

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE
LOS PACIENTES DBT CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
ESTADÍO 3b O MAYOR

Dra. Vanesa Pomeranz

Marzo de 2017

DBT se asocia a ERC

- Enfermedad renal asociada a DBT:
 - *Nefropatía DBT*
 - *Disfunción vesical por polineuropatía*
 - *ITU*
 - *Angiopatía macrovascular*
- ERC por otras causas pueden desarrollar DBT o ser DBT
- Drogas (esteroides, CIN) causan DBT

DIFÍCIL MANEJO DE LOS DBT CON ERC 3b o mayor (eGFR < 45 mL/min)

- En general se estudia el manejo de los DBT con proteinuria, y no según el GFR
- Pocos estudios bien diseñados
- La mayoría excluyen DBT con ERC
- Es por ello que se desarrollaron estas guías europeas de práctica clínica
 - http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Recommendation

Strength of recommendation	1	Strong
	2	Weak

Quality of evidence	A	High
	B	Moderate
	C	Low
	D	Very Low

***SELECCIÓN DE LA
MODALIDAD DE TRR***

¿Deben los pacientes DBT con estadio 5 iniciar HD o DP?

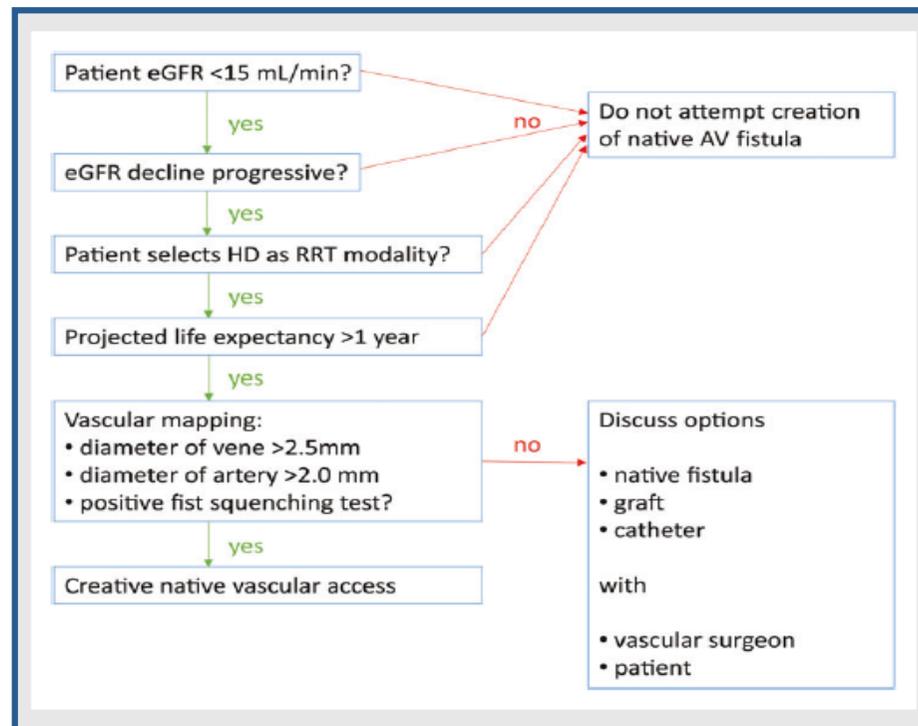
- Elegir según el status general del paciente, dado que no hay evidencia de superioridad de una modalidad sobre otra (1C)
- Informar al paciente sobre las distintas modalidades (1 A)
- Si hemodiálisis, se sugiere alto flujo si se puede (2C)
- La DBT no influencia la elección entre HD o HDF (2B)

¿Deben los pacientes DBT con estadio 5 iniciar antes, por ej de estar sintomáticos, la TRR?

- **Se debe iniciar diálisis con el mismo criterio en DBT y no DBT**
 - Estudio IDEAL: subgrupo DBT (34%) sin diferencia significativa en mortalidad
- Muy importante no confundir síntomas de DBT de larga data (por polineuropatía, gastroparesia) con uremia (ej, náuseas)
- Si el paciente va a iniciar HD, discutir con el paciente la creación del acceso vascular según:
 - Vel de deterioro de GFR
 - Probabilidad de funcionamiento del acceso
 - Expectativa de vida

¿Fístula, prótesis o catéter de inicio?

