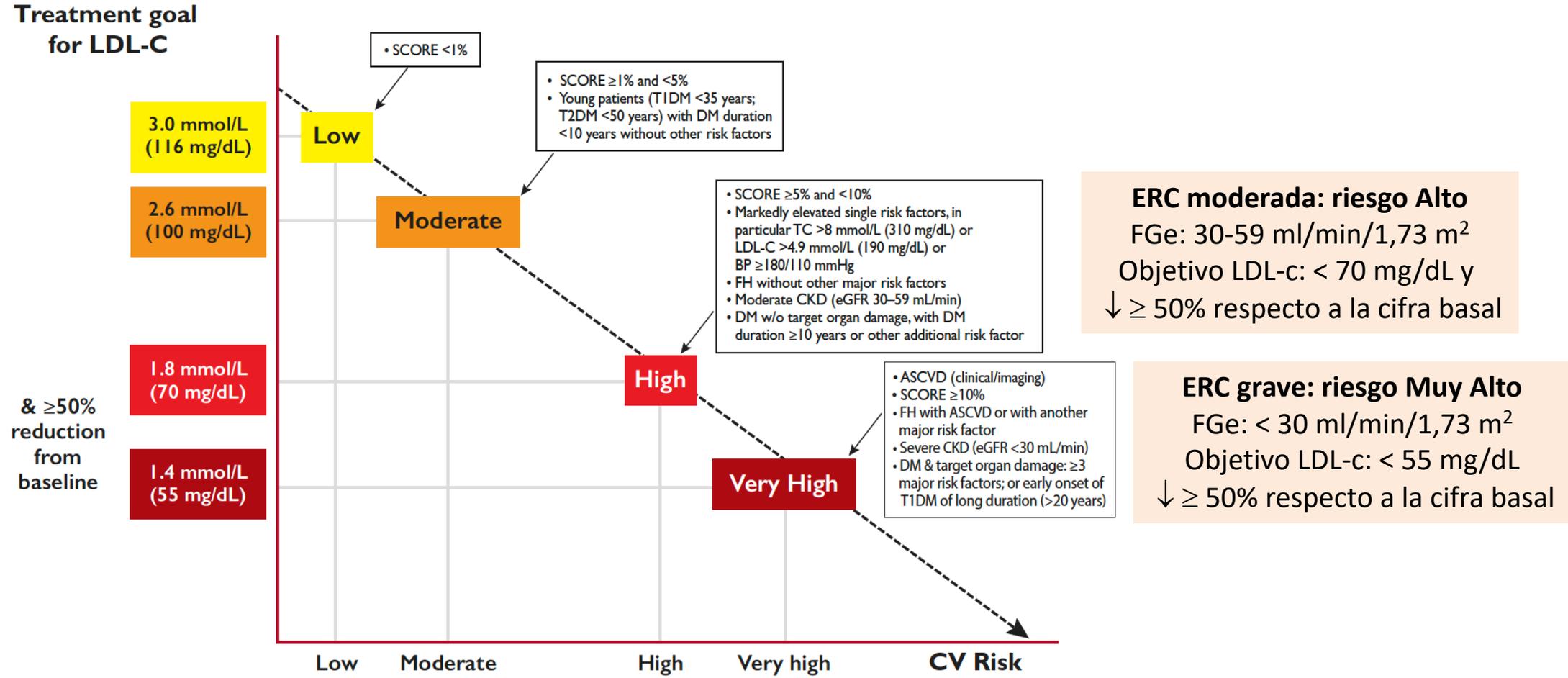
^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Table 4 Cardiovascular risk categories

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP $\geq 180/110$ mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥ 10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE $\geq 5\%$ and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE $\geq 1\%$ and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

© ESC 2019

Objetivos de LDL vinculados a riesgo cardiovascular, Guías ESC 2019



'What to do' and 'what not to do' messages from the Guidelines (II)

Management of dyslipidaemia with lipid-lowering agents

Targets

In patients with T2DM at moderate CV risk,^e an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) is recommended.^{210–212}

I

A

In patients with T2DM at high CV risk,^e an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or an LDL-C reduction of at least 50% is recommended.^{f 210–212}

I

A

In patients with T2DM at very high CV risk,^e an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) or an LDL-C reduction of at least 50% is recommended.^{f 200,201,210}

I

B

In patients with T2DM, a secondary goal of a non-HDL-C target of <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) in very high-CV risk patients and <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in high-CV risk patients is recommended.^{213,214}

I

B

Estrategias para reducir la albuminuria realizadas en la paciente

Situación	Estrategia	Actitud
HbA1c : 7,5 %	Intensificar el control glucémico. A ser posible con fármacos que no se asocien a hipoglucemia	Se añadió dapagliflozina 1 mg/día (combinación metformina/dapagliflozina)
Presión arterial 153/90 mmHg con albuminuria	Dieta hiposódica. Objetivo 130/80 mmHg Maximizar el bloqueo del SRAA Asociar diuréticos	Cambio de Eprosartán por Irbesartán/hidroclorotiacida 300/25 mg/dl. En una visita a los 3 meses se añadió amlodipino 5 mg/d
Obesidad	↓ peso	Asesoramiento dietético ↑ nº de visitas a enfermería
Tabaquismo	Abandono del tabaquismo	Consulta de deshabituación tabáquica
Dislipemia	Aumentar intensidad de tto	Cambio Simvastatina 40 por Atorvastatina 40. Se añadió posteriormente ezetimiba para conseguir objetivo e 55 mg/dL
Cumplimiento terapéutico	Insistir en cumplimiento	↑ Nº de visitas a enfermería ↑ Estrategias de cumplimiento

Otras actitudes para reducir la albuminuria

Otras opciones para reducir la albuminuria en la nefropatía diabética

- **Antialdosterónicos o antagonistas del receptor mineral corticoide:**
 - Reducción en la albuminuria entre el 23-61 % en DM 2 que llevan IECA o ARA¹.
 - Monitorizar función renal y potasio (riesgo de hiperkaliemia, especialmente si FG estimado < 60. Evitar con FGe < 30). **No en F.T. para albuminuria**
- **Vitamina D (colecalfiferol):**
 - Algunos ensayos clínicos han demostrado que la administración de colecalfiferol oral en pacientes con nefropatía diabética². **No en F.T. para albuminuria**
- **Pentoxifilina:**
 - La administración de pentoxifilina se ha asociado a una reducción en la albuminuria y en los marcadores inflamatorios (TNF- α)³. **No en F.T. para albuminuria**

1.- Mavranakas TA et al. Eur J Intern Med. 2014 Feb;25(2):173-6).

2.- Kim MJ, Kidney Int. 2011 ;80(8):851-60; Molina P. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:97-109

3.- Navarro Gonzalez JF. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(1):220-9

Ultimo tratamiento recibido

- Combinacion de metformina-dapagloflozina (1000/5 mg)/ 12 h
- Irbesartan/HCTZ 300/25 : 1 comp al dia.
- Amlodipino 5 mg/dia
- Atorvastatina/ezetimiba 40/10 mg/d.
- AAS 300 mg: 1 c al dia
- Omeprazol 20 mg/d.
- Se insiste en el cumplimiento terapéutico y en pérdida de peso.

Situación en la visita a los 12 meses*

- Abandonó el tabaquismo
- Peso 73 kg (↓ 3 kg). IMC 162 kg/m².
- PA: 130/77 mmHg.
- HbA_{1c} 6,9 %
- Colesterol total 142 mg/dL; cLDL 57 mg/dL; cHDL 41 mg/dL; TG 135 mg/dL. Creatinina 1 mg/dL, FGe 60 mL/min/1,73 m². K: 4.8 mEq/L, Albuminuria: 65 mg/g.
- La paciente había reducido la albuminuria y consecuentemente su riesgo de progresión renal. Simultáneamente había controlado la mayoría de sus factores de riesgo cardiovascular.

* Había realizado una visita a los 3 meses y revisiones por el dietista.

Reducción de albuminuria: Conclusiones

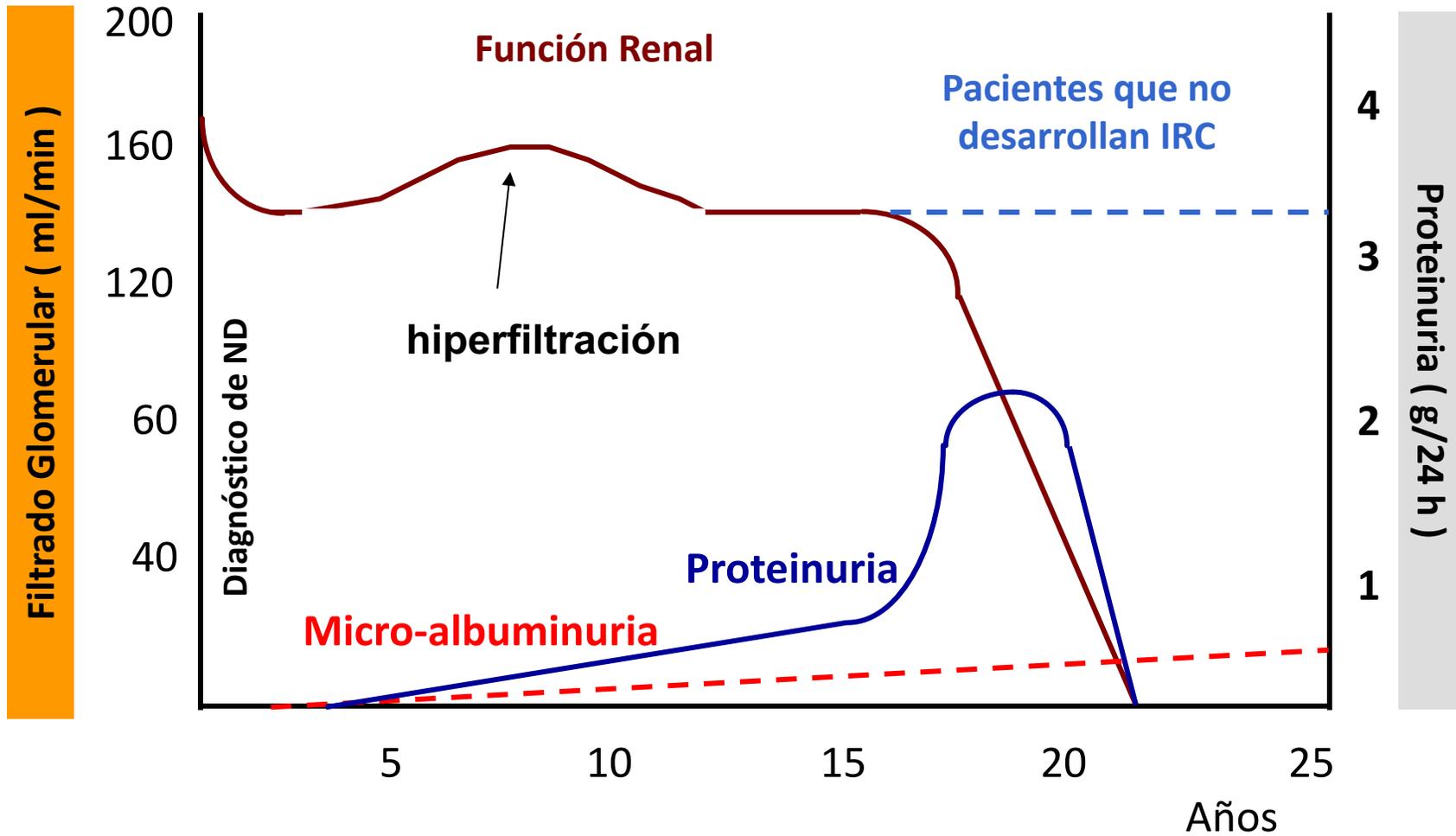
- Actualmente las estrategias para la nefroprotección en la DM están basadas en el óptimo control de la glucemia, la PA, el bloqueo del SRAA y la intervención multifactorial. No obstante existen otras estrategias que pueden ayudar a reducir la albuminuria.
- Entre ellas destacan la mayor optimización del control de la glucemia utilizando fármacos que no induzcan hipoglucemia y que hayan demostrado beneficio cardiovascular y renal, la maximización del bloqueo del SRAA (utilización de dosis plenas de IECAS o ARA II, utilización de diuréticos, que van a potencial el bloqueo del SRAA), evitar la obesidad y el tabaquismo.
- Se requieren mas estudios para confirmar el beneficio de los antialdosterónicos, vitamina D y pentoxifilina GLT sobre la reducción en al albuminuria. Estas últimas actitudes no están actualmente en ficha técnica como indicación de reducción de albuminuria.



