

Pruebas complementarias en diabetes mellitus

Diego Murillo García

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Alconchel, Badajoz

Guadalupe Rodríguez Parejo

Residente de Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Don Benito Oeste, Badajoz

Manuel Carmona González

Residente de Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Don Benito Oeste, Badajoz

Cristian Montero Peña

Residente de Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Don Benito Oeste, Badajoz

RESUMEN

Históricamente, para realizar un diagnóstico de diabetes mellitus, nos hemos basado en pruebas complementarias como la glucemia capilar y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c), sin embargo, y fruto de la investigación y perfeccionamiento del diagnóstico y seguimiento de este complejo de enfermedades, a lo largo de los años, han ido apareciendo pruebas complementarias nuevas y necesarias, no solo para distinguir el tipo de diabetes que padece nuestro paciente, sino para afinar en las complicaciones o riesgo de las mismas, así como para monitorizar otras comorbilidades asociadas.

Con el presente artículo, se pretende profundizar y dar luz en estas pruebas complementarias tan útiles para nuestra práctica clínica diaria.

Palabras clave: herramientas diagnósticas.

Keywords: diagnostic tools.

DIAGNÓSTICO

Para realizar un diagnóstico de diabetes mellitus, tradicionalmente hemos dependido de pruebas complementarias como la glucemia capilar y la hemoglobina glicosilada. A continuación, exploraremos en detalle en qué consisten estas pruebas, cómo se realizan y su importancia en el diagnóstico y seguimiento de la diabetes:

Glucemia capilar

Descripción de la prueba

La glucemia capilar, también conocida como autocontrol glucémico o medición de glucosa en sangre, es una prueba que permite medir los niveles de glucosa en la sangre de una persona. Se realiza utilizando un glucómetro que mide la cantidad de glucosa en una muestra de sangre obtenida generalmente de la punta de un dedo, pudiéndose hacer en cualquier lugar donde el paciente se encuentre. La glucemia capilar medida es en

sangre total, y esta suele ser alrededor del 10-15% menor que la plasmática, que es la que se mide en el laboratorio clínico¹.

Indicaciones

La medición regular de la glucemia capilar es fundamental para las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), especialmente aquellas que requieren insulina. Ayuda a ajustar las dosis de insulina y otros medicamentos, planificar las comidas y el ejercicio, o detectar y tratar rápidamente los episodios tanto de hipoglucemia como hiperglucemia.

Contraindicaciones

Aunque la prueba es segura y relativamente sin riesgos, hay algunas circunstancias en las que puede ser menos precisa o incluso potencialmente peligrosa. Por ejemplo, las personas con enfermedades de la piel en las manos o en la zona de donde se extrae

la sangre, pueden encontrar dificultades para realizar la prueba correctamente. Además, las personas que padecen de anemia o que están recibiendo transfusiones de sangre recientemente pueden obtener resultados poco fiables debido a las alteraciones en la concentración de glucosa.

Interpretación

Los niveles normales de glucemia capilar en ayunas suelen estar entre 70 y 110 mg/dL (3,9 y 6,1 mmol/L). Después de comer, los niveles pueden subir hasta 140 mg/dL (7,8 mmol/L) en una persona sin diabetes. Para las personas con diabetes, los objetivos de glucemia pueden variar dependiendo de varios factores, incluyendo la edad, la duración de la diabetes, la presencia de complicaciones y otros factores de salud¹.

Frecuencia

La frecuencia con la que una persona con diabetes debe medir su glucemia capilar puede variar ampliamente. Para las personas con DM1 o las personas con DM2 que se administran insulina, puede ser necesario medir la glucemia varias veces al día, generalmente antes de cada comida y a la hora de acostarse. Las personas que no requieren insulina pueden necesitar medirla con menos frecuencia, tal vez solo una o dos veces al día o incluso menos si sus niveles de glucosa son consistentemente buenos¹.

La glucemia capilar es una herramienta vital para las personas con diabetes. Sin embargo, la interpretación de los resultados y la frecuencia de la prueba debe ser individualizada y adaptada a las necesidades específicas de cada paciente.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Descripción de la prueba

La HbA1c es un tipo de hemoglobina que se forma cuando la glucosa en sangre se une de manera no enzimática a la hemoglobina de los glóbulos rojos. Este proceso de glicosilación es proporcional a la concentración de glucosa en sangre durante la vida media de los eritrocitos, que es de aproximadamente 120 días, reflejando el control glucémico promedio de los últimos 2 a 3 meses². La prueba de HbA1c se realiza mediante una muestra de sangre venosa, que se analiza en el laboratorio utilizando métodos como la cromatografía líquida de alta resolución, la electroforesis capilar o el inmunoensayo, cuyos resultados se expresan como un porcentaje de la hemoglobina total.²

Desde su recomendación del Comité Internacional de Expertos (IEC) en 2009 y respaldada por la American Diabetes Association

(ADA), la medición de HbA1c para diagnosticar la diabetes marcó un cambio significativo en las prácticas de diagnóstico, cuya estandarización mundial de su medida han fortalecido su uso. Tal es así que el control estricto de la glucemia parece proporcionar un mayor beneficio si se implementa en las primeras etapas del proceso de la enfermedad en comparación con la implementación en una etapa más avanzada de la enfermedad².

Indicaciones

La prueba de HbA1c está indicada para el diagnóstico de diabetes cuando su valor es $\geq 6,5\%$ según criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA)² y la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸, para evaluar el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes y determinar la efectividad del tratamiento, predecir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a niveles elevados, y para el cribado de prediabetes en personas con valores entre $5,7\%$ y $6,4\%$ que tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro².

Contraindicaciones

Condiciones que afectan la vida media de los glóbulos rojos, como la anemia hemolítica o las transfusiones sanguíneas recientes, pueden alterar los resultados de la HbA1c, al igual que variantes de la hemoglobina, como la hemoglobina S (anemia de células falciformes) o la hemoglobina C, pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o durante el embarazo. Es por ello que en estos casos se recomienda utilizar otros métodos para evaluar el control glucémico.

Junto a este hecho presenta también algunas limitaciones, ya que los niveles de HbA1c tienden a aumentar con la edad, independientemente de la tolerancia a la glucosa, lo que puede complicar la interpretación de los resultados en poblaciones de edad avanzada, así como las diferencias en los niveles de HbA1c entre distintos grupos étnicos, particularmente observadas entre afroamericanos y caucásicos, lo que sugiere que la clasificación de la diabetes basada exclusivamente en la HbA1c podría no ser uniformemente aplicable a todas las poblaciones².

Interpretación

Tal y como la ADA establece, se considera rango normal cuando la HbA1c $< 5,7\%$, entre $5,7-6,4\%$ es considerado como prediabetes y $\geq 6,5\%$ es diabetes establecida, incluida en los criterios diagnósticos de las guías actuales².