- Evitar catéteres tunelizados como primer acceso (1C): > **mortalidad e infecciones**
- Discutir con el paciente los beneficios y contras de cada uno
- Fístula nativa según:
 - Expectativa de vida
 - Calidad de vida
 - Doppler



¿Es beneficioso el trasplante?

- Informar al paciente las diferentes opciones de Tx, si el paciente es candidato (1D)
- Si DBT 1 y ERC estadio 5:
 - Tx renal de vivo (y PAK) o Tx renopancreático, para mejorar sobrevida (2C)
 - No trasplante de islotes (no aumenta sobrevida) (2C)
- Si DBT 2 y ERC estadio 5:
 - No Tx de páncreas o SPK (1D)
 - La DBT solamente no es criterio de exclusión para Tx renal (1C)

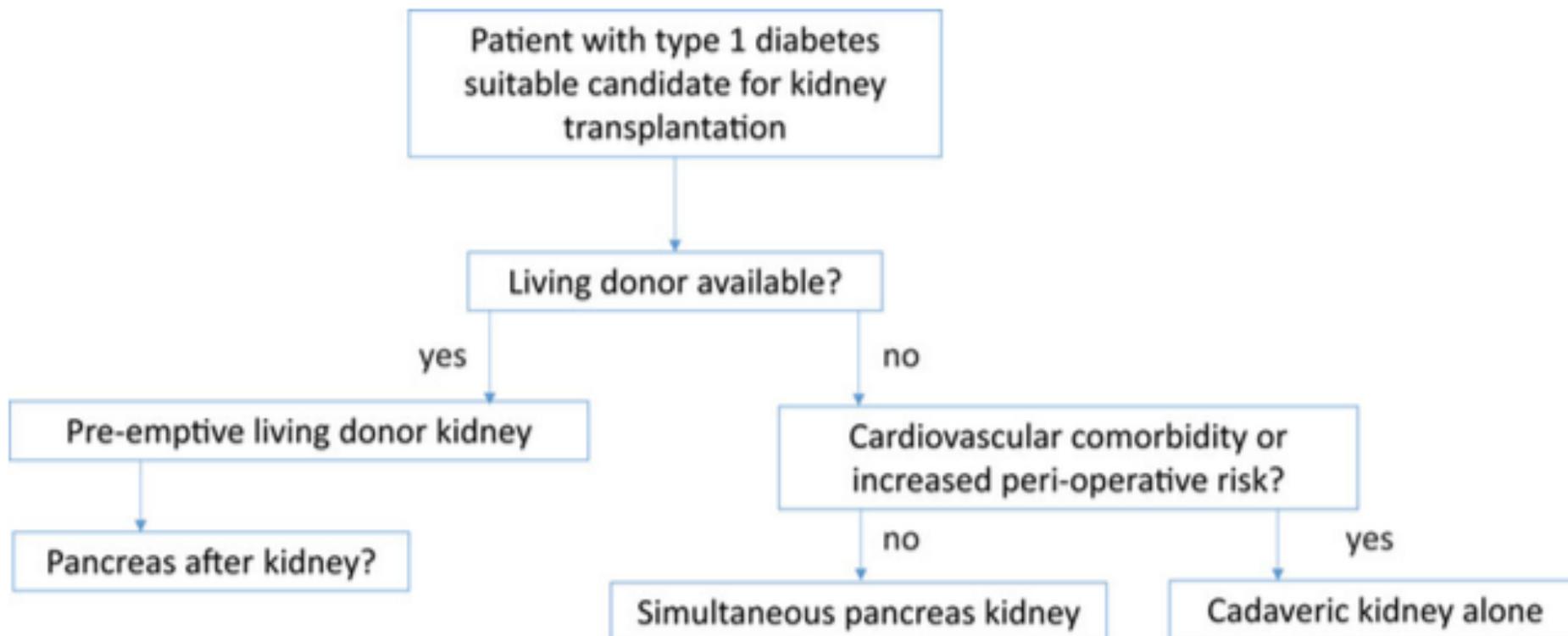
SPK mejora la calidad de vida, neuropatía, control glucémico y retinopatía en DBT tipo 1, pero tiene mucha comorbilidad peroperatoria

Table 5. Observational studies on outcome after different modalities of transplantation in patients with type 1 diabetes