Hiperfiltración

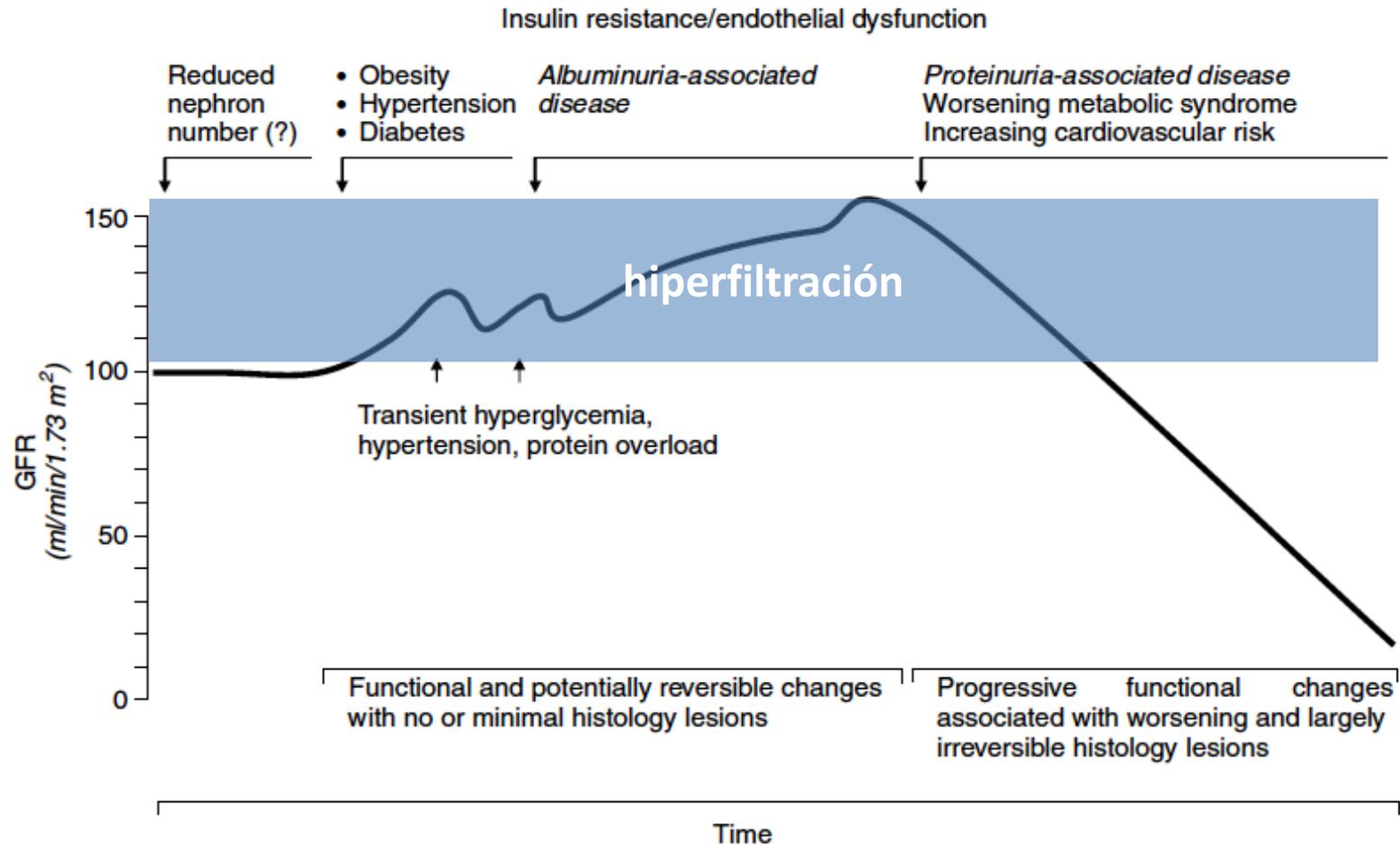
EVOLUCION DE LA NEFROPATIA DIABETICA

DIABETES TIPO 1 (historia natural)

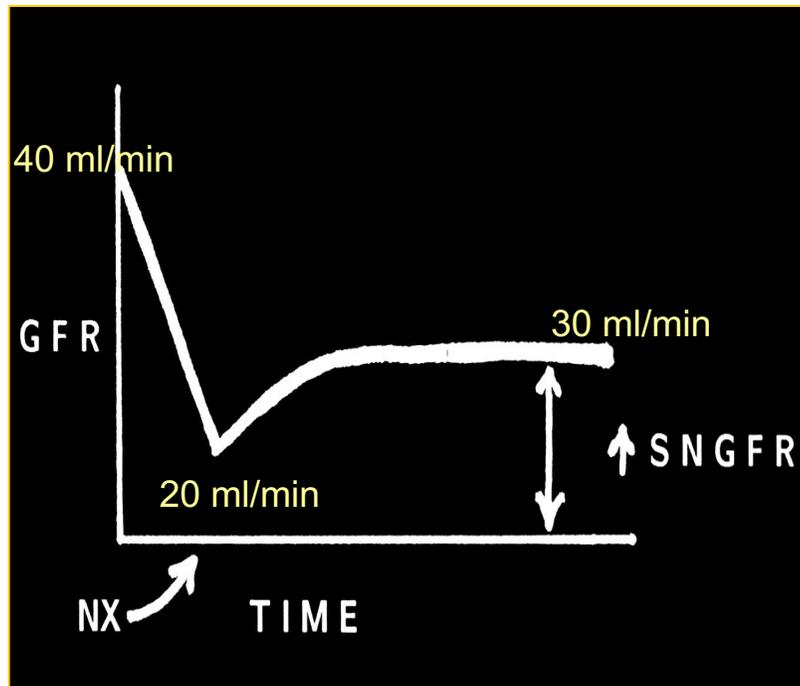


Estadío	I	II	III	IV	V

Time course of albuminuria/proteinuria and GFR in a hypothetical subject at increased risk of renal or cardiovascular events because of insulin resistance and endothelial dysfunction



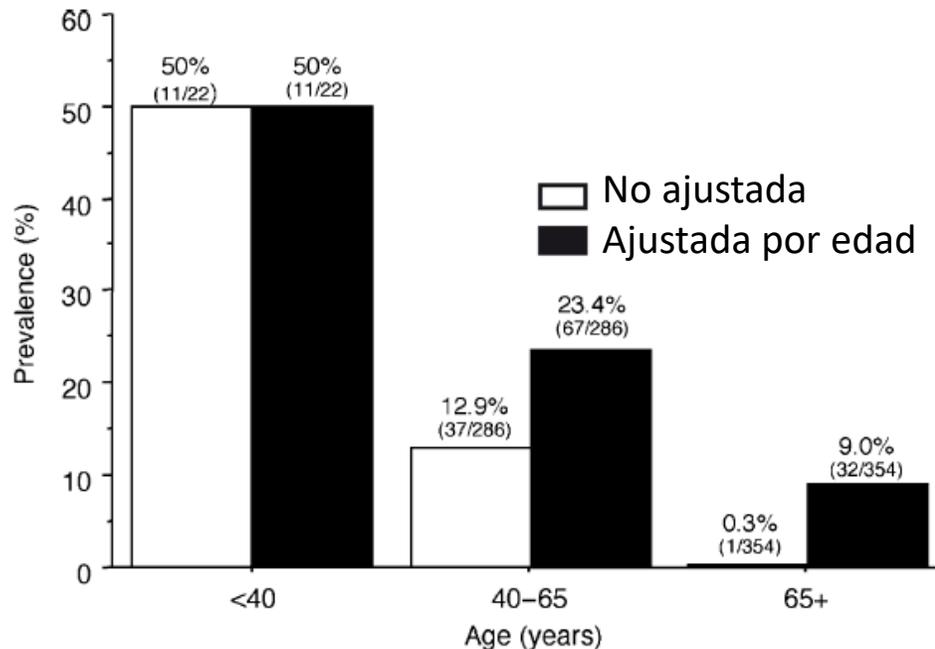
Concepto de hiperfiltración



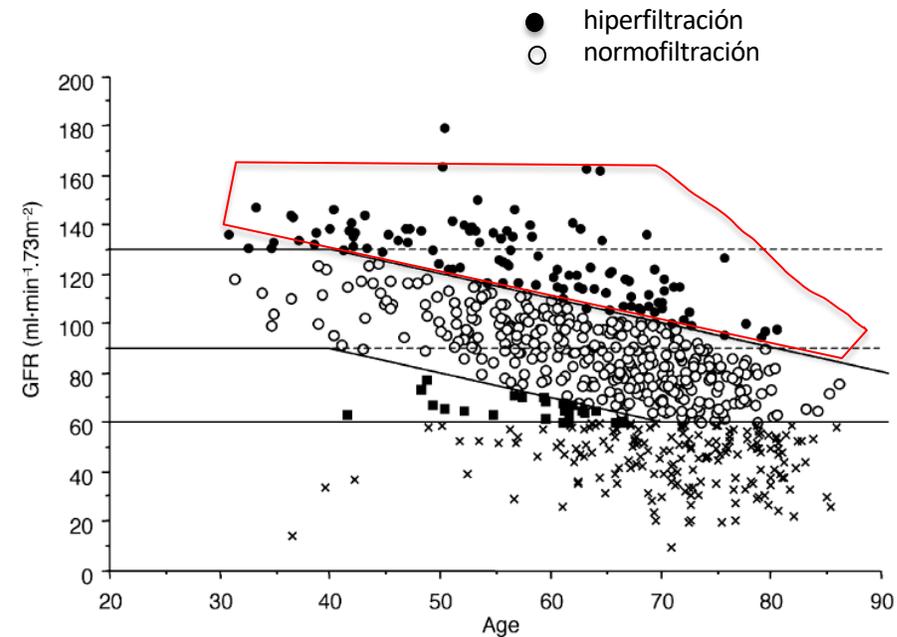
- Tras una reducción en la masa renal (por ejemplo, nefrectomía), el filtrado glomerular se incrementa en un 40-60% en un periodo de varios meses
 - Por ejemplo:
 - Antes de nefrectomía: 40 ml/min
 - Tras nefrectomía: 20 ml/min
 - 6 meses después: 30 ml/min
- En la nefropatía diabética incipiente hay un periodo de hiperfiltración (Incremento del FG antes de una posterior caída).

Estudios isotópicos han mostrado que el 16 % de los diabéticos presentan hiperfiltración*

Hiperfiltración en DM2 (según grupos de edad)



FG en 662 pacientes con DM2



*hiperfiltración: FG > 2 desviaciones estandar por encima de la media. (above the upper normal limit of age-adjusted healthy subjects).