En pacientes con diabetes, el objetivo terapéutico general es mantener la HbA1c por debajo del 7% , lo que se asocia con un

menor riesgo de complicaciones. Sin embargo, los objetivos individuales pueden variar según la edad, la duración de la diabetes, la presencia de comorbilidades y el riesgo de hipoglucemia.

Frecuencia

La frecuencia de realización de la prueba de HbA1c depende del tipo de diabetes y del control glucémico del paciente. En el caso de pacientes con DM1 o DM2 se recomienda realizar la HbA1c al menos dos veces al año en aquellos con buen control glucémico y más frecuente (cuatro veces al año) en pacientes con control subóptimo o cambios en el tratamiento². En personas con prediabetes, se recomienda realizar la HbA1c anualmente para monitorizar la progresión a diabetes.

Test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG)

El test de sobrecarga oral de glucosa es una prueba que se utiliza tanto en la práctica clínica como en la investigación para evaluar la tolerancia a la glucosa y la función de las células β del páncreas, responsables de producir la insulina³. De esta forma, permite proporcionar información sobre la respuesta del cuerpo frente a la glucosa, ya que el aumento significativo de glucosa durante la prueba puede indicar problemas con su tolerancia, siendo un precursor de la DM2. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, como la variabilidad en los resultados y la influencia de factores como la tasa de absorción de glucosa en la respuesta medida.

Descripción de la prueba

Consiste en administrar una dosis de glucosa según el peso del paciente (dosis de 1,75 gramos por kilogramo de peso, máximo 75 g) tras un ayuno de 10-12 horas. Se toman muestras de sangre basales para medir la glucosa plasmática e insulina/péptido C a los -15 y 0 minutos antes de la ingesta de glucosa. Durante la prueba, se pueden tomar varias muestras a intervalos de hasta 2 horas para observar la evolución de los niveles de glucosa e insulina³.

Esta prueba ha evolucionado en aspectos como la concentración de la solución de glucosa, el uso de glucosa plasmática, los tiempos de recogida de muestras y los criterios diagnósticos (Figura 1). Actualmente, se tiende a reducir la duración de la prueba a 1 hora, ya que la concentración de glucosa plasmática a la hora se asocia más fuertemente con la incidencia de DM2, enfermedades cardiovasculares y mortalidad³. Además, niveles elevados de glucosa a los 30 minutos se relacionan con mayor riesgo de diabetes futura y mortalidad, independientemente

de los niveles en ayunas y a las 2 horas poscarga³. Incluso ha surgido como un marcador útil para predecir disfunción metabólica, con valores elevados asociados con resultados adversos maternos y neonatales, así como con un mayor riesgo de DM2 posterior al embarazo³.

Indicaciones

La prueba de TSOG es una herramienta utilizada para evaluar la función metabólica y el riesgo de DM2, formando parte de los criterios diagnósticos y existiendo pautas clínicas específicas para su uso en jóvenes en ciertos casos (Tabla 1). Se ha demostrado que la TSOG sirve como predictor de prediabetes en pacientes con sobrepeso y obesidad entre los 8 y los 18 años⁴. De igual forma, en pacientes con fibrosis quística se recomienda realizar un TSOG anualmente a partir de los 10 años de edad³.

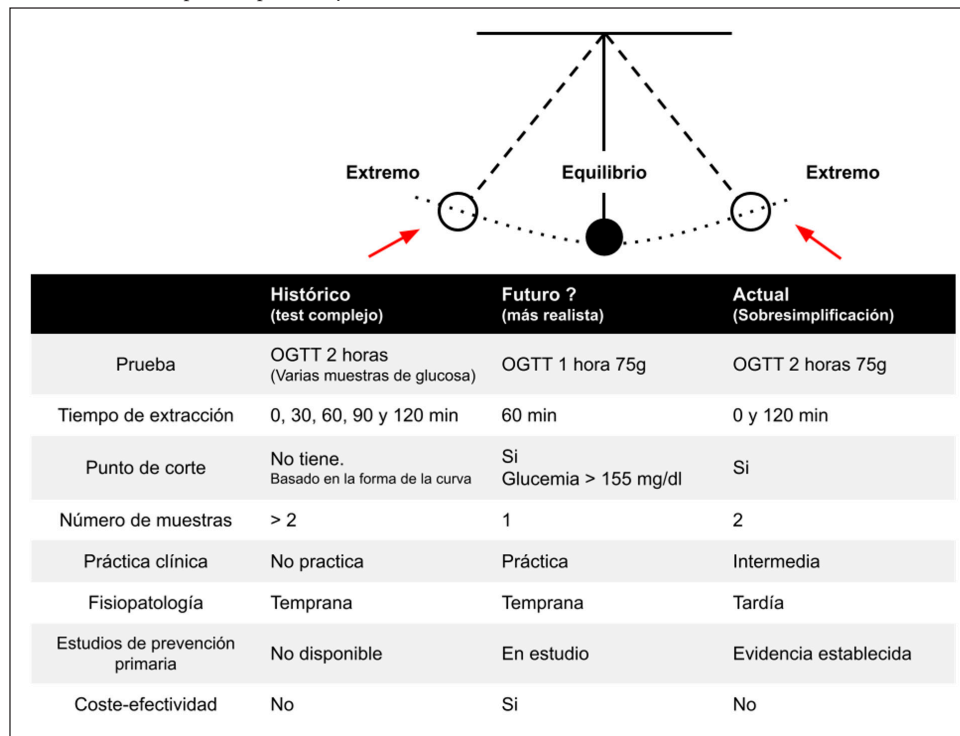
Tabla 1. Indicaciones y factores que afectan en la interpretación de la TSOG.

Indicaciones
HbA1c inexacta o poco fiable (es decir, enfermedad por Hb S, anemia por deficiencia de Fe, etc.)
Valor limítrofe de glucosa durante el cribado o sin ayuno
Glucosuria renal
Cribado de personas de alto riesgo: hipertrigliceridemia, DMG, SOP, obesidad, síndrome metabólico, neuropatía inexplicable, retinopatía, EPV y EAC.
Factores que afectan a la interpretación del TSOG
Edad
Inactividad física
Obesidad
Endocrino: hipertiroidismo, acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing
Fármacos: tiazidas, glucocorticoides, difenilhidantoína, anticonceptivos orales, salicilatos, ácido nicotínico
Cirugía (gastrointestinal)
ECV: síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular
Infección

Hb S: variante de la hemoglobina resultado de una alteración de la estructura de la globina beta, dando lugar a células falciformes; EAC: enfermedad de las arterias coronarias; DMG: diabetes mellitus gestacional; IM: infarto de miocardio; SOP: síndrome de ovario poliquístico; EPV: enfermedad periférica vascular; ECV: evento cardiovascular..

Fuente: basado en Jagannathan *et al.*⁵

Figura 1. Criterios diagnósticos basados en la prueba de sobrecarga oral de glucosa (TSOG) para el diagnóstico de la diabetes en el pasado, presente y futuro.