	Time period	Mean age	Subjects	1-year patient survival	5-year patient survival	7-year patient survival	10-year patient survival	1-year kidney graft survival	5-year kidney graft survival	7-year kidney graft survival	10-year kidney graft survival
Rayhill <i>et al.</i> [66] 2000	1986–1996	39	805	99% haplo-identical LRDK, 96% SPK and 94% DKD	85% haplo-identical LRDK, 88% SPK and 72% DKD			94% haplo-identical LRD 87% SPK, 86% DKD	72% haplo-identical LRD 78% SPK 64% DKD		
Bunnapradist <i>et al.</i> [225] 2003	1994–1997	41	6016		87% SPK and 76% DKD				73% SPK and 64% DKD		
Lindahl <i>et al.</i> [68] 2013	1983–2010	47	630	94% for SPK versus 95% for LDK versus 89% for DKD	85% for SPK versus 79% for LDK versus 63% for DKD		67% for SPK versus 56% for LDK versus 36% for DKD	90% for SPK versus 92% for LDK versus 85% for DKD	75% for SPK versus 72% for LDK versus 60% for DKD		57% for SPK versus 45% for LDK versus 30% for DKD
Mohan <i>et al.</i> [69] 2003	1992–2002	47	101	96% for SPK versus 93% KTA	89% for SPK versus 57% KTA			93% for SPK versus 94% KTA	76% for SPK versus 58% KTA ^a		
La Rocca <i>et al.</i> [64] 2001	1984–1998	46	ESRD type 1 DM (n = 351)			77.4% SPK versus 56.0% KTA versus 39.6% WL				85.2% SPK versus 70.0% KTA.	
Young <i>et al.</i> [78] 2009	2000–2007	42	type 1 DM who received a kidney transplant (n = 11 362)		87% LDK and SPK versus 75% DDK				78% LDK versus 76% SPK versus 66% DDK		
Waki <i>et al.</i> [90] 2012	1995–2002	44	type 1 DM who received a kidney transplant (n = 1088)	96.4% SPK versus 95.2% KTA	89.6% SPK versus 78.2% KTA				78.2% SPK versus 65.5% KTA		
Weiss <i>et al.</i> [81] 2009	1997–2005	40	type 1 DM on SPK waiting list (n = 9630)	95.9% SPK versus 97.2% LDK versus 95.6% DDK		88.6% SPK versus 80.0% LDK versus 73.9% SPK with pancreas loss y1 versus 64.8% DDK		92.0% SPK versus 94.8% LDK versus 90.3% DDK		72% SPK (functioning pancreas y1) versus 63.6% LDK versus 59.8% SPK with pancreas loss y1 versus 49.7% DDK	
Ojo <i>et al.</i> [79] 2001	1988–1998	34	ESRD type 1 DM on SPK waiting list (n = 13467)				67% SPK versus 65% LDK versus 46% DKD				
Poommipanit <i>et al.</i> [75] 2010	2000–2007	28	type 1 DM on SPK waiting list (n = 11966)	99.2% PALK versus 95.6% SPK	91% PALK versus 87% SPK				86% PALK versus 77% SPK		
Kleinclauss <i>et al.</i> [63] 2009	1995–2003	45	diabetes (type 1 or 2) LDK recipients (n = 250)	98% PAK versus 100% KTA-eligible PAK	89% PAK versus 88% KTA-eligible PAK		71% PAK versus 76% KTA-eligible PAK		82% PAK versus 84% KTA-eligible PAK		67% PAK versus 62% KTA-eligible PAK

DKD, deceased kidney donor, KTA, kidney transplant alone; L(R)DK, living (related) kidney donor; SPK, simultaneous kidney pancreas transplant; WL, waitlisted patients; PA(L)K, pancreas after kidney (from living donor).

^aIt is unclear whether this is perhaps a mistake in the original data, as 5-year graft KTA was reported to be 58%, whereas 5-year patient survival was reported to be 57%.



***ESTRATEGIAS DE CONTROL
GLUCÉMICO***

¿Control más estricto de HbA1c?

¿Tratamiento más agresivo de la DBT?