Factores relacionados: edad, duración DM, control glucemico

Factores de riesgo para la progresión de la nefropatía diabética

Factores principales

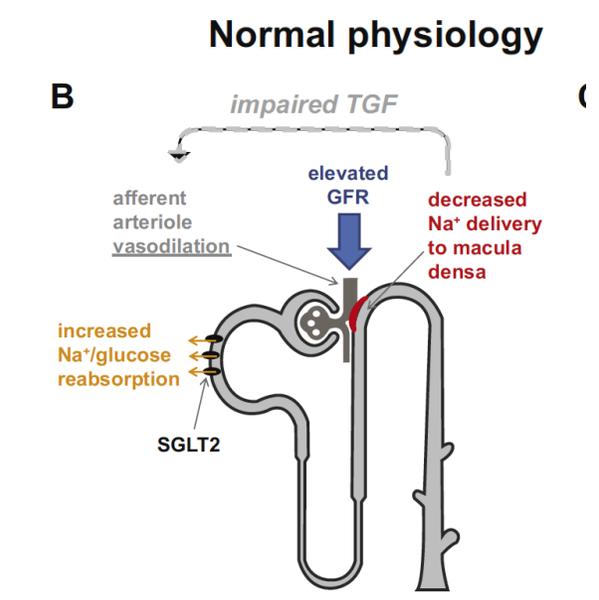
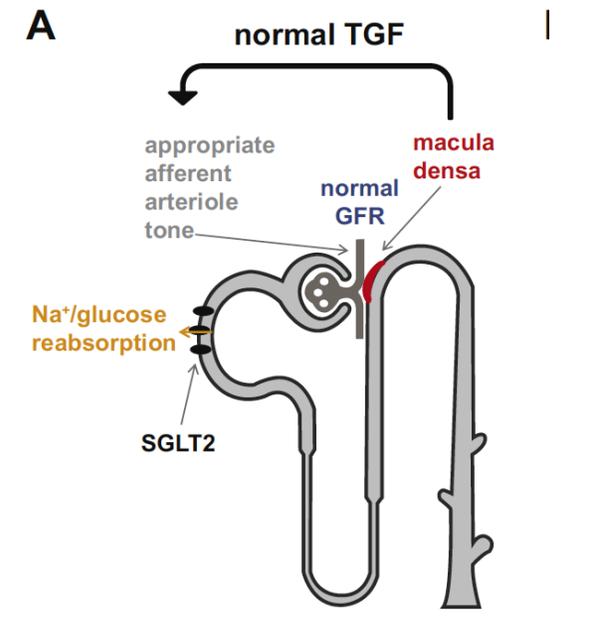
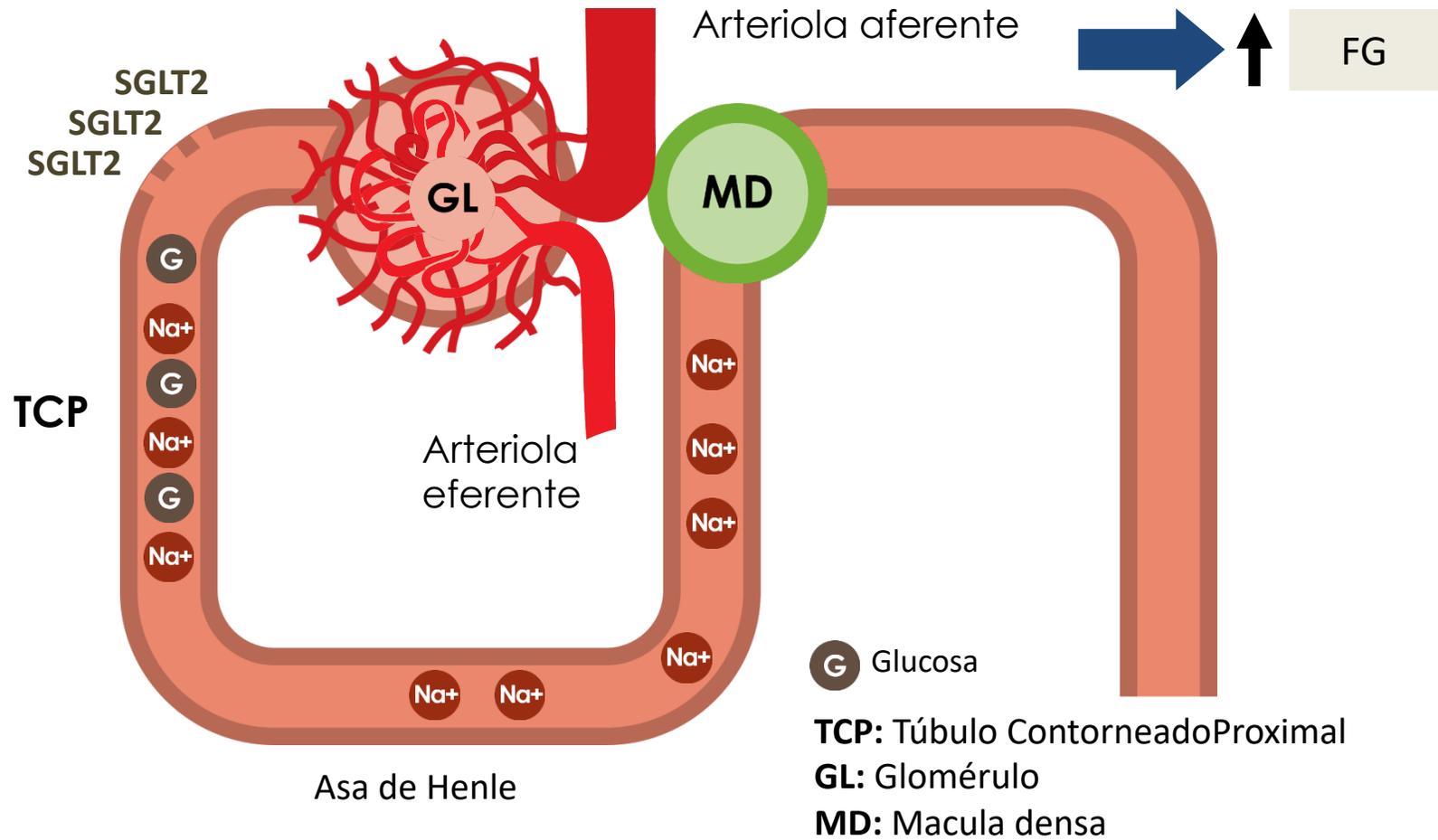
- Control glucémico
- HTA
- Proteinuria
- **Obesidad (hiperfiltración)**
- Tabaco
- Dislipemia

Otros factores

- Edad
- Sexo varón
- Susceptibilidad genética
- Hª familiar de enf renal
- ↓ nº de nefronas
- Bajo peso al nacer
- Patrón non-dipper (type 1 DM)
- Bajo estatus socio-económico

La diabetes mellitus causa hipertensión intraglomerular

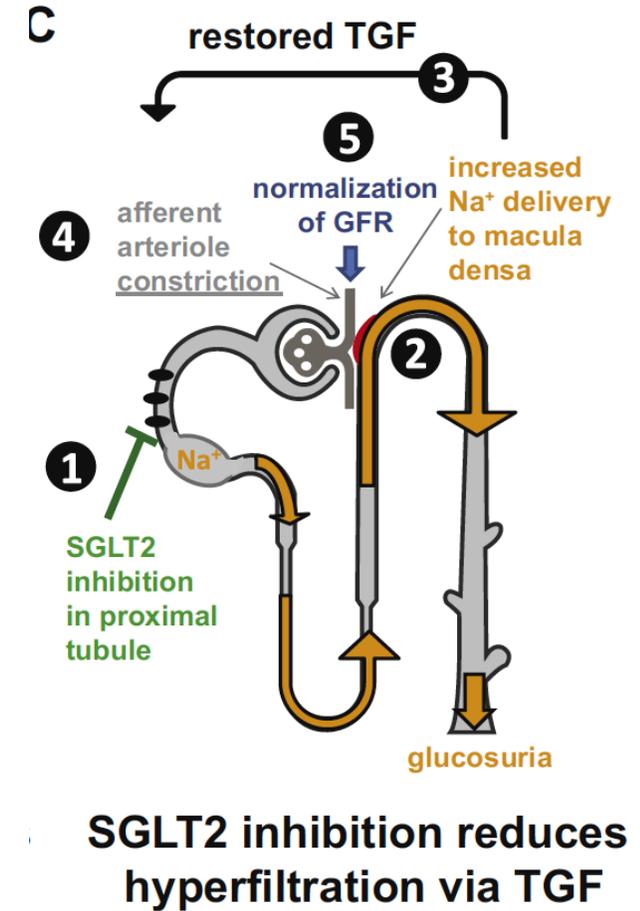
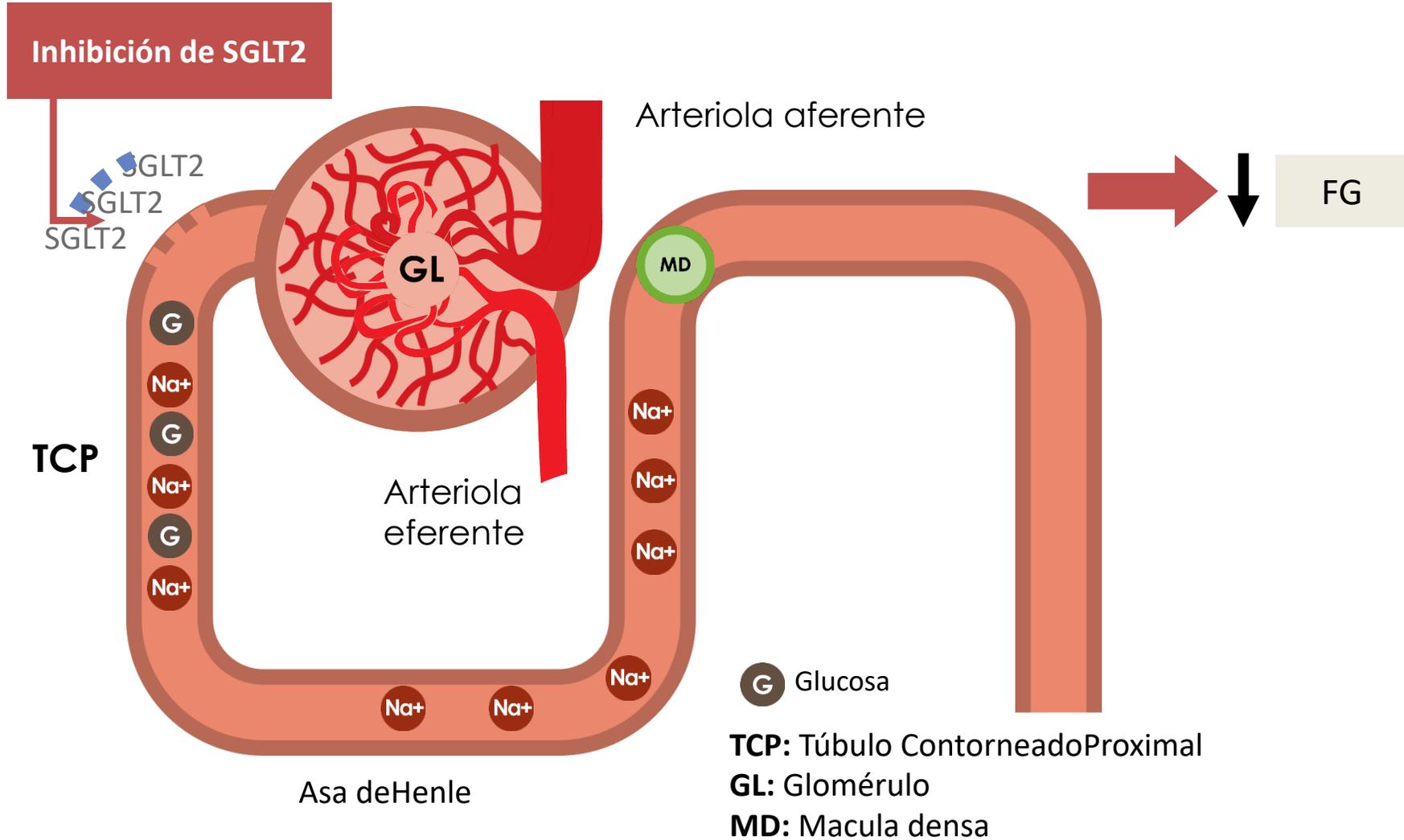
Hipertrofia tubular /
sobreexpresión SGLT2
↑ Cotransporte Na⁺/glucosa



Hemodinámica renal en condiciones de hiperglucemia

Hyperfiltration in early stages of diabetic nephropathy

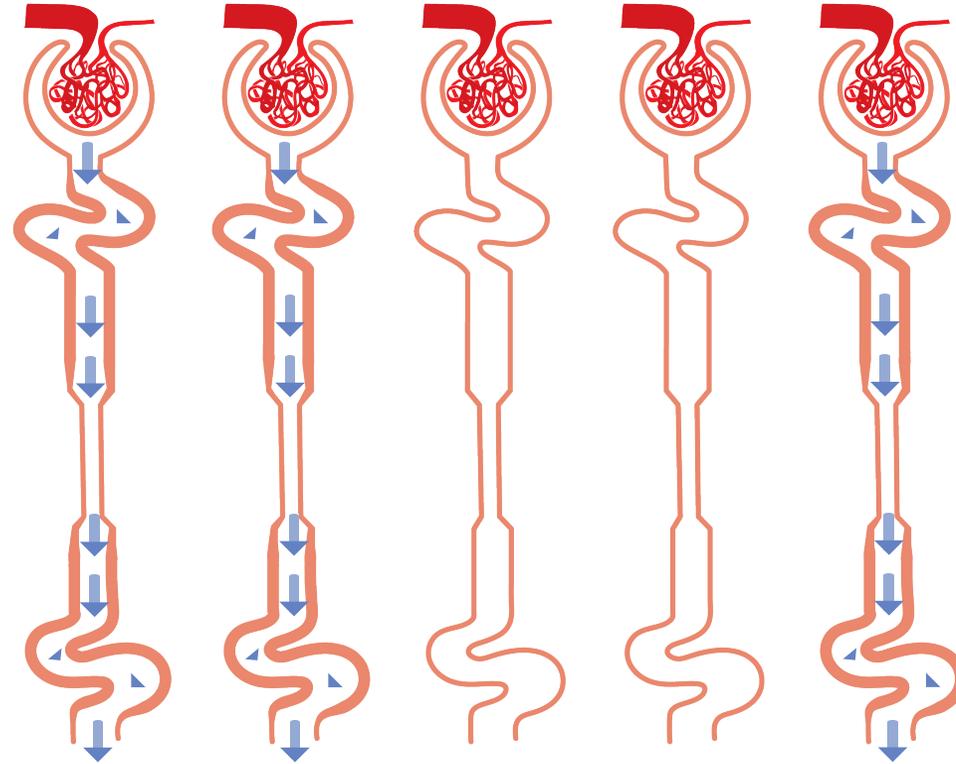
La diabetes mellitus causa hipertensión intraglomerular