Fuente: adaptado de Jagannathan *et al.*⁵

El TSOG permite evaluar la sensibilidad a la insulina en ayunas y estimulada por glucosa, aunque no proporciona medidas directas⁴.

Contraindicaciones

No se han descrito contraindicaciones absolutas para la realización de esta prueba, salvo diversos factores que pueden influir durante su realización (Tabla 1) y algunos inconvenientes tales como el tiempo de espera, los vómitos frecuentes que comprometen la técnica y la glucolisis preanalítica en las muestras de glucosa plasmática que pueden subestimar el diagnóstico de DMG⁴.

Interpretación

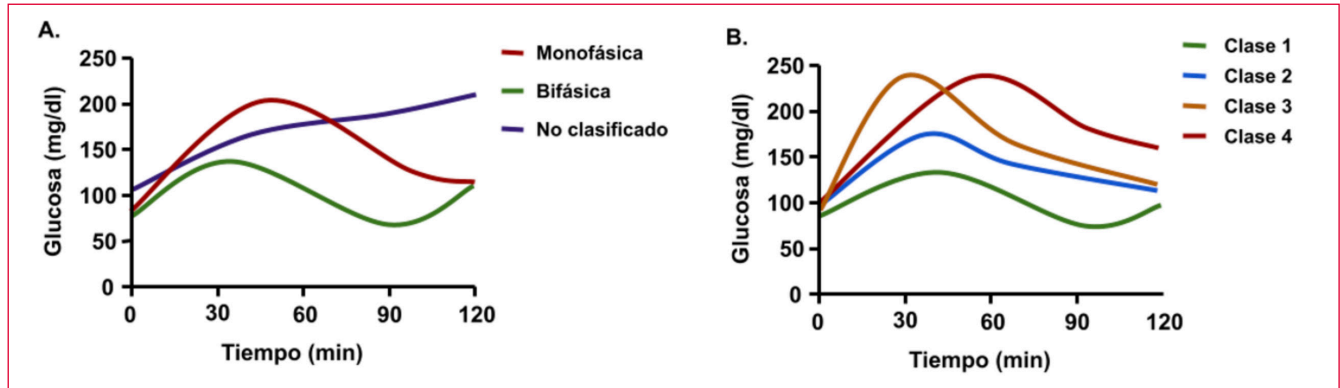
Los criterios del TSOG para diagnosticar DM2, glucosa en ayunas alterada y tolerancia a la glucosa alterada son los mismos para adultos y jóvenes. Durante un TSOG, una glucosa plasmática a las 2 horas < 140 mg/dL se considera normal, entre 140-200 mg/dL indica tolerancia a la glucosa alterada, y ≥ 200 mg/dL se clasifica como diabetes³. No obstante, aunque el diagnóstico de prediabetes es útil para prever un mayor riesgo de DM2, existen diferencias fisiopatológicas entre la

glucosa en ayunas alterada y la tolerancia a la glucosa alterada, observándose que los jóvenes con ambas condiciones tienen reducciones más significativas en las respuestas de insulina y una función de células β más deteriorada, similar a la de los jóvenes con DM2⁴.

La forma de la curva de glucosa estándar de 2 horas con 75 g de glucosa puede reflejar la información metabólica del individuo y ser un predictor para la detección de alteraciones de glucemia, resistencia anormal a la insulina y del estado secretor. Se sugiere realizar una evaluación detallada de la sensibilidad y secreción de insulina mediante mediciones a los 0, 30 y 120 minutos durante en individuos con intolerancia a glucosa⁴. Aunque el enfoque más común para clasificar las curvas de glucosa es monofásico, bifásico o sin clasificar, estudios recientes han encontrado varios patrones de curvas en función de la respuesta de insulina y otros parámetros inflamatorios, permitiendo una mejor caracterización de la prueba y del paciente⁴ (Figura 2).

También se ha comprobado que su uso a la hora parece ser una mejor alternativa para identificar a los individuos de alto riesgo en una etapa en la que la función de las células β pancreáticas está sustancialmente más intacta, proponiéndose una glucosa plasmática >8,6 mmol/L a la hora como criterio diagnóstico⁶.

Figura 2. Clasificación de la forma de la curva de glucosa.



A. Análisis simple de la forma de la curva: monofásica (roja), bifásica (verde) y no clasificada (púrpura).

B. Patrones de respuesta a la glucosa con respecto a la sensibilidad a la insulina, respuesta de la insulina, obesidad, niveles de lípidos y marcadores inflamatorios: Clase 1 (verde, perfil de riesgo más favorable, con sensibilidad y secreción de insulina normal), Clase 2 (azul, menor sensibilidad a la insulina pero secreción de insulina normal), Clase 3 (naranja, menor secreción de insulina en la primera fase así como con la sensibilidad a la insulina), Clase 4 (rojo, menor grado de sensibilidad a la insulina).

Fuente: adaptado de Hulman *et al.*⁷

Test de O’Sullivan

Descripción de la prueba

El Test de O’Sullivan, también conocido como prueba de tolerancia a la glucosa de una hora o prueba de cribado de glucosa, es una prueba diagnóstica utilizada principalmente para detectar la DMG.

El procedimiento consiste en la administración oral de una solución que contiene 50 gramos de glucosa. Posteriormente, se mide la concentración de glucosa en sangre una hora después de la ingesta. No se requiere ayuno previo para realizar este test, lo cual facilita su aplicación en entornos clínicos.

Indicaciones

El Test de O’Sullivan está indicado principalmente en el embarazo como método de cribado entre las semanas 24 y 28 de gestación en todas las mujeres embarazadas, independientemente de si presentan o no síntomas de diabetes⁸.

Contraindicaciones

La prueba de O’Sullivan es generalmente segura y tiene pocas contraindicaciones. Sin embargo, no se recomienda en mujeres que ya han sido diagnosticadas de DM1 o DM2, ya que su condición ya ha sido identificada y está siendo tratada. En mujeres con condiciones que afectan severamente la absorción gastrointestinal o que provocan vómitos frecuentes, la ingesta de la solución de glucosa podría no ser adecuada.

Interpretación

Se basa en la concentración de glucosa en sangre una hora después de la ingesta de la solución de glucosa. Un nivel de glucosa en sangre inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) se considera normal y sugiere que la paciente no tiene DMG. En caso contrario, indica una posible alteración en el metabolismo de la glucosa y requiere una prueba confirmatoria adicional, generalmente una prueba de tolerancia a la glucosa oral de tres horas con 100 gramos de glucosa⁸. Es importante destacar que un resultado anormal en el test de O’Sullivan no confirma definitivamente la diabetes gestacional, pero sí indica la necesidad de realizar pruebas adicionales para un diagnóstico certero.