- No se recomienda un control más estricto (HbA1c <7 o 7,5%) de la glucemia si ello resultare en episodios de severa hipoglucemia (1B)
 - Se considera severa cuando requiere asistencia para su manejo
 - Esto difiere con las KDOQI: HbA1c de 7% para evitar complicaciones microvasculares
- Se debe intentar mejor control glucémico cuando HbA1c > 8,5% (1C)
- Automonitoreo intenso sólo para evitar hipoglucemia si hay riesgo (2D)

Lo más importante es evitar la hipoglucemia

- Metformin
- Alpha glucosidase inhibitor
- DPP-IV inhibitors
- Incretin mimetics
- TZD's
- SGLT-2 inhibitors

- Short-acting SU derivatives or SU derivatives with inactive metabolites
- Meglitinides

- Drug-drug interactions
- Hepatic failure
- CKD stage 5
- Gastroparesis
- Insulin
- Long-acting SU derivatives with active metabolites

Hypoglycaemia risk

¿Hay alternativas a la HbA1c?

- Se recomienda el uso rutinario de HbA1c para el control glucémico de los pacientes con ERC estadio 3b o mayor (1C)
- En pacientes de alto riesgo se puede realizar monitoreo continuo
- La HbA1c puede ser diferente en ERC:
 - Menor valor al esperado: ↓ de la vida $\frac{1}{2}$ del GbR, ↑ formación de GbR (uso de Fe, epo)
 - Mayor valor al esperado: toxinas urémicas

Table 6. Comparison of the different glycaemic markers in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher

Marker	Advantages	Disadvantages
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Marker of longer-term glycaemic concentrations • Excellent standardization of HbA1c assays • Universally available primary reference measurement system • Scientific evidence on association with outcomes from several trials • In comparison with blood glucose, less sensitivity to preanalytical variables, lower within subject biological variability, little/no diurnal variations, little/no influence from acute stress and little/no influence from common drugs which are known to influence glucose metabolism • Excellent separation of the HbA1c fraction from other haemoglobin adducts and with no interference from carbamylated haemoglobin due to technological advances in HbA1c measurement 	<ul style="list-style-type: none"> • Falsely increased values with iron deficiency, vitamin B12 deficiency, decreased erythropoiesis, alcoholism, chronic renal failure, decreased erythrocyte pH, increased erythrocyte lifespan, splenectomy, hyperbilirubinaemia, carbamylated haemoglobin, alcoholism, intake of large doses of aspirin, chronic opiate use • Falsely decreased values have been reported after administration of erythropoietin, iron or vitamin B12; with reticulocytosis, chronic liver disease, ingestion of aspirin, vitamin C, vitamin E, certain haemoglobinopathies, increased erythrocyte pH, a decreased erythrocyte lifespan, haemoglobinopathies, splenomegaly, rheumatoid arthritis, drugs such as antiretrovirals, ribavirin and dapsone, hypertriglyceridaemia • Variable changes have been seen in patients with HbF, haemoglobinopathies, methaemoglobin, genetic determinants
Glycated albumin	<ul style="list-style-type: none"> • Measure of shorter-term glycaemic control (2–3 weeks) • Not influenced by gender, erythrocyte lifespan, erythropoietin therapy or serum albumin concentration • Significant association with markers of vascular injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Values can be influenced by lipaemia, hyperbilirubinaemia, haemolysis, increased uric acid, uraemia, intake of high doses of aspirin, low serum protein concentrations/nutritional status, age, albuminuria, cirrhosis, thyroid dysfunction and smoking • Concentration is inversely influenced by body mass index, body fat mass and visceral adipose tissue • Different reference ranges depending on the applied method • Limited data, especially on the impact of using it as a target
Fructosamine	<ul style="list-style-type: none"> • Correlates with average glucose levels in the previous 10–14 days • Simple, automated analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Expensive, time consuming, not widely available • Contradictory results concerning the correlation between fructosamine and mean glucose concentrations in patients with CKD stage 3b or higher • Values can be influenced by nephrotic syndrome, thyroid dysfunction, glucocorticoid administration, liver cirrhosis, icterus • Concentration in uraemic patients may be influenced by a number of variables other than glycaemia, including hypoalbuminaemia, hyperuricaemia
1,5-anhydroglucitol	<ul style="list-style-type: none"> • Reflects day-to-day changes in glucose levels. • Retained metabolic inertness, steady-state levels in all tissues and negligible influence of sampling conditions such as collection time, body weight, age, sex and food intake of the subjects 	<ul style="list-style-type: none"> • Within-subject variation is higher than that for HbA1c • Poorer performance in identifying cases of undiagnosed diabetes in comparison with other glycaemic markers • Influenced by traditional Chinese herbal drugs • Limitations for use in subjects with renal tubular acidosis, or advanced renal disease
Continuous glucose measurement	<ul style="list-style-type: none"> • Theoretically the most ideal marker for glycaemic control • Allows examination of short-term glycaemic changes around the time of dialysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Not widely available, limited data on its clinical everyday value • Exhaustion of the sensor, limited data