Hemodinámica renal con iSGLT2

La hiperfiltración causa sobrecarga y pérdida de nefronas

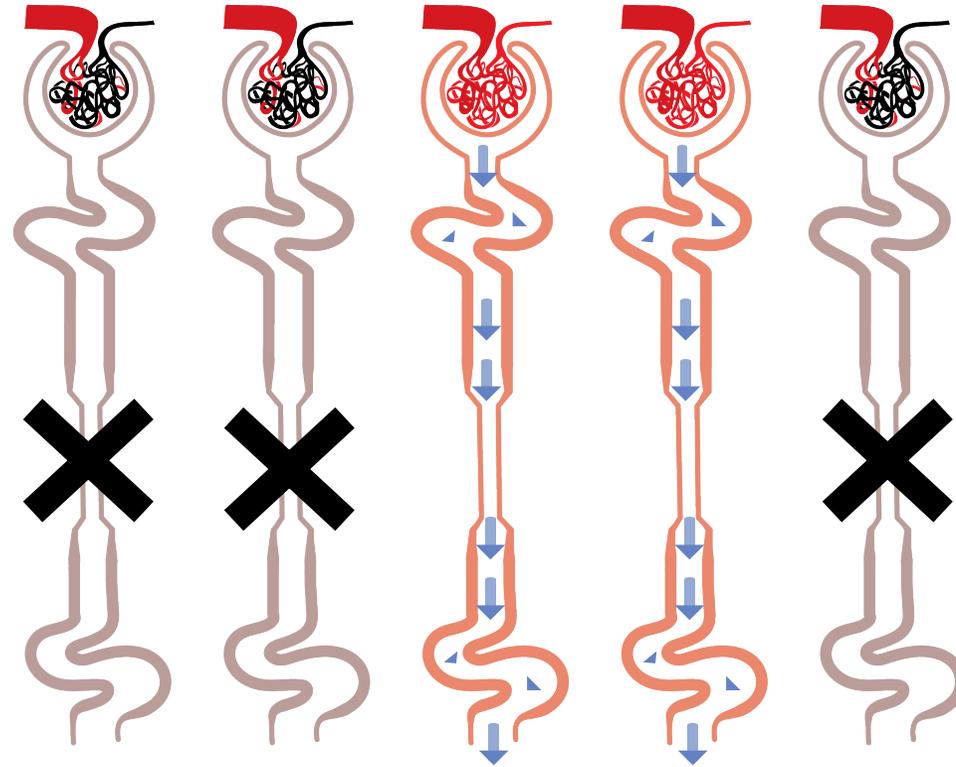
- La hipertensión intraglomerular en la nefrona aislada causa:
 - inflamación
 - fibrosis
 - esclerosis



La hipótesis de la nefrona aislada – Respuesta adaptativa a la pérdida en el número total de nefronas intactas

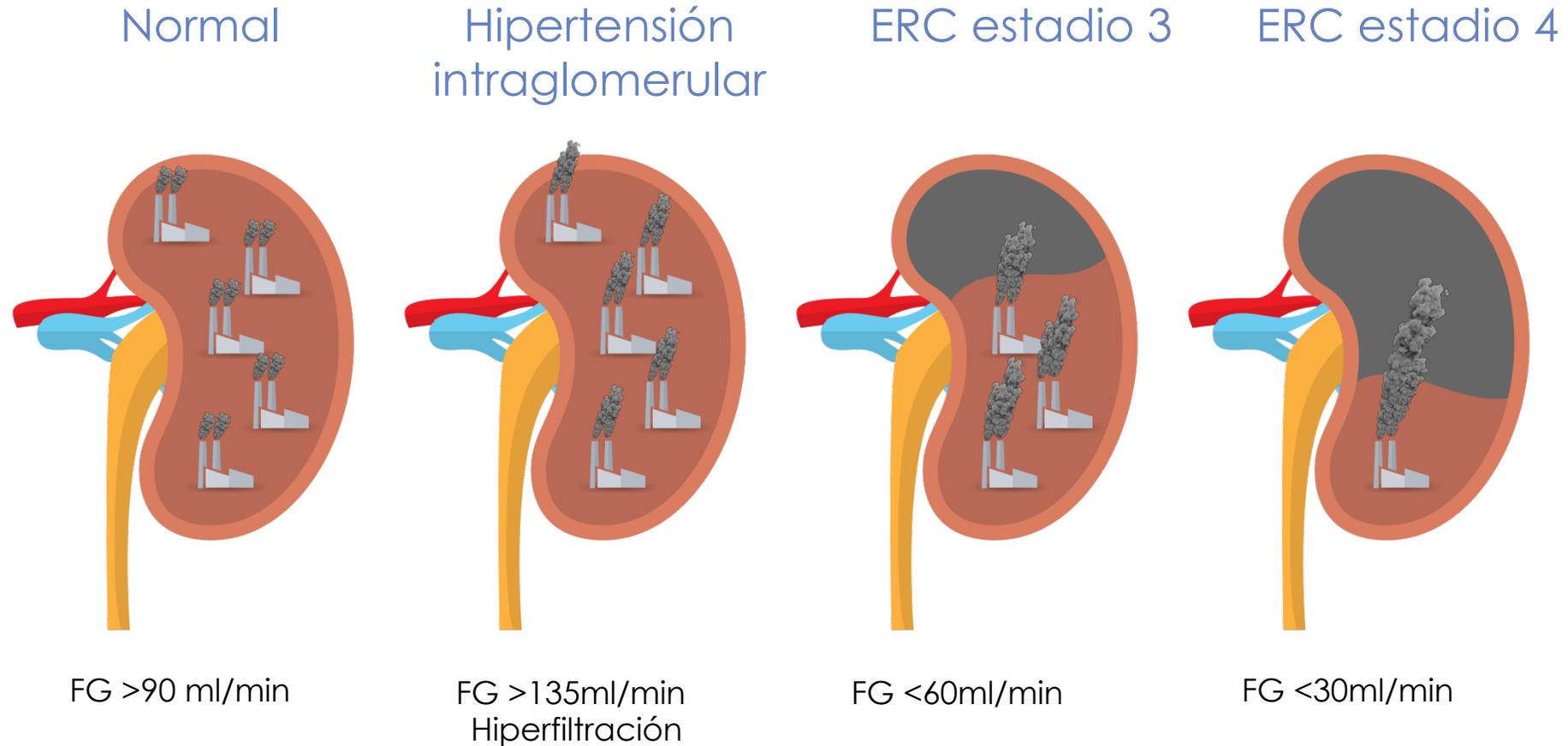
La hiperfiltración causa sobrecarga y pérdida de nefronas

- Eventualmente se pierden nefronas
- Las que sobreviven se adaptan, aumentando la filtración mediante hipertensión intraglomerular
- Círculo vicioso de enfermedad renal progresiva

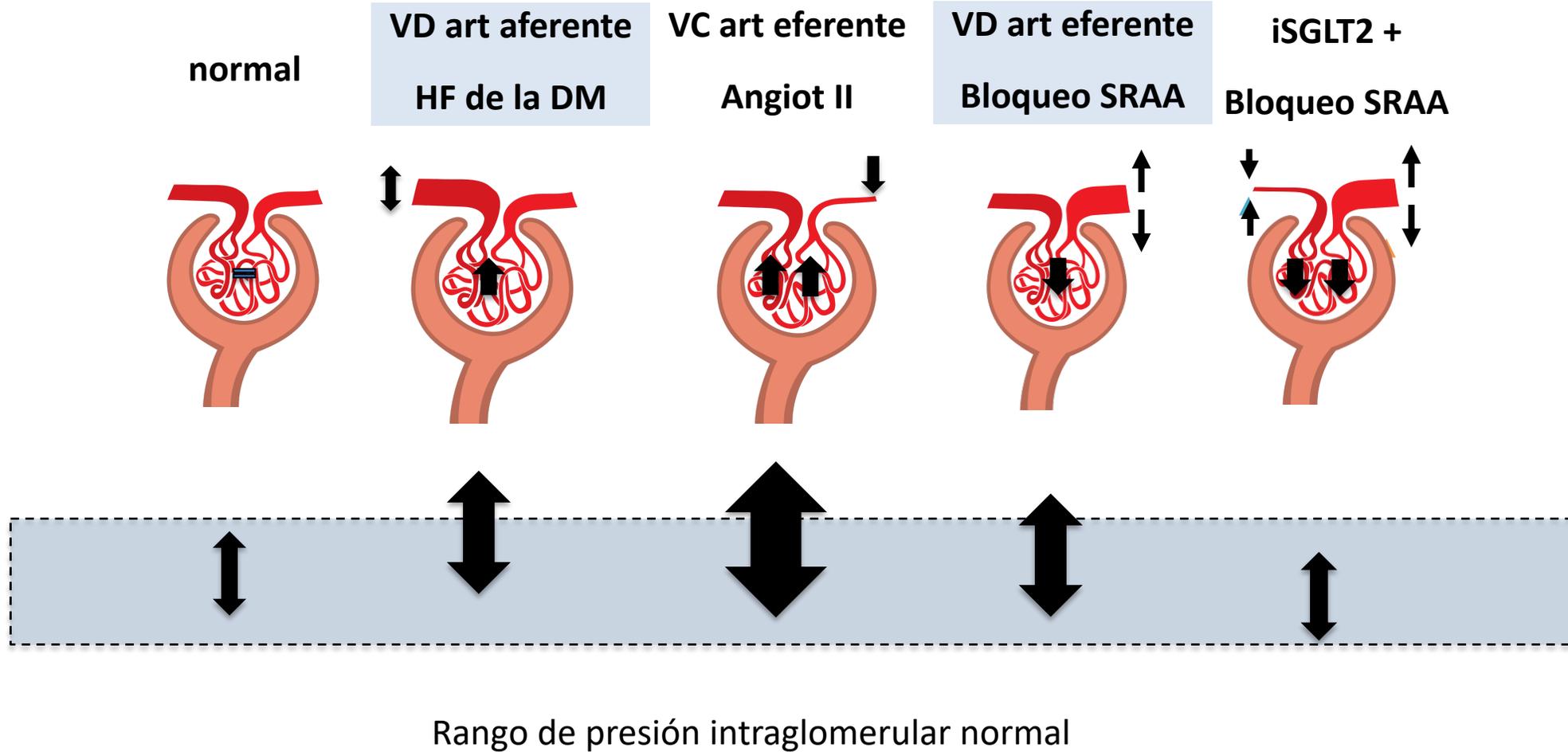


La hipótesis de la nefrona aislada – Respuesta adaptativa a la pérdida en el número total de nefronas intactas

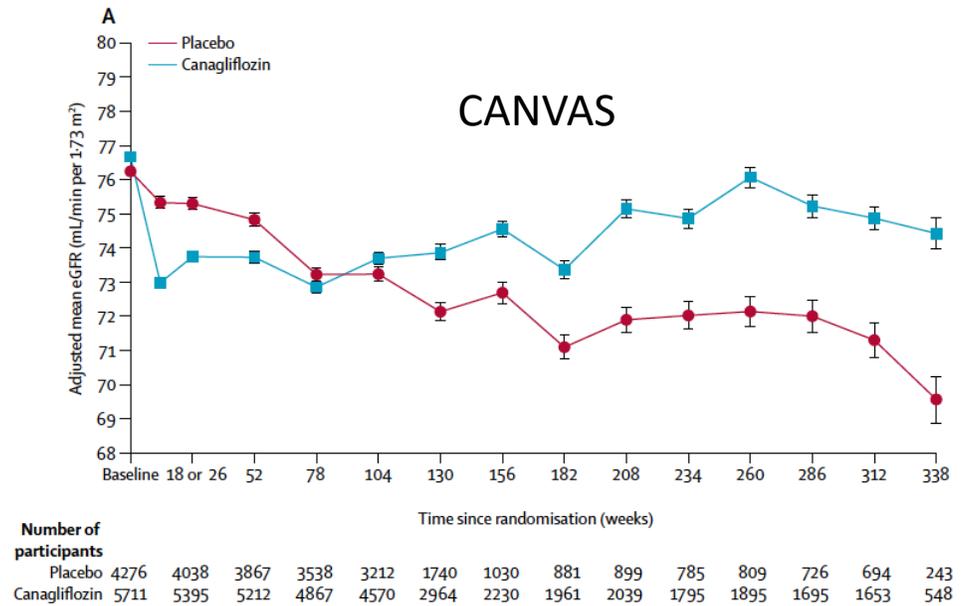
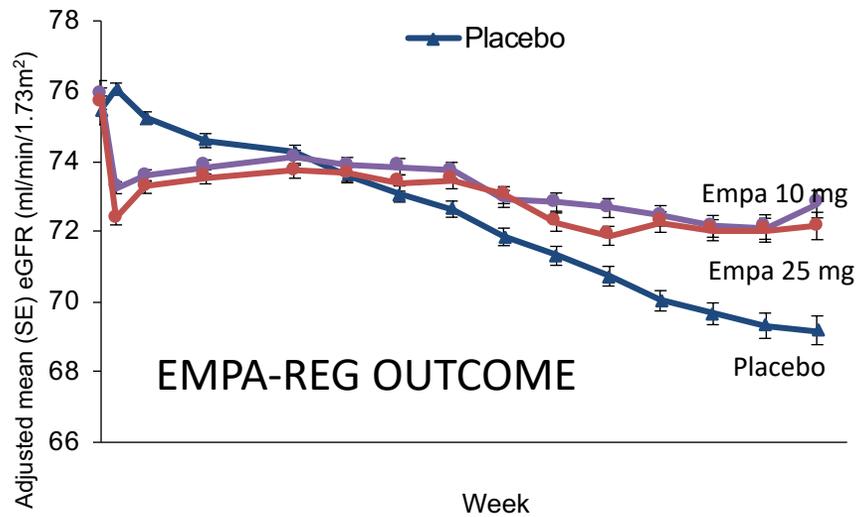
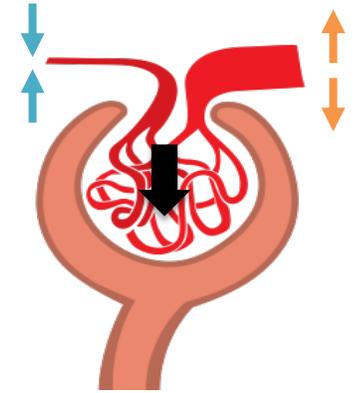
La hipertensión intraglomerular y la hiperfiltración de la nefrona aislada son los causantes claves de la progresión de la nefropatía diabética