Frecuencia

Como estándar, se realiza una vez entre las semanas 24 y 28 de gestación. Se recomienda que las mujeres que tuvieron alteración en esta prueba se sometan a una prueba de tolerancia a la glucosa 6-12 semanas después del parto para asegurar que la glucosa en sangre ha vuelto a niveles normales y para evaluar el riesgo de desarrollar DM2 en el futuro.

Péptido C

Descripción de la prueba

El péptido C es un fragmento proteico de 31 aminoácidos generado durante el procesamiento de la proinsulina en insulina,

siendo liberado por las células β del páncreas en proporciones equimolares a la insulina⁹. Debido a su lenta degradación hepática y su vida media más larga en comparación con la insulina, el péptido C se ha convertido en un biomarcador esencial para evaluar la función de las células β pancreáticas y la secreción de insulina, particularmente en pacientes con DM2⁹. La prueba de péptido C puede realizarse mediante mediciones en sangre basal, aleatoria o estimulada, así como en orina, ofreciendo valiosos sobre la fisiología de la insulina y el manejo de la diabetes⁹.

Su medición puede proporcionar información crítica sobre la función de las células β y la secreción de insulina, ayudando en el diagnóstico, el pronóstico, y la planificación del tratamiento de pacientes con diabetes⁹.

Indicaciones

La prueba de péptido C se indica principalmente para diferenciar entre DM1 y DM2 en casos donde la hiperglucemia no es concluyente, y para el diagnóstico diferencial de hipoglucemia. Además, es útil en la evaluación de la progresión de la resistencia a la insulina y su deficiencia, la predicción del desarrollo de DM2 y la evaluación del riesgo de complicaciones diabéticas⁹. Así pues, la preservación de la función β -celular se asocia con mejoras significativas en el control glucémico, por lo cual la medida de la secreción de péptido C puede ser un marcador útil para evaluar la eficacia de las terapias modificadoras de la enfermedad⁹. Incluso los niveles de péptido C en el embarazo temprano se han asociado con el riesgo de DMG, lo que puede guiar estrategias de prevención secundaria durante la gestación⁹.

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas para la prueba de péptido C.

Interpretación

Los niveles normales de péptido C en plasma en ayunas oscilan entre 0,9 y 1,8 ng/ml, aumentando a 3-9 ng/ml después de las comidas en individuos sin diabetes ni obesidad. Niveles elevados pueden indicar resistencia a la insulina, insulinoma o enfermedad renal, mientras que niveles bajos son característicos de DM1 o, en algunos casos, DM2.

Frecuencia

La frecuencia de la prueba de péptido C depende del contexto clínico y del manejo individualizado del paciente. En pacientes

con DM1, monitorear los niveles de péptido C puede ser útil para evaluar la función de las células β a lo largo del tiempo. En casos de diagnóstico diferencial o sospecha de complicaciones, la prueba puede ser necesaria de forma puntual. Para el seguimiento de la función de las células β , se pueden considerar mediciones periódicas, aunque la frecuencia exacta debe basarse en la evolución clínica del paciente⁷.

Anti-GAD y Anti-islotos pancreáticos

Descripción de la prueba

Los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (anti-GAD) y los anticuerpos anti-islotos pancreáticos son marcadores serológicos utilizados en el diagnóstico y caracterización de la DM1. Se detectan mediante técnicas inmunoenzimáticas como ELISA o inmunofluorescencia indirecta, identificando anticuerpos contra la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), que presenta dos formas: GAD65 y GAD67. En humanos, la GAD65 se localiza principalmente en el sistema nervioso y las células β pancreáticas⁹.

Los anti-GAD se detectan hasta una década antes de los síntomas clínicos de la DM1, siendo el marcador más precoz disponible con alta especificidad (falsos positivos: 0-1 %).

Indicaciones

Los anti-GAD ayudan a diferenciar entre la DM1 y la DM2. También permiten el diagnóstico de la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), una forma de diabetes que se presenta en adultos con características iniciales de DM2, pero que progresa a la insulino-dependencia, observándose la presencia de anti-GAD en el 75 % de los casos de LADA.

En pacientes jóvenes con síntomas atípicos, ayuda a diferenciar entre DM1, MODY (del acrónimo en inglés, *Maturity Onset Diabetes of the Young*) y otras formas de diabetes, así como evaluar la actividad del proceso autoinmunitario en pacientes con DM1 recién diagnosticados o seguir la evolución de la enfermedad en estudios clínicos, mejorando la precisión diagnóstica, y estratificar el riesgo individual en combinación con otros marcadores⁹.

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones específicas para la realización de estas pruebas de anticuerpos.

Interpretación

La presencia de anticuerpos anti-GAD y anti-islotos pancreáticos es indicativa de un proceso autoinmunitario dirigido contra el páncreas, lo cual es más característico de la DM1, sin olvidar otros como los LADA (ver Figura 3).

SEGUIMIENTO

Monitorización continua de glucosa

La monitorización continua de glucosa (MCG) y la monitorización flash de glucosa (MFG) miden la glucosa en el espacio intersticial bajo la piel a través de sensores específicos. La MCG transmite los datos automáticamente al receptor, mientras que la MFG requiere de escaneo por el usuario. Ambos sistemas permiten conocer el perfil de glucosa de un paciente durante las 24 horas y sus fluctuaciones.

Entre las ventajas de la MCG y la MFG se incluyen la posibilidad de conocer la glucemia intersticial durante la noche o el ejercicio físico sin interrumpir la actividad, adelantarse a posibles hiperglucemias o hipoglucemias y recibir alertas de glucemias altas o bajas. Además, la información de la glucosa se puede compartir con familiares o el equipo sanitario. Sin embargo, presentan menor exactitud en la medición de glucosa que los glucómetros habituales, mayor necesidad de calibraciones en la MCG, interferencia con algunos fármacos, posible irritación cutánea o alergia y necesidad de llevar el dispositivo las 24 horas¹⁰.

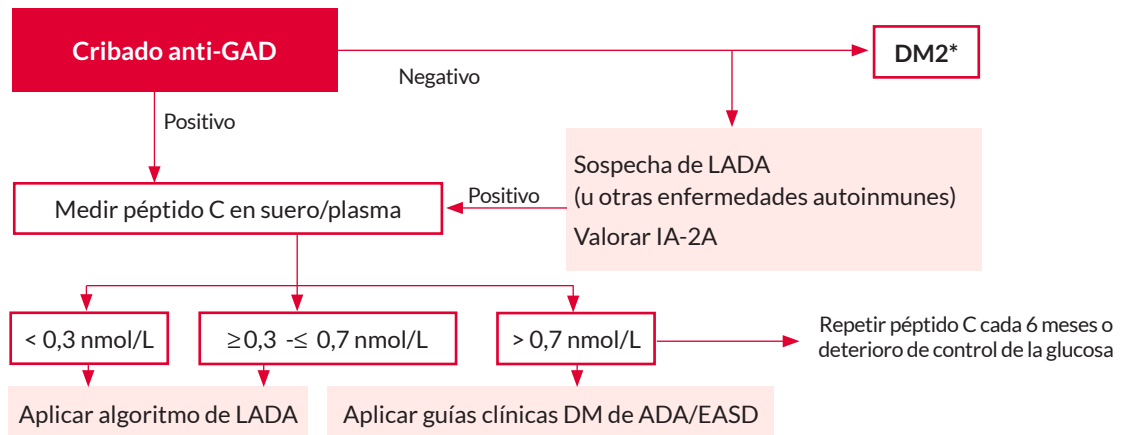
Tanto los sistemas de MCG como MFG se componen de un sensor, un transmisor y un monitor o receptor, siendo útiles para el control de la DM1 y DM2, hipoglucemia severa o no severa de repetición, control metabólico no óptimo antes y durante la gestación, y diabetes en ancianos/alto riesgo. En estos sistemas se incluyen un porcentaje de tiempo en rango de glucemia, tiempo en hiperglucemia y tiempo en hipoglucemia, siendo ideal al menos 14 días de lectura para poder tomar decisiones adecuadas con información suficiente⁸.