Antidiabéticos orales

- Se recomienda el uso de **metformina** (ajustada a función renal) como primera línea de tratamiento farmacológico (1B)
 - **Única droga con beneficio comprobado en mortalidad CV y por todas las causas, con bajo riesgo de hipoglucemia**
 - **Podría incluso usarse con GFR < 30 mL/min por bajo riesgo de acidosis láctica**
- Agregar otra droga (si bajo riesgo de hipoglucemia) para mejorar control glucémico (1B)
 - Tener cuidado con las combinaciones en un mismo comprimido (puede haber sobredosis si no se respeta el ajuste renal)
- Suspender metformina momentáneamente si:
 - Deshidratación
 - Contraste yodado
 - Aumento de riesgo de AKI (1C)

		CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D	
Sulfonylureas	Metformin	No adjustments		1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data		
	Chlorpropamide	No adjustments		100-125 mg/day	To be avoided			
	Acetohexamide	To be avoided						
	Tolazamide	To be avoided						
	Tolbutamide	250mg, 1-3 times/day				To be avoided		
	Glipizide	No adjustments						
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks						
	Glyburide	To be avoided						
	Glimpiride	Reduce dosage to 1 mg/day				To be avoided		
	Gliquidone	No adjustments						
α-gluc inhibitors	Repaglinide	No adjustments				Limited experience available		
	Nateglinide	No adjustments				Start at 60 mg/day	To be avoided	
	Acarbose	No adjustments			use lowest dose and <50mg			
	Miglitol	Limited experience available						
	Pioglitazone	No adjustments						
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day			
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily				
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2,5 mg/once daily				
	Linagliptin	No adjustments						
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily				
Incretin Mimetics	Exenatide	No adjustments	Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided			
	Liraglutide	Limited experience available						
	Lixisenatide	No adjustments	Careful use if GFR 80-50 mL/min				No experience available	
SGLT-2 inhibitors	Pramlintide	Limited experience available						
	Dapagliflozin	Limited experience available						
	Canagliflozin	Reduced efficacy		Careful monitoring		To be avoided		
	Empagliflozin	Limited experience available						

Impacto de los antidiabéticos orales

		All-cause mortality	Cardiovascular events	Risk of hypoglycaemia	Weight gain	HbA1C change	dose adaptation in advanced CKD
Biguanides	Metformin	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	Yes
	Ckooorpropamide	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
	Acetohexamide	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
	Tolazamide	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
	Tolbutamide	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
Sulfonilureas	Glipizide	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Amarillo	Verde oscuro	no
	Glicazide	Azul oscuro	Azul oscuro	Salmón	Salmón	Verde oscuro	Yes
	Glyburide	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
	Glimepiride	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	Avoid
	Gliquidone	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo	Verde oscuro	no
Meglitinides	Repaglinide	Amarillo	Amarillo	Salmón	Salmón	Verde oscuro	Yes
	Nateglinide	Amarillo	Amarillo	Salmón	Salmón	Verde oscuro	Yes
a-glucosidase inhibitors	Acarbose	Aquamarino	Aquamarino	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	No
	Miglitol	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	no data
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Salmón	Verde oscuro	Yes
	Vildagliptin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Salmón	Verde oscuro	Yes
	Saxagliptin	Azul oscuro	Azul oscuro	Verde oscuro	Salmón	Verde oscuro	Yes
	Linagliptin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Salmón	Verde oscuro	No
	Alogliptin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Salmón	Verde oscuro	Yes
Incretin mimetics	Exenatide	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	Avoid
	Liraglutide	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	most likely not
	Lixisenatide	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	Yes
	Pramlintide	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Verde oscuro	no data
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Rojo	avoid;not effective
	Canagliflozin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Rojo	avoid;not effective
	Empagliflozin	Amarillo	Amarillo	Verde oscuro	Verde oscuro	Rojo	avoid;not effective

Verde oscuro: efecto beneficioso, Rojo: efecto negativo, Amarillo: no investigado o sin datos suficientes, salmón: evidencia de leve efecto negativo, aquamarino: efecto neutral o leve positivo, azul oscuro: falta de efecto

***MANEJO DE FACTORES DE
RIESGO CV***

¿Manejo percutáneo, bypass coronario o tratamiento conservador?