Hemodinámica glomerular y cambios en la DM2 y con distintos tratamientos

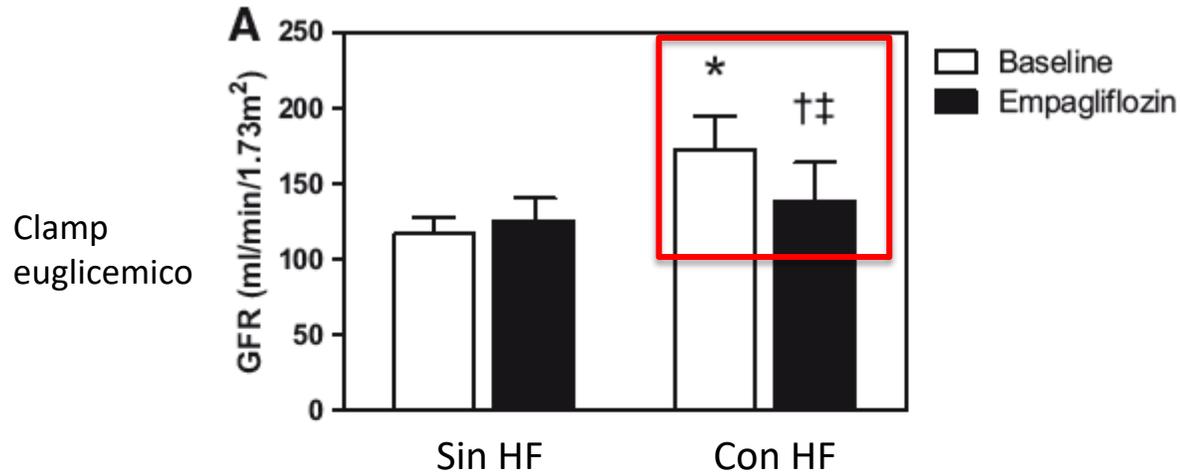


Beneficio de los iSGLT2 en el FGe por mecanismo hemodinámico

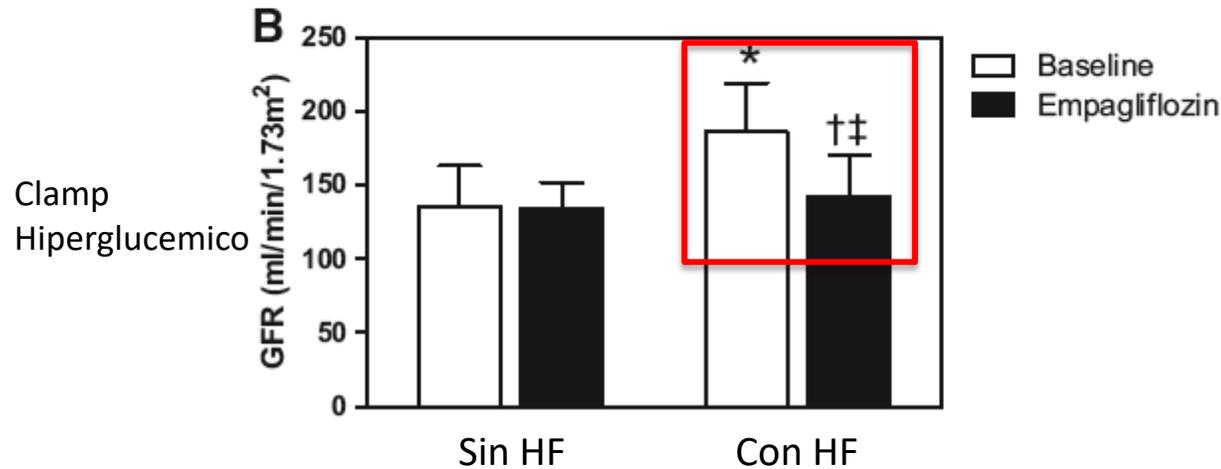


	Baseline	18 or 26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Number of participants														
Placebo	4276	4038	3867	3538	3212	1740	1030	881	899	785	809	726	694	243
Canagliflozin	5711	5395	5212	4867	4570	2964	2230	1961	2039	1795	1895	1695	1653	548

Los inhib SGLT2 atenuan la hiperfiltración (FG) en diabéticos con hiperfiltración sin producir cambios en pacientes sin hiperfiltración



40 pacientes DM1
 SGLT2 inh (empagliflozin):
 ↓ FG: 33 ml/min/1.73 m²
 ↓ Oxido nítrico
 ↓ Flujo plasmático renal



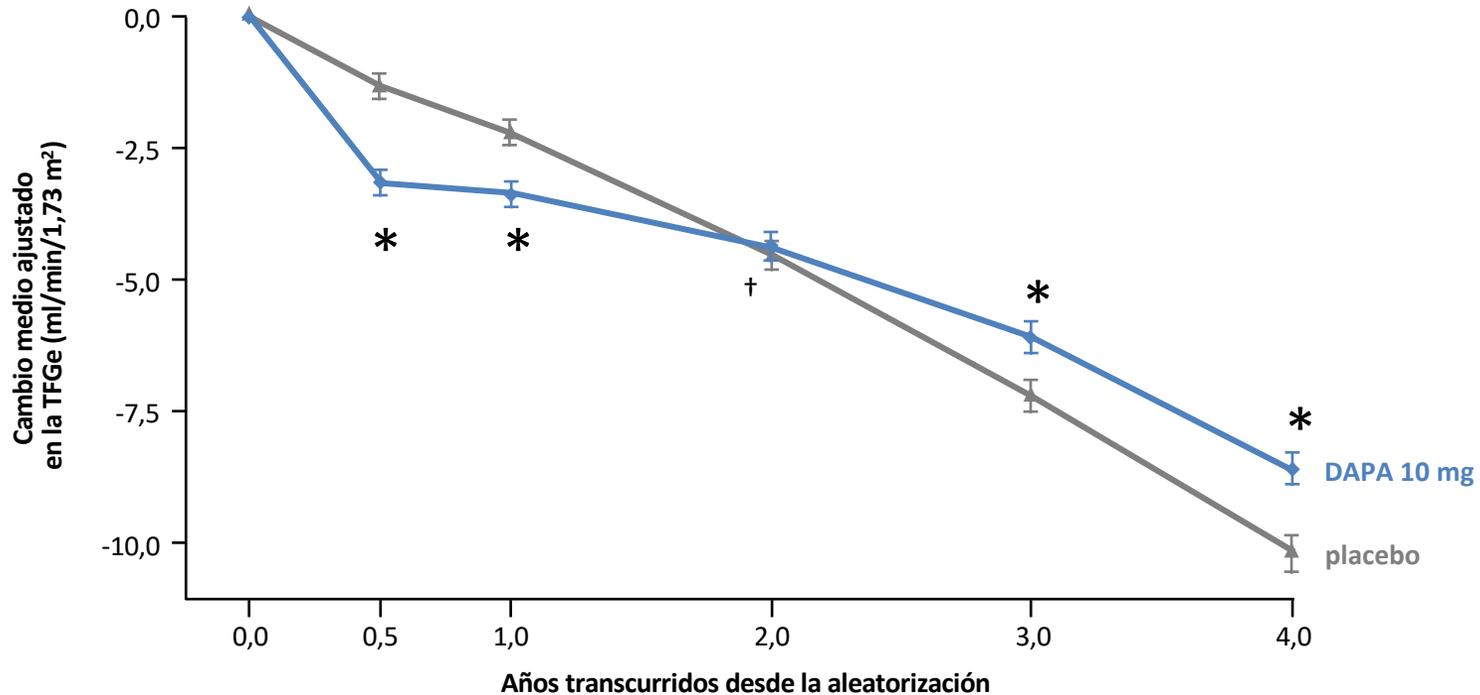
No se detectaron cambios en pacientes sin hiperfiltración

Probablemente por mec de feedback tubulo-glomerular

HF: hiperfiltración
 FG: filtrado glomerular

Cambio en la TFGe con el tiempo con dapagliflozina

Estudio DECLARE



N.º en riesgo	0,0	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
DAPA 10 mg	8581	8273	7978	7513	7098	6050
placebo	8578	8223	7884	7316	6800	5770

* p < 0,0001; †p = 0,24

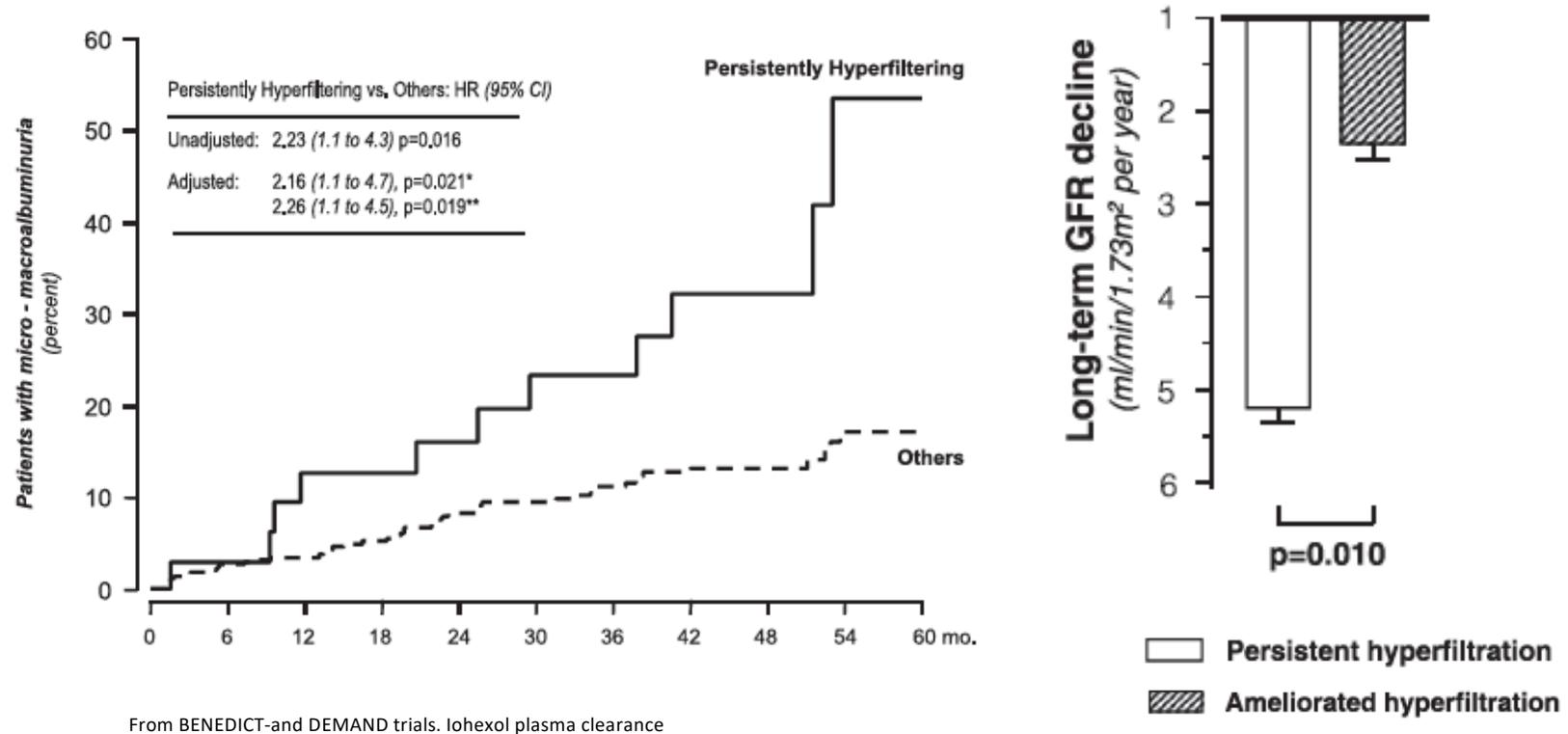
«N en riesgo» es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.

DAPA: dapagliflozina, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada

Mosenzon O et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617.