Cada sistema tiene características específicas, como la duración del sensor, la necesidad de calibración y la posibilidad de integración con un infusor de insulina, que se refleja en la Tabla 2.

Albuminuria y cociente albúmina-creatinina

La albuminuria, presencia de albúmina en la orina debido a daño renal, es una complicación grave de la DM1 y DM2 que puede conducir a insuficiencia renal y enfermedad renal terminal, siendo la principal causa de esta última a nivel mundial¹¹. La hiperglucemia crónica en la diabetes puede lesionar directamente los riñones, aumentar la filtración de albúmina y generar estrés oxidativo y productos avanzados de glicosilación que activan vías inflamatorias, promoviendo la fibrosis renal. La glucosuria también incrementa la reabsorción tubular de glucosa y sodio, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumentando la presión intraglomerular. Estos procesos conducen al deterioro de las células endoteliales y los podocitos, alterando la barrera de filtración glomerular y

Figura 3. Algoritmo para la vía diagnóstica LADA basado en el cribado de autoanticuerpos y los niveles de péptido C en el momento del diagnóstico.



ADA: Asociación Americana de Diabetes; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; LADA: diabetes autoinmune latente en adultos.

*Considere también la pancreatitis o la diabetes monogénica.

Fuente: adaptado de Buzzetti *et al.*¹¹

Tabla 2. Sistema de monitorización continua y flash de glucosa.

	Guardian™ Real Time (Medtronic)	FreeStyleLibre 2 (Abbot)	DEXCOM 6 (Dexcom)	EVERSENSE XL (Senseonics)
Sistema de monitorización	En tiempo real	En tiempo real, disponible a demanda	En tiempo real	En tiempo real
Monitor	Monitor o asociado a ISCI	Monitor o asociado al móvil	Monitor, asociado a ISCI o al móvil	Asociado al móvil
Necesidad de calibración por glucemia capilar	Sí (2 h, 8 h, después de cada 12 h)	No	No	Sí (2 h, 8 h, después de cada 12 h)
Duración	7 días	14 días	10 días	6 meses
Inicio de la monitorización tras inserción del sensor	1-2 h	1 h	2 h	4 h
Monitor con tendencia de las últimas...	3 - 6 - 12 - 24 h	8 - 24 h y 14 días	1 - 3 - 6 - 12 - 24 h	De 3 h a 3 días
Monitor con determinaciones de glucosa cada (min)	5 min	1 min	5 min	3 min
Alarmas	Hiper e hipoglucemia Tendencia predictiva	Hiper e hipoglucemia	Hiper e hipoglucemia Tendencia predictiva	Hiper e hipoglucemia Tendencia predictiva
Grosor del sensor (gauges)	27 G	26 G	31 G	0,35 cm diámetro
Longitud del sensor (mm)	8,75 mm	5 mm	13 mm	18,3 mm
Ángulo de inserción	90°	90°	45°	Paralelo a la piel
Lugar de inserción	Abdomen, brazo o glúteo	Brazo	Abdomen, brazo o glúteo	Brazo
Interferencias con fármacos	Paracetamol	AAS y Ácido ascórbico	---	Paracetamol y tetraciclina
MARD	8,7 % con 3-4 calibraciones día	9,2 %	9,0 %	9,4 %

AAS: ácido acetilsalicílico; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MARD: *mean absolute relative difference*, diferencia relativa absoluta media, que mide la diferencia promedio entre la medición de un dispositivo (o el resultado de una prueba) y la medición de referencia en niveles normales a altos de glucosa. Cuanto más bajo sea el MARD, mejor será la concordancia entre el dispositivo y la medición de referencia/comparativa.

Fuente: tomado de Palomares Ortega *et al.*¹³

aumentando la excreción de albuminuria¹¹. Además, se ha encontrado una asociación entre la reducción de la sensibilidad a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar albuminuria, independientemente de los niveles de insulina¹¹.

La detección temprana de la albuminuria y el control riguroso de la glucosa, presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular son fundamentales para prevenir la progresión de la nefropatía diabética. Algunos fármacos reductores de la glucosa tienen efectos beneficiosos directos a nivel renal, y la

actividad física en el tiempo libre puede prevenir la albuminuria en pacientes con diabetes/prediabetes¹¹. En los últimos años, una mejora en el manejo integral de la diabetes podría haber reducido la frecuencia de enfermedad renal terminal en individuos con diabetes.

Descripción de la prueba

La principal manera de detectar la albuminuria es mediante el examen del cociente albúmina-creatinina en la muestra de

Figura 4. Clasificación actual de la enfermedad renal crónica (ERC) utilizada por la fundación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) y recomendaciones para la frecuencia de monitorización de la tasa de filtración glomerular (TFG) y albuminuria.

Pronóstico de Enfermedad Renal Crónica por categorías de TFG y albuminuria				Categorías de albuminuria		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal o leve aumento	Aumento moderado	Aumento severo
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorías de la TFG (ml/min/1.73m ²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	> 90	Revisar 1	Tratar 1	Tratar 3
	G2	Disminución leve	60 – 89	Revisar 1	Tratar 1	Tratar 3
	G3a	Disminución leve a moderada	45 – 59	Tratar 1	Tratar 2	Tratar 3
	G3b	Disminución moderada a severa	30 – 44	Tratar 2	Tratar 3	Tratar 3
	G4	Disminución severa	15 – 29	Tratar 3	Tratar 3	Tratar 4+
	G5	Fallo renal	< 15	Tratar 4+	Tratar 4+	Tratar 4+

Riesgo bajo
 Riesgo moderado
 Riesgo alto
 Riesgo muy alto

La ERC se clasifica en función de la causa, la categoría de TFG (G1-G5) y la categoría de albuminuria (A1-A3) reflejando el riesgo de progresión por colores: verde, amarillo, naranja, rojo y rojo intenso.