- No omitir CCG si estuviera indicada sólo para preservar función renal (1D)
- Tratamiento médico óptimo de elección en estos pacientes, si enfermedad coronaria estable (salvo grandes áreas de isquemia) (1C)
- Si estuviera indicada la revascularización, en pacientes con enfermedad de múltiples vasos o muy compleja (SINTAX score > 22) es de preferencia el bypass coronario (1D)
- Los eventos coronarios agudos deben tratarse igual que los pacientes no DBT y/o no ERC (1D)

Entonces...

- **Enfermedad coronaria estable:**
 - Tratamiento médico de elección
 - Revascularización con bypass electivo si grandes áreas de isquemia, enfermedad de tronco, o lesiones proximales de descendente anterior
- **Infarto con supraST:**
 - Revascularización percutánea (se prefiere por sobre fibrinolíticos)
- **Infarto sin supraST:**
 - El bypass coronario mejora el pronóstico comparado con la revascularización percutánea en lesiones de tronco o de múltiples vasos
 - Ajustar dosis de fármacos a función renal (incluyendo fibrinolíticos)

¿Se deben indicar inhibidores del RAS en pacientes DBT con ERC e3b o mayor o en diálisis y con indicación cardiológica (IC, HTA, isquemia)?

- Se recomienda a favor del uso de **IECA** en las máximas dosis toleradas (1B)
- No hay suficiente evidencia para cambiar a un bloqueante de ARA-2 si intolerancia a IECA en estos pacientes (2B)
 - Estudio TRANSCEND: switch a telmisartán sin beneficios
- No combinar estos agentes (IECA, ARA-2 o inhibidor directo de renina) (1 A)
- No hay evidencia suficiente para suspender el bloqueo del RAS en pacientes con ERC que progresan al estadio 5

¿Se deben iniciar b-bloqueantes para prevenir muerte súbita?

- **SI.** Deben ser cardioselectivos (2C) y lipofílicos (2C)

¿Valores target de TA menores que en población general?

- **NO.** (2C)
 - KDIGO: < 130/80 si microalbuminuria > 30 mg/24hs (apunta a GFR > 45 mL/min)
 - Si el paciente no tiene proteinuria, se puede utilizar cualquier droga para bajar la TA (2C)
 - La **disautonomía** puede complicar la reducción de la TA (episodios de hipotensión)
 - TAD muy baja puede comprometer el flujo coronario

Lípidos y prevención primaria

- Iniciar **estatinas** en estadíos 3b y 4 (1B)
- **En estadio 5D se desaconseja el inicio de estatinas (1 A)**
 - **Estudio 4D: sin beneficio en DBT y diálisis ***
- No hay consenso sobre discontinuar las estatinas en los pacientes en estadio 5D
- En los pacientes en estadio 3b que no toleren estatinas se puede dar un fibrato (2B)

Statin	Maximum dose when eGFR <45 mL/min
Lovastatin	No data
Fluvostatin	80 mg
Atorvastatin	20 mg
Rosuvastatin	10 mg
Simvastatin/ezetimibe	20/10 mg
Pravastatin	40 mg
Simvastatin	40 mg
Pitavastatin	2 mg

*Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238–248

¿Dieta para bajar de peso? ¿Ejercicio?

- **Ejercicio físico** al menos 3 veces por semana ½ hora, o 1 hora/semana para disminuir la masa grasa y mejorar calidad de vida (2D)
- Si hay sobrepeso, debe indicarse dieta para reducir el mismo, siempre con supervisión por **nutricionista** para evitar la malnutrición

¿Antiplaquetarios a todos?

- Dar **aas** como prevención secundaria, a menos que haya contraindicación o intolerancia (1C)
 - Clopidogrel para casos de intolerancia o CI de aas