**Importancia de la
hiperfiltración en al
progresión de la
enfermedad renal diabética**

Hyperfiltration is associated with higher risk of CKD progression in the long term



From BENEDICT-and DEMAND trials. Iohexol plasma clearance

GFR reduction > 10% at month 6 were considered as patients with ameliorated hyperfiltration. Those with smaller reductions were categorized as “ persistently hyperfiltering.”

¿Cómo podemos mejorar/revertir la hiperfiltración?

- Actuando sobre sus mecanismos patogénicos:
 - Mejorando el control glucémico
 - Evitando la obesidad
 - Actuando en mecanismos hemodinámicos:
 - ↓ Presión intraglomerular: **IECAs o ARA II**
 - Actuando en mecanismos tubulares (reabs de Na⁺)
 - **Inhibidores SGLT2**
 - ↓ hiperfiltración
 - ↓ consumo de O₂
 - ↓ hipertrofia tubular

**Caso clínico: paciente que inicia iSGLT2 y
hace hipotensión**

Historia clínica

- Varón de 65 años con diabetes mellitus tipo 2, de 8 años de evolución con control no óptimo.
- Otros antecedentes clínicos:
 - HTA detectada hace 12 años. Control no óptimo.
 - IAM cara inferior hace 4 años. Angioplastia DA con buen resultado.
 - Antecedente de dos episodios de insuficiencia cardiaca: uno en el ingreso por IAM y otro hace un año. FEV preservada (55 %).
 - Ex-fumador.
 - Retinopatía diabética no proliferativa
 - Dislipemia
 - Edema maleolar por amlodipino.
- **Antecedentes familiares**
 - Madre diabética e hipertensa, fallecida a los 68 años de ictus isquémico. Hermana hipertensa. No otros antecedentes familiares de interés

Exploración actual y analítica

- Exploración en esta visita: PA: 135/78. FC: 59 lpm: Peso 89 kg, talla 164 cm; IMC 33 kg/m².
- **Analítica de sangre:**
 - Glucosa 179; A1c: **7.8 %**.
 - Creatinina 1,1; FGe 71 mL/min/1,73 m²;
 - colesterol total 134 mg/dL, LDL 55 mg/dL, HDL 42 mg/dL, TG 125 mg/dL; K 4.3 meq/L; Hb 13.6 g/dL. Hormonas tiroideas normales.
- **Orina:**
 - Cociente albúmina/creatinina: 350 mg/g; 389 mg/g (previo)
 - Sedimento normal.

Diagnósticos del paciente

- DM tipo 2
- HTA
- Obesidad tipo I
- Dislipemia
- Exfumador
- Cardiopatía isquémica
- HTA
- Retinopatía diabética
- Dislipemia
- ERC diabética (proteinuria)

Tratamiento

- Metformina 1000 mg / 12 h
- Ramipril/HCTZ: 10/25: 1 comp al día
- Bisoprolol 5: 1 comp al día
- Torasemida 5 mg: 1-0-0
- Atorvastatina/eze 40/10 mg/día
- AAS 100: 1 c al día
- Dieta hiposódica e hipocalórica.
- No realiza ejercicio físico

¿Realizaría cambios en el tratamiento de la hiperglucemia?

- a) Aumentar metformina a 850 mg, 3 veces al día
- b) Añadir i-DPP-4
- c) Añadir i-SGLT2
- d) Añadir agonista del receptor GLP-1
- e) Añadir pioglitazona
- f) No haría cambios

**Se le añadió
empagliflozina 25 mg/día
en combinación con
metformina**

- PA: 136/75. FC: 55 lpm. IMC 33 kg/m².
- A1c: **7.8 %**
- Creatinina 1.1 mg/dl, FGe CKD-EPI: 71 ml/min/1,73 m².
- Cociente albúmina/creatinina 350 mg/g; 389 mg/g

Metformina 1000 mg / 12 h
Ramipril/HCTZ 10/25 mg: 1 comp al día
Bisoprolol 5: 1 comp al día
Torasemida 5 mg: 1-0-0
Atorvastatina 40 mg: 1 comp al día
AAS 100: 1 c al día

Abordaje integral DM2 en paciente con ECV o muy alto riesgo

Estilo de vida saludable

AAS
Prevención 2ª

Estatina
Ezetimibe
iPCSK9

iSGLT2 o ar-GLP1
Empagliflozina Liraglutide
Canagliflozina Semaglutide
Dapagliflozina
(independientemente
de A1c)

IECA
ARA2

Control metabólico
MET
No quitar si ya la lleva
Valorar retirar fcos sin
beneficio CV

Considerar iSGLT2 1ª opción

Reducir MACEs y Muerte CV
Prevenir IC
Prevenir caída del FGe
Preferencia tratamiento oral

Considerar otra opción:

- FG < 30 ml/min/1,73m²
- Infecciones micóticas genitales recurrentes
- Historia de cetoacidosis diabética
- Situaciones de déficit de insulina

Considerar ar-GLP1 1ª opción

Reducir MACEs y Muerte CV
Paciente que precisa mayor reducción
de peso y/o HbA1c

* FG < 30 ml/min/1,73m²

Considerar otra opción:

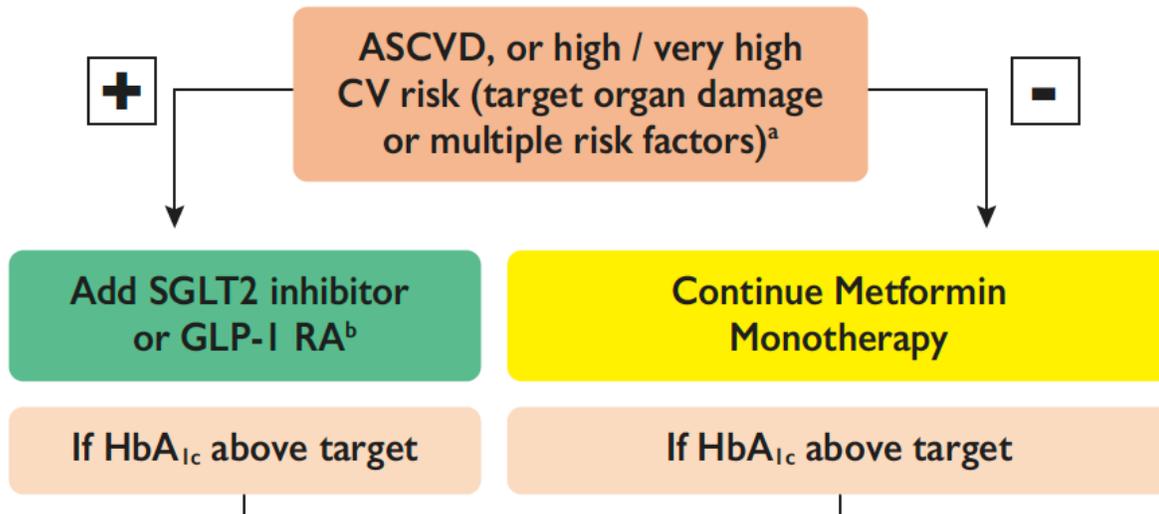
- Intolerancia gastrointestinal
- Historia pancreatitis
- Historia gastroparesia
- Historia MEN2 o Ca medular tiroides

* Para FG < 15 ml/min/1,73 m²
consultar otras opciones en
el texto

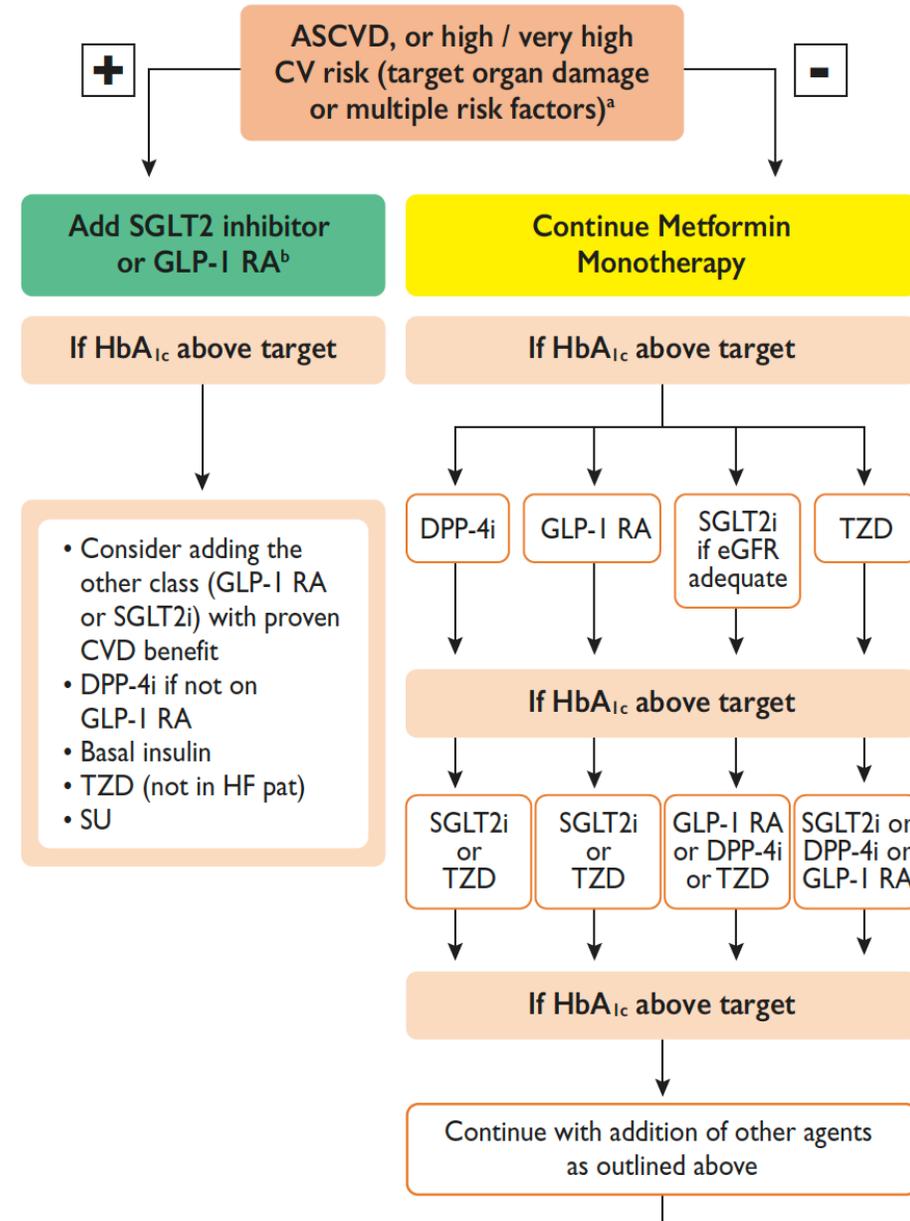
Mal control metabólico
Intensificación según objetivo de peso y/o A1C

Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk (I)

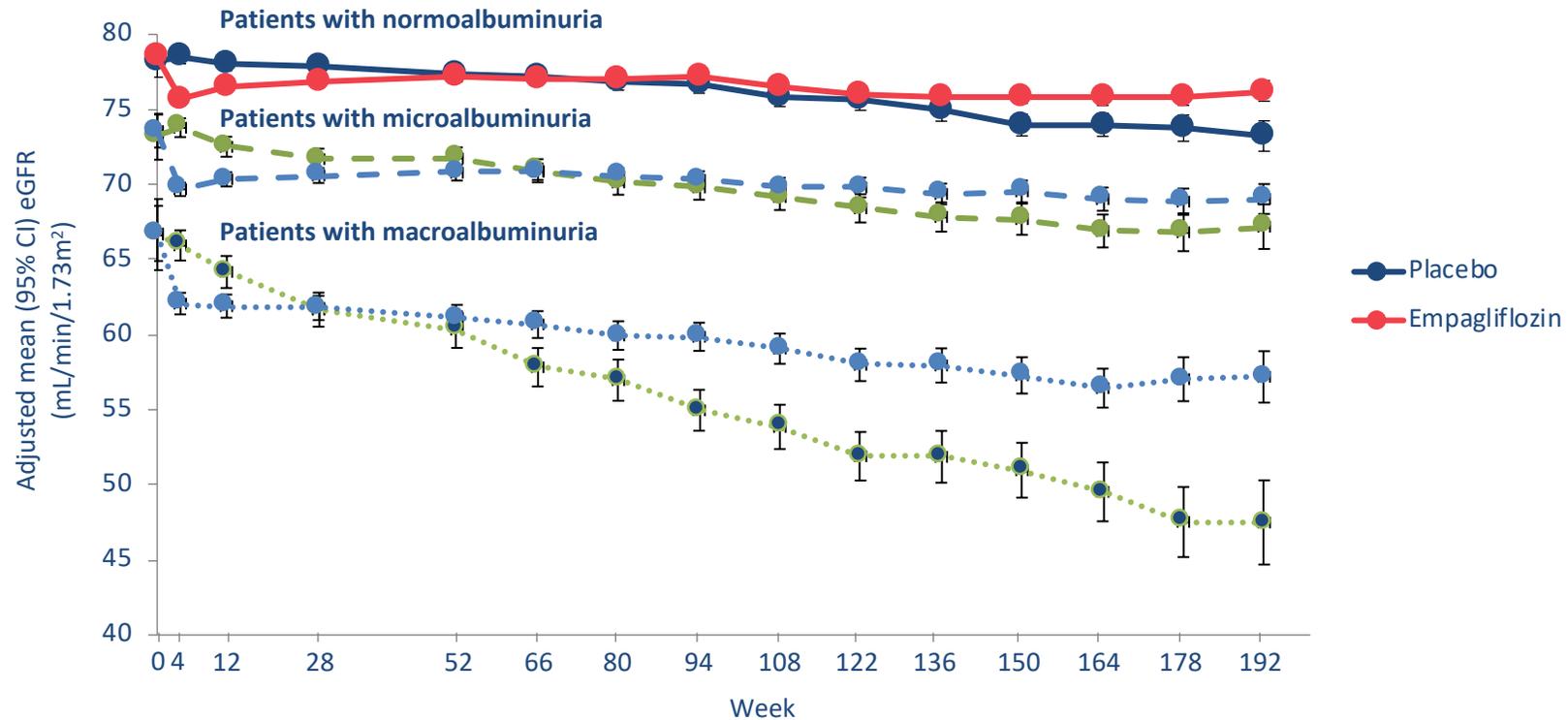
B Type 2 DM - On metformin



B Type 2 DM - On metformin



EMPA-REG OUTCOME: Cambios en FGe según grado de albuminuria Mayor beneficio en la progresión en pacientes con macroalbuminuria



Post-hoc analysis. MMRM using all data obtained until study end in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.
Normoalbuminuria: UACR < 30 mg/g; microalbuminuria: UACR ≥ 30 to ≤ 300 mg/g; macroalbuminuria: UACR > 300 mg/g.