El número en cada recuadro de color indica la frecuencia de monitorización de la función renal (número de veces al año).

Fuente: tomado de Guías KDIGO 2024¹⁴.

orina (CAC), que ayuda a identificar daños renales, junto con la evaluación de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Aunque lo recomendable es tomar muestra de la primera orina de la mañana (tras al menos 4 horas de retención)¹¹, no es obligatorio *per se*, pudiéndose cuantificar también mediante orina puntual o también en la de 24 horas¹¹.

Indicaciones

Esta prueba está indicada a todo paciente con diabetes con independencia del tipo de diabetes que padezca¹¹.

Contraindicaciones

Si bien no hay restricciones para someterse a un análisis de orina, es posible que sea necesario posponer la prueba si el paciente experimenta alguno de los siguientes eventos en las 24 horas previas, ya que podrían influir en los resultados y causar un falso positivo: actividad física intensa, fiebre, infección del tracto urinario, hemorragia urinaria o menstrual, o un repentino y significativo aumento en la presión arterial o en los niveles de azúcar en sangre. Además, se podría recomendar abstenerse de consumir carne el día anterior, ya que esto podría

incrementar la concentración de creatinina en la orina y afectar a los resultados, aunque esta situación no es muy común.

Interpretación

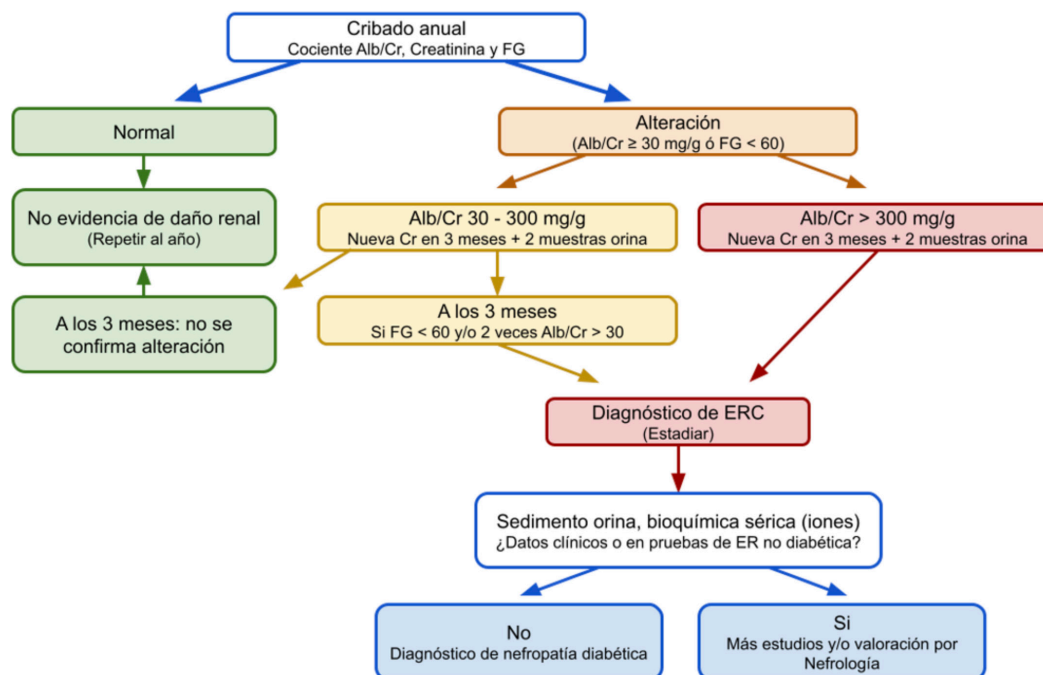
La albuminuria, anteriormente clasificada como microalbuminuria (30-300 mg/g) y macroalbuminuria (> 300 mg/g), ahora se denomina simplemente *albuminuria* según las guías KDIGO, eliminando la distinción entre micro y macro¹¹.

La albuminuria es un factor de riesgo independiente para eventos y mortalidad cardiovasculares, y se ha observado una asociación dosis-respuesta entre los niveles de CAC y el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de la TFG¹¹. Incluso valores de CAC por debajo de 30 mg/g se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, sugiriendo que cantidades relativamente bajas de albuminuria podrían tener implicaciones clínicas significativas en términos de riesgo cardiovascular¹¹.

Frecuencia

La presencia de albuminuria en un momento dado no necesariamente indica un daño renal permanente, por lo que es

Figura 5. Algoritmo de cribado de nefropatía diabética.



Alb/Cr: cociente albúmina-creatinina; FG: filtrado glomerular; Cr: creatinina; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: adaptado de García Domínguez *et al.*¹⁵

crucial repetir la prueba al cabo de 3 a 6 meses para confirmar el diagnóstico. Los signos de nefropatía diabética suelen no se suelen manifestar hasta etapas avanzadas, siendo importante realizar la prueba de CAC anualmente, especialmente en personas mayores de 60 años, con obesidad, historial familiar de problemas renales, hipertensión o enfermedades cardiovasculares³.

La presencia persistente de valores anormales de albuminuria durante más de 3 meses o cambios significativos en el análisis de orina, una vez descartada la causa urológica o la infección, puede indicar ERC, incluso con una tasa de filtración glomerular estimada superior a 60 (ver Figura 5).

NT-ProBNP

La enfermedad cardiovascular afecta a un tercio de los pacientes con DM2 y representa la mitad de todas las muertes en esta población¹⁶. Los biomarcadores de estrés miocárdico, como los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP), son predictores de resultados en la insuficiencia cardíaca y mejoran la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2, especialmente en presencia de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo⁹.

La diabetes, al igual que otros factores de riesgo como la hipertensión, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica o la obesidad, aumentan la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca (Figura 6).

Cistatina C

La cistatina C (Cys C), es un potente inhibidor extracelular competitivo producido de forma constante y secretado por todas las células, controlando principalmente la actividad de las proteasas extracelulares. Se ha demostrado que Cys C es capaz de modular el recambio proteico lisosomal después de la internalización celular a través de endocitosis, lo que indica el papel de Cys C en la modulación de la homeostasis del tejido diana después de la recaptación celular y contribuye a la formación de túbulos de las células endoteliales¹⁷.

La cistatina C se elimina principalmente del torrente sanguíneo por filtración glomerular renal y se reabsorbe casi por completo en el túbulo distal sin secreción tubular. A diferencia de la creatinina sérica, Cys C no es susceptible a factores externos como la edad, raza, dieta o masa corporal (aunque sí afecta en ciertos estados como esteroides, disfunción tiroidea, adiposidad o estados inflamatorios), demostrando que es superior a la creatinina

Tabla 3. Indicaciones para el uso de cistatina C.

Dominio	Condición clínica específica	Comentario sobre la evaluación de la TFG
Hábitos corporales y cambios en la masa muscular	Trastornos alimentarios	TFG(Cys) puede ser apropiada si no existen otras comorbilidades aparte de la reducción de la masa muscular
	Deporte / ejercicio extremo	TFG(Cys) puede ser apropiada si un aumento en la masa muscular es la única anomalía
	Amputación por encima de la rodilla	TFG(Cys) puede ser apropiada en aquellos que no presenten comorbilidades. Se sugiere TFG(Cr+Cys) si existen comorbilidades
	Lesión de la médula espinal con paraplejía/paraparesia o tetraplejía/cuadriparesia	TFG(Cys) puede ser apropiada en aquellos que no presenten comorbilidades. Se sugiere TFG(Cr+Cys) si existen comorbilidades
	Obesidad clase III*	TFG(Cr+Cys) demostró ser más precisa
Estilo de vida	Fumar	Datos mínimos, se sugiere TFG(Cr) si no hay comorbilidades
Dieta	Dieta baja en proteínas	Datos mínimos, TFG(Cr) puede ser apropiada si no hay factores influyentes ni comorbilidades
	Dieta cetogénica	
	Dieta vegetariana	
	Dieta alta en proteínas y suplementos de creatina	
Enfermedades distintas de la ERC	Malnutrición	TFG(Cr+Cys) puede ser menos precisa debido a la coexistencia de desnutrición e inflamación
	Cáncer	TFG(Cr+Cys) demostró ser más precisa en poblaciones estudiadas, pero su probabilidad puede ser menor en personas frágiles o con recambio celular rápido
	Insuficiencia cardíaca	Aunque los datos son limitados, TFG(Cys) parece ser menos sesgada, pero todos tienen baja precisión. Se sugiere usar TFG(Cys) o TFG(Cr+Cys) de rutina
	Cirrosis	Aunque los datos son limitados, TFG(Cys) parece ser menos sesgada, pero todos tienen baja precisión. Se sugiere usar TFG(Cys) o TFG(Cr+Cys) de rutina
	Enfermedades con consumo catabólico**	Datos mínimos, TFG(Cr+Cys) puede ser inexacta. Se sugiere usar TFG(Cr+Cys) vs TFG(Cr) de rutina
	Enfermedades de desgaste muscular	Datos mínimos. Un estudio muestra un gran sesgo para TFG(Cr) y TFG(Cys). Se sugiere usar TFG(Cr+Cys) de rutina
Efectos de la medicación	Esteroides (anabólicos, hormonales)	Efecto fisiológico desconocido en Cys sérica. Se sugiere usar TFG(Cr+Cys)
	Disminución de la secreción tubular	TFG(Cys) puede ser apropiada si la medicación afecta solo a la creatinina y sin enfermedades concomitantes.
	Antibióticos de amplio espectro que disminuyen la eliminación extrarrenal	TFG(Cys) puede ser apropiada si la medicación afecta solo a la creatinina y sin enfermedades concomitantes.

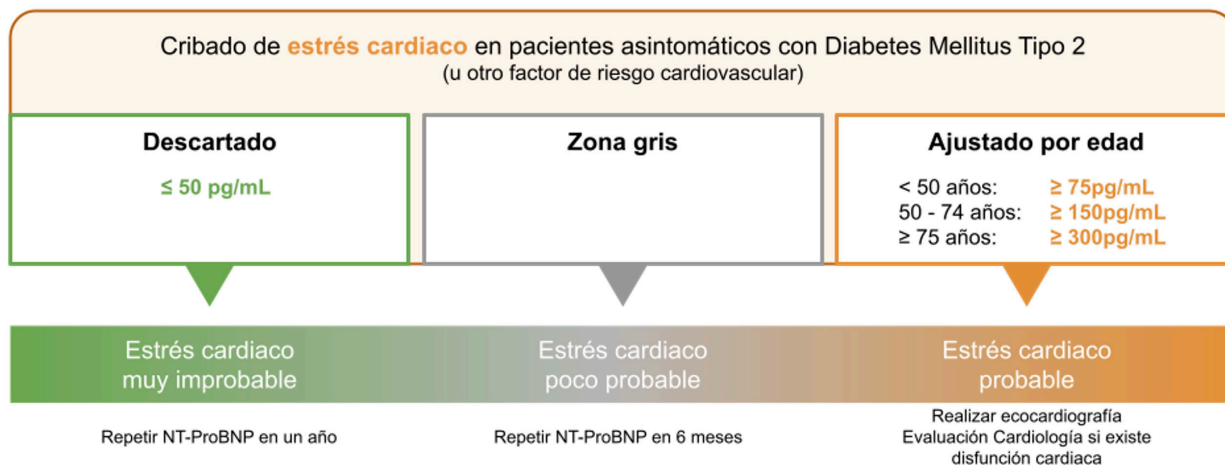
Cys: cistatina C; ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular; TFG(Cr): tasa de filtración glomerular estimada por creatinina; TFG(Cys): tasa de filtración glomerular estimada por cistatina C; TFG(Cr+Cys): tasa de filtración glomerular estimada por la combinación de creatinina y cistatina C.

* La obesidad de clase III varía según la región pero comúnmente se considera un índice de masa corporal > 40 o > 35 kg/m².

** Las enfermedades con consumo catabólico puede incluir tuberculosis, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neoplasias hematológicas y enfermedades cutáneas graves. No hay datos con tasa de filtración glomerular medida para evaluar esto directamente.

Fuente: adaptado de KDIGO 2024¹⁴.

Figura 6. Uso del NT-ProBNP para el cribado del estrés cardíaco en pacientes asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular.



Fuente: adaptado de Bayes-Genis *et al.*¹⁸

sérica como marcador en la evaluación de la función renal y mejora las estimaciones de la TFG en comparación con los métodos basados en creatinina sola¹⁷. De hecho, Cys-C puede ayudar en la detección del daño tubular renal que se encuentra en las primeras etapas de la nefropatía diabética, observándose niveles elevados en pacientes con DM2 sin albuminuria¹⁷, destacando su potencial como biomarcador para la estratificación del riesgo en individuos con prediabetes y diabetes¹⁷.

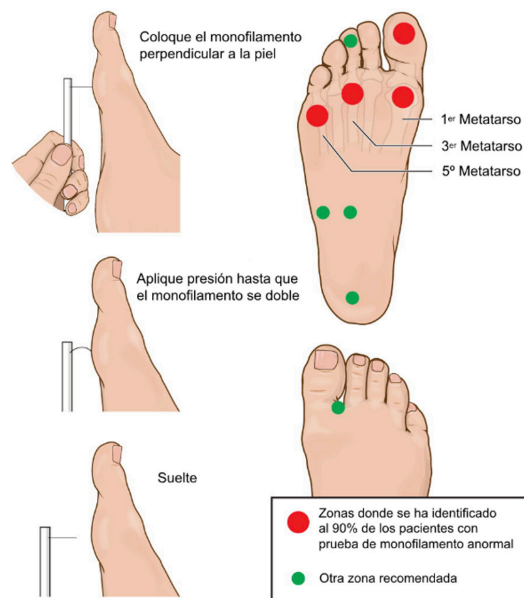
Test del monofilamento

El monofilamento de Semmes-Weinstein (SWME) es una herramienta esencial para la evaluación de la sensibilidad cutánea en personas con diabetes, especialmente para detectar el riesgo de neuropatía diabética¹⁷. Este dispositivo fabricado con fibra de nylon ejerce una fuerza constante de 10 gramos al aplicarse sobre la piel del paciente, garantizando presión uniforme y alta confiabilidad y reproducibilidad (ver Figura 7). Su sensibilidad y especificidad varían entre estudios (53-60 % y 82-88 %, respectivamente), por lo que se requiere una interpretación cuidadosa¹⁹.