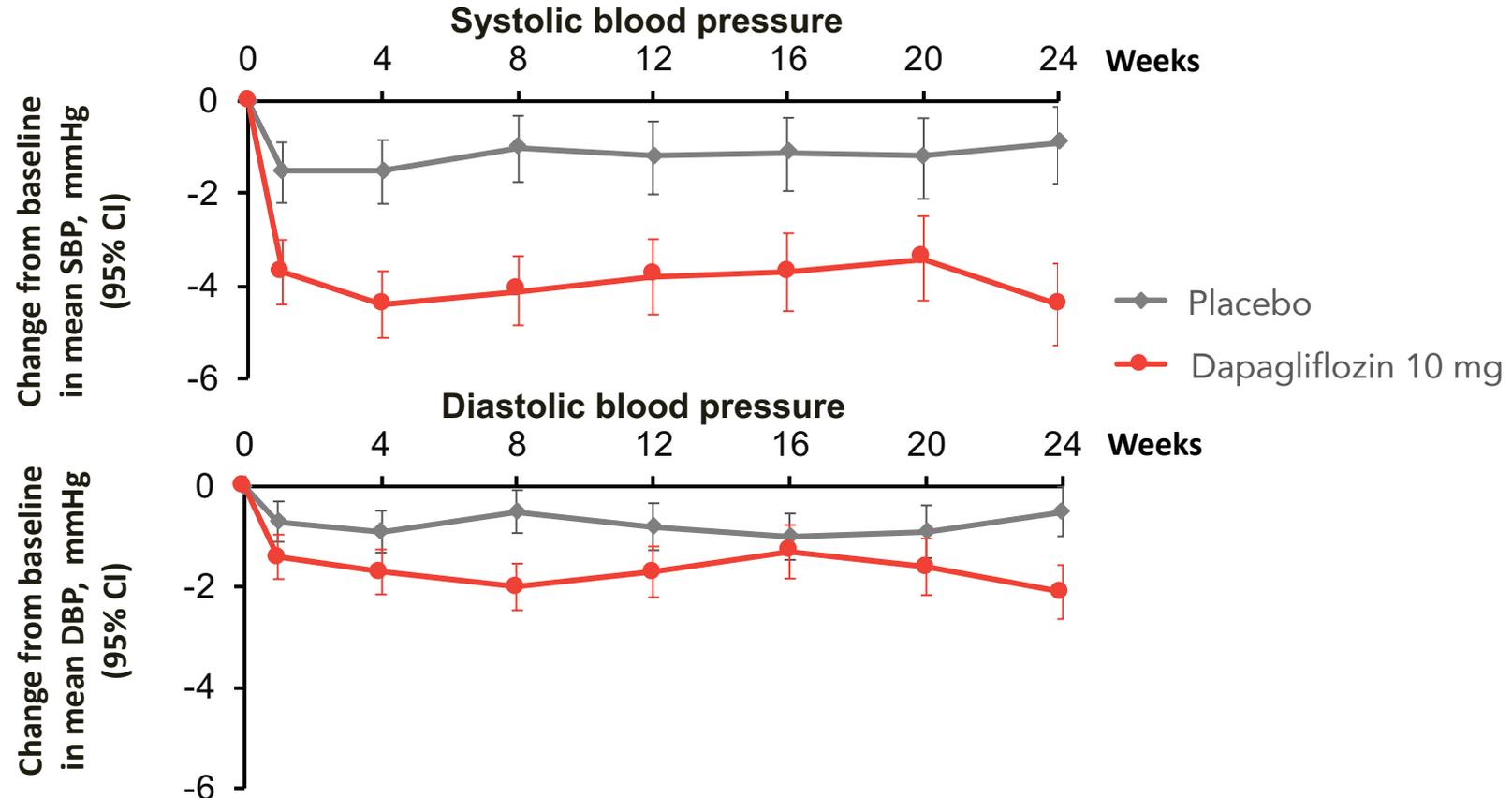
Visita para ajustar los tratamientos

- El paciente acude a la consulta para que se le realicen los cambios en el tratamiento hipoglucemiante tras ver la analítica:
 - Glucosa 179; A1c: **7.8 %**
- Le comenta a su médico que lleva unos días un poco “pachucho” porque algo le ha sentado más y lleva tres días con aumento de las deposiciones (2-3 al día, pastosas)
- Se le pauta empagliflozina 25 mg/ día.

Tras el inicio del tratamiento con empagliflozina (iSGLT2 en general), ¿cabe esperar algún cambio en la presión arterial en este paciente?

- a) No se producen cambios en la PA
- b) Aumento leve de la PA por retención de sodio
- c) Leve descenso de 3-4 mmHg de media en la PA.
- d) Descenso mayor de 5 mmHg

In a pooled analysis, dapagliflozin was associated with blood pressure reduction at 24 weeks



Number of patients

Dapagliflozin 10 mg	1014	1086	1070	963	975	871	949
Placebo	1217	1281	1247	1116	1137	1021	1096

Pool of placebo-controlled, short-term treatment studies.

Reducción en la presión arterial sistólica con inhib SGLT2

- Meta-análisis de 6 estudios con inh SGLT2:
 - ↓ **-4.5** mmHg [95% CI -5.7, -3.2 mmHg)]¹.
- Dapa: ↓ 3.1 – 4.3 mmHg (con IECA o ARA II o con tto adicional)²⁻³.
- Datos de estudios Fase III (n=2,477) con empagliflozina 10 mg or 25 mg a 24 semanas (cambio respecto a basal controlado con placebo):
 - ↓ **-3.4** mmHg y ↓ **-3.8** mmHg (empagliflozin 10 mg and 25 mg, respectivamente)⁴.
- Mayor reducción de la presión arterial si la cifra basal >140/90 mmHg⁵.

1.- Vasilakou D, Ann Intern Med 2013; 159: 262-274.

2.- Weber MA, Presented at Annual Meeting of the AHA, Dallas, USA, 2013: Poster 2095;

3. Weber MA, Presented at Annual Meeting of the AHA 2013: Poster 2097;

4.- Hach T, Pooled data from four pivotal phase III trials *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1):Abstract 69-LB.

5.- Gilbert RE. *Kidney Int* 2014; 86: 693-700

Inhib SGLT2y efecto de la reducción de PA

- **Efecto diurético :**
 - Diuresis osmótica (glucosuria) (100-470 ml/dia).
 - Natriuresis
- **Pérdida de peso**
- **↓Activación simpática**
- **Consecuencias :**
 - ↑ excreción de sodio
 - ↓ Presión arterial, ↑ renina y aldosterona.
 - ↑ leve en hematocrito (2.2%) y ↓ volumen plasmático (7%).
- **Riesgo de depleción de volumen.**
 - Posibilidad de hipotensión, especialmente en pacientes deplecionados, (0.4 % vs 0.1 % en placebo) (>riesgo en pacientes que reciben diureticos de asa)



Cinco días después

- El paciente acude a **urgencias** porque el decaimiento se ha agravado, con importante astenia y aunque las deposiciones pastosas/liquidas han desaparecido hace un dos días, la debilidad persiste.
- PA: 90/40, Fc: 91 lpm
- Creatinina 1.8 mg/dl, K: 5,6, FGe: 38 ml/min/1,73 m².
- Diagnóstico:
 - Fracaso renal agudo prerrenal de origen multifactorial (doble diurético, IECA, diarrea, natriuresis y diuresis osmótica por iSGLT2).

Problemas que ha habido en este paciente

- Indicación de un iSGLT2 sin haber comprobado la presión arterial a pesar de que ha comentado que presentaba diarrea.
- Existencia de factores de riesgo para desarrollo de deterioro renal:
 - Depleción por:
 - Diarrea
 - Doble diurético (de asa y tiacida)
 - Diuresis osmótica / natriuresis por iSGLT2

Diuréticos y efecto sobre la nefrona

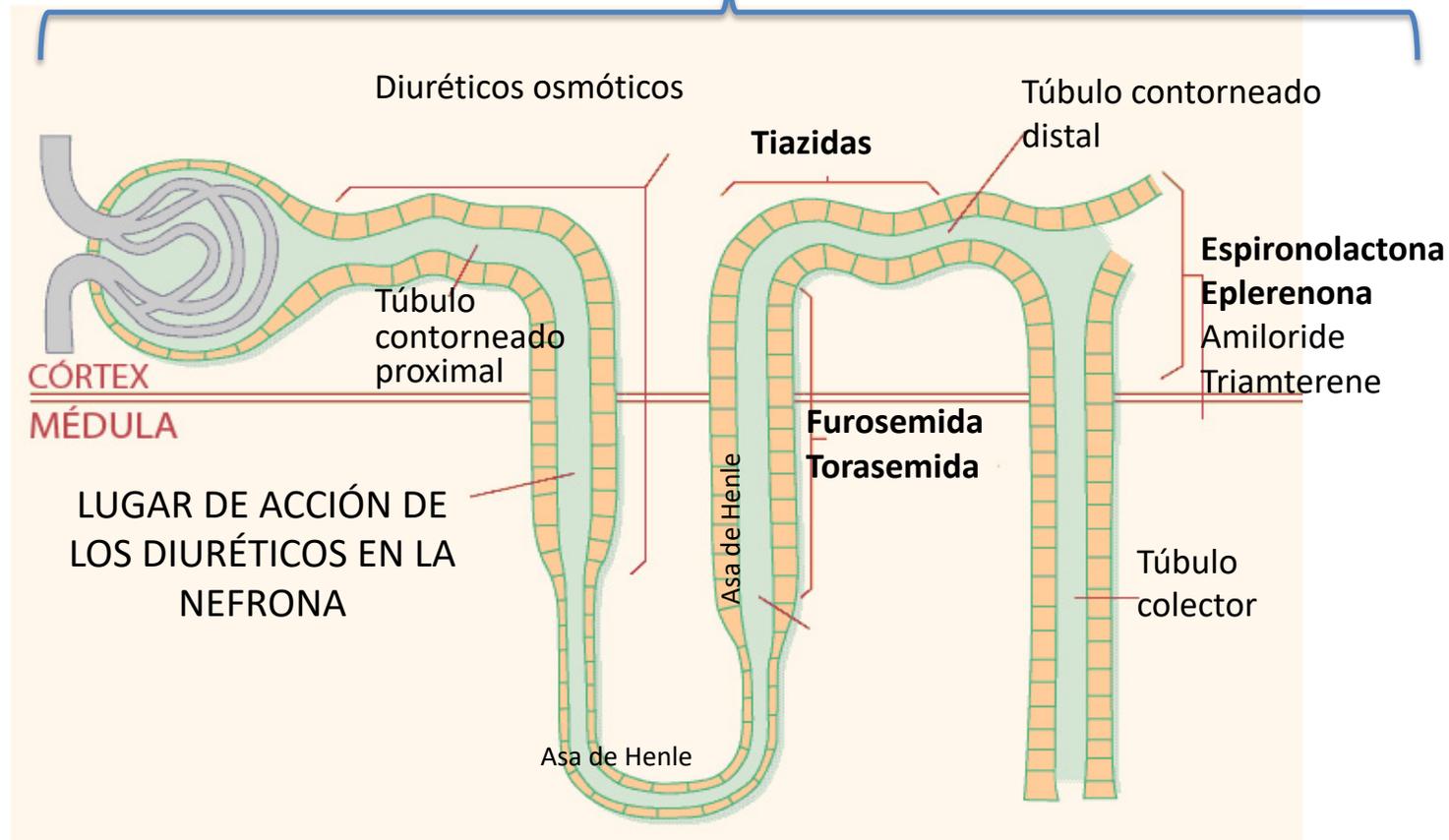
Osmóticos

Asa

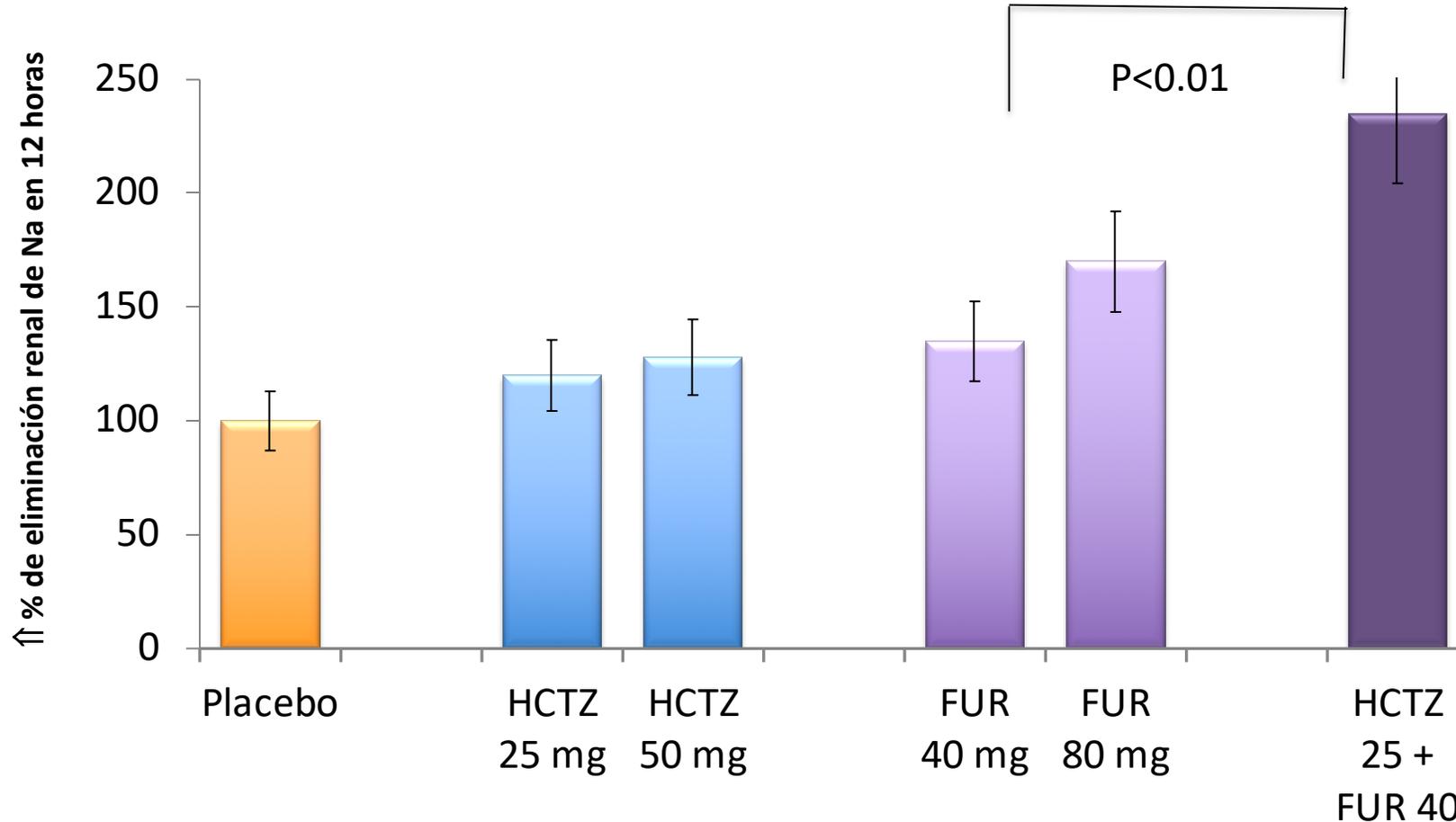
TZD

Distales

Nefrona bloqueada completamente



Incremento de natriuresis (%)/12 horas inducida por diuréticos (Ref: placebo, 100 %)



FUR: furosemina
HCTZ: hidroclorotiacida

Previsiones – ¡Doble inhibición de SGLT2 y SRAA!



Bloqueo de SRAA

Vasodilatación **eferente**

- Presión intraglomerular reducida
- Reducción de la albuminuria
- Nefroprotección demostrada en múltiples ensayos



Acciones:

Inhibición de SGLT2

Vasomodulación **aférente**

Implicaciones clínicas:

- Presión intraglomerular reducida
- Reducción de la albuminuria
- Nefroprotección sugerida



**Inhibición de SGLT2
y Bloqueo de SRAA**

Vasomodulación **aférente**
y Vasodilatación **eférente**

- Potencial para la normalización de la presión intraglomerular
- Reducción aditiva de la presión intraglomerular (?)
- Potencial para nefroprotección a largo plazo (?)

FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)



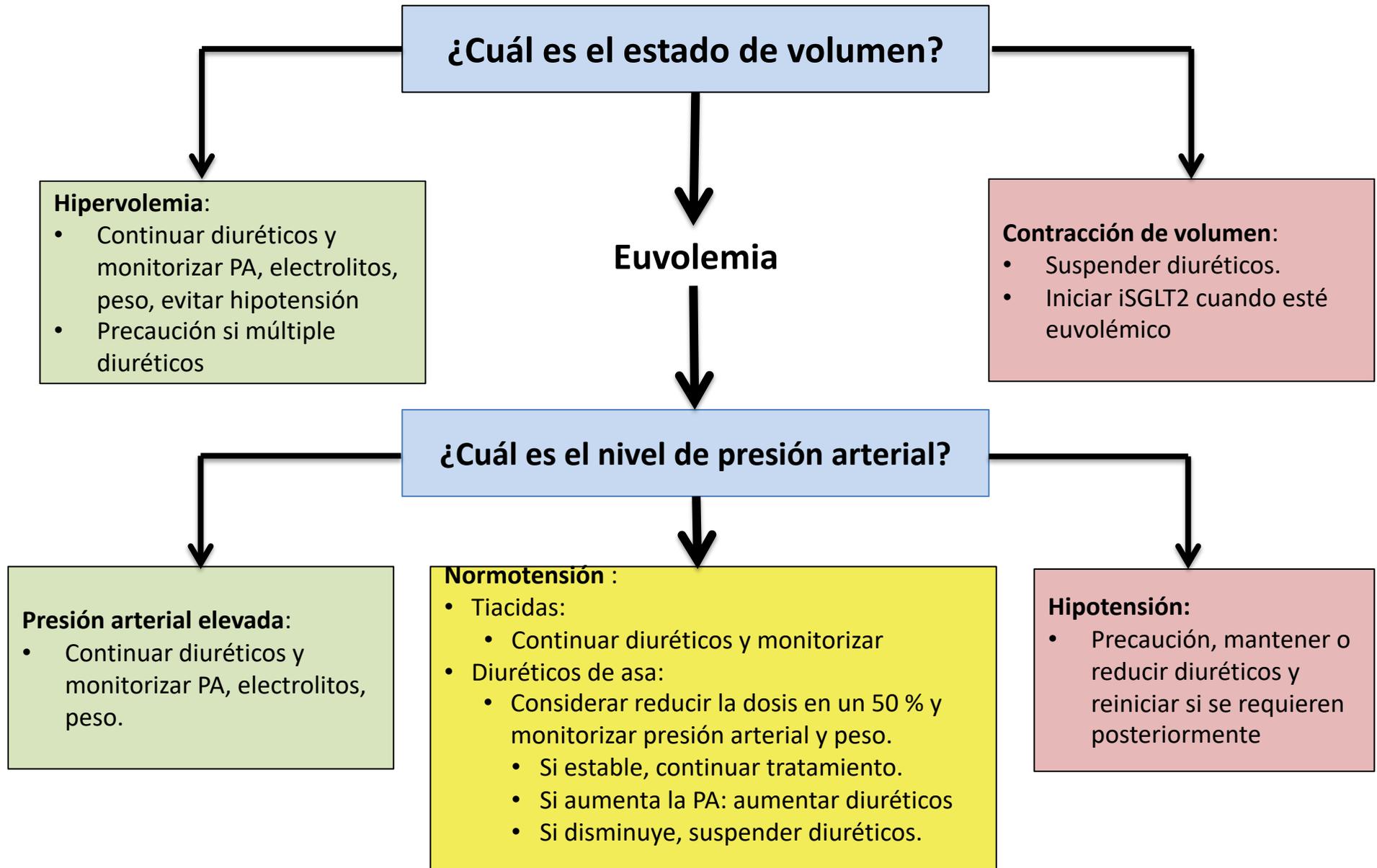
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

14 Junio 2016

- Antes de iniciar Canagliflozina o Dapagliflozina se deben considerar los factores predisponentes a presentar deterioro renal agudo (FRA) :
 - Depleción de volumen, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento con diuréticos, IECAS o ARA II, AINES.
- Estimar la función renal antes de los tratamientos con Dapagliflozina o Canagliflozina y monitorizar durante el seguimiento.
- Si se presenta FRA suspender el fármaco y tratar la causa.
 - 101 casos de FRA (73 Cana y 28 Dapa). Hospitalización en 96
 - Media de elevación de creatinina sérica: + 1.6 mg/dl.
 - Suspensión del fármaco en 78 casos con recuperación en 56 (reversibilidad en la mayoría de los casos)

Inhibición SGLT2 e hipotensión arterial-deterioro renal : precauciones¹⁻²

- Considerar el estatus volémico (hiper/normo/hipovolémico).
- Considerar la presión arterial (HTA, normo/HTA controlado/hipotenso) .
- Informar acerca de la posibilidad de descenso de PA de 3 mmHg (2-6 mmHg, síncope/hipotensión ortostática)
- Es posible que se requiera reducción del tratamiento antihipertensivo previo o incluso suspender fármacos. Realice el ajuste si precisa.
- Mayor precaución en ancianos o si toman diuréticos de asa a altas dosis o combinación de varios diuréticos
- Disminuir dosis de diuréticos o suspender si no son necesarios
- Aconsejar AMPA, especialmente si toman antiHTA
- Monitorizar la presión arterial más frecuente en las primeras semanas de tratamiento, especialmente en pacientes con HbA1c de inicio muy elevadas



Siguiente visita

- Tras el deterioro renal se suspendió empagliflozina y se realizaron cambios en el tratamiento:
 - Se suspendió transitoriamente ramipril, furosemida y bisoprolol hasta que se recuperó de la hipotensión.
 - Se reintrodujo de nuevo bisoprolol, ramipril sin HCTZ, y torasemida 5 mg.
 - Posteriormente el paciente presentaba PA de 140/87.
 - Se reintrodujo empagliflozina.



Tratamiento

- Combinación de Metformina/empagliflozina 1000/12,5 mg cada 12 h
- Ramipril 10 mg/día
- Bisoprolol 5 mg/día
- Torasemida 5 mg : 1 comp al día y ajuste según peso y clínica de insuficiencia cardíaca.
- Atorvastatina/ezetimiba 40/10 mg/día
- AAS 100: 1 c al día

Resultado final a los 12 meses

- El paciente había controlado muchos de sus factores de riesgo cardiovascular, además de un adecuado control de la DM.
 - PA:128/79 mmHg; Peso: 79 (- 7 kg), IMC 29,3 kg/m² ; Hb A1c: 6,8%
- Había logrado una reducción significativa en la albuminuria (>389 →79 mg/g) (→ enlentecimiento en la progresión renal).
- La función renal permaneció estable en 64 ml/min/1.73 m².
- No ha vuelto a presentar clínica ni ingresos de insuficiencia cardiaca.
- El riesgo cardiovascular y renal así como de insuficiencia cardiaca del paciente habían descendido significativamente.

CONCLUSIONES

- A pesar del control de la glucemia, HTA y bloqueo del SRAA la nefroprotección en la DM2 es incompleta y se necesitan mecanismos adicionales de nefroprotección.
- Los inhib-SGLT2 pueden proporcionar mecanismos nefroprotectores adicionales por su efecto sobre la hiperfiltración y albuminuria (en estudios post hoc), además de PA y peso.
- En determinadas circunstancias, que hay que reconocer, el inicio del tto con iSGLT2 puede asociarse a deterioro renal.
- El abordaje del paciente con DM 2 y prevención secundaria debe ser multifactorial, precoz e intensivo desde el principio para mejorar su pronóstico cardiovascular y renal.

Gracias



 @jlgorriz