Diversas sociedades científicas implicadas en el manejo de la diabetes, como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²¹, recomiendan la inclusión de la exploración con el monofilamento dentro de la valoración del riesgo del pie diabético. La estandarización y unificación de los criterios para llevar a cabo esta exploración son fundamentales

para reducir la variabilidad clínica y facilitar un diagnóstico preciso y una clasificación adecuada del pie en riesgo (Ver Tabla 4).

Figura 7. Prueba del monofilamento.



Se examinarán 10 puntos en cada pie: pulpejo de las falanges distales del primero, tercer y quinto dedo, cabeza de los metatarsianos de los mismos dedos, parte lateral y medial parte central de la planta del pie, talón y en la superficie dorsal del pie, entre la base del primer y segundo dedo.

Fuente: traducido de Ousey *et al.*²⁰

Tabla 4. Clasificación del riesgo de pie diabético y frecuencia de revisión recomendada por la Guía NICE.

Riesgo	Características	Frecuencia de revisión
Riesgo bajo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables. No hay factores de riesgo presentes, excepto callo solo.	Anual
Riesgo moderado**	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía. • Deformidad. • Enfermedad arterial periférica. 	Cada 3-6 meses
Riesgo alto*	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceración previa. • Amputación previa. • En terapia de reemplazo renal. • Neuropatía y enfermedad arterial periférica juntas. • Neuropatía en combinación con callo y/o deformidad. • Enfermedad arterial periférica en combinación con callo y/o deformidad. 	Cada 1-2 meses sin preocupación inmediata** Cada 1-2 semanas con preocupación inmediata**
Pie ulcerado	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceración activa. • Infección activa. • Isquemia crónica que pone en peligro las extremidades. • Gangrena. • Sospecha de una artropatía aguda de Charcot, o un pie caliente e hinchado inexplicable con un cambio de color, con o sin dolor. 	Individualizar tratamiento, posible derivación Cada 1-2 meses tras curación

* Considere la posibilidad de reevaluaciones más frecuentes para las personas que tienen un riesgo moderado o alto, y para las personas que no pueden revisarse los pies.

** Preocupación inmediata: riesgo de infección ósea o de tejidos blandos profundamente arraigada, con o sin ulceración).

Fuente: Guía NICE²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 2024;47(Supplement_1):S111-25.
2. García Soidán FJ, Alemán Sánchez JJ, Artola Menéndez S, Ávila Lachica L, Barrot de la Puente J, Barutell Rubio L, et al. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS [Internet]. Sabadell: Fundación redGDPS; 2018. Available from: www.redgdps.org
3. Rescalli A, Varoni EM, Cellesi F, Cerveri P. Analytical Challenges in Diabetes Management: Towards Glycated Albumin Point-of-Care Detection. *Biosensors* 2022;12(9):687.
4. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Oliva B, Sánchez-Cabo F, García-Ruiz JM, Caimari F, et al. Glycated Hemoglobin and Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(22):2777-91.
5. Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, Bergman M. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Oct 19;13:3787-3805.
6. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108233.
7. Hulman A, Witte DR, Vistisen D, Balkau B, Dekker JM, Herder C, et al. Pathophysiological Characteristics Underlying Different Glucose Response Curves: A Latent Class Trajectory Analysis From the Prospective EGIR-RISC Study. *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1740-1748.
8. Ortega-Montiel J, Martínez-Juarez L, Montoya A, Morales-Juárez L, Gallardo-Rincón H, Galicia-Hernández V, et al. Gestational Diabetes Mellitus Subtypes Classified by Oral Glucose Tolerance Test and Maternal and Perinatal Outcomes: Results of a Mexican Multicenter Prospective Cohort Study “Cuido Mi Embarazo”. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024;Volume 17:1491-502.
9. Cho J, Cho HC, Ryu OH, Kim HJ, Kim CG, Yun YR, et al. Reference Standards for C-Peptide in Korean Population: A Korean Endocrine Hormone Reference Standard Data Center Study. *Endocrinol Metab* [Internet] 2024 [citado 2024 may 25]. Disponible en: <http://www.e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2023.1888>

10. Lapi F, Marconi E, Medea G, Parretti D, Piccinni C, Maggioni AP, et al. To support the use of NT-proBNP to better detect heart failure in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2023;82(1):42-6.
11. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4):S117-314.
12. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047.
13. Rebollo Román A, Alhambra Expósito MR, Moreno Moreno P, Alcántara Laguna M, León Idougourram S, Palomares Ortega R, Gálvez Moreno MA. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2023;70 Supl Congr 1:1-26.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314.
15. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada Del Hoyo J, Escalada San Martín J, Fácila Rubio L, Gamarra Ortiz J, García-Donaire JA, García-Matarín L, Gràcia Garcia S, Isabel Gutiérrez Pérez M, Hernández Moreno J, Mazón Ramos P, Montañés Bermudez R, Muñoz Torres M, de Pablos-Velasco P, Pérez-Maraver M, Suárez Fernández C, Tranche Iparraguirre S, Luis Górriz J. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022 May-Jun;42(3):233-264.
16. Bayes-Genis A. Diabetes and NT-proBNP: Partners in crime. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;194:110165.
17. Wijkman MO, Claggett BL, Pfeffer MA, Paré G, McQueen M, Hess S, et al. NT-proBNP versus routine clinical risk factors as a predictor of cardiovascular events or death in people with dysglycemia – A brief report from the ORIGIN trial. *J Diabetes Complications* 2021;35(7):107928.
18. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023.
19. NICE guideline [NG19]. Diabetic foot problems: prevention and management: evidence reviews for risk assessment models and tools for predicting the development of diabetic foot problems evidence reviews. 2023.
20. Ousey K, Chadwick P, Jawien A, Tariq G, Nair HKR, Lázaro-Martínez JL, Sandy-Hodgetts K, Alves P, Wu S, Moore Z. Identifying and treating foot ulcers in patients with diabetes: saving feet, legs and lives. *J Wound Care*. 2018 May 1;27(Sup5):S1-S52.
21. Diabetic foot problems: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jan 18.