

Enfermedad renal crónica

Margarita Alonso Fernández

Médico de familia del Centro de Salud La Ería, Oviedo

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC), cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años, se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo.

La diabetes mellitus es uno de los factores de riesgo más importantes de afectación renal y se estima que hasta el 40% de las personas con diabetes de larga evolución presentará enfermedad renal diabética (ERD) cuya presentación clásica se caracteriza por hiperfiltración y albuminuria en las primeras fases, seguidas por una disminución progresiva de la función renal, aunque puede variar según coexistan otras patologías glomerulares y/o tubulares.

La albuminuria persistente, típica de la ERD, está siendo desplazada por otras formas clínicas caracterizadas por disminución del filtrado glomerular y escasa o nula albuminuria. Por otra parte, las personas con diabetes pueden tener una enfermedad renal por otra causa (enfermedad renal no diabética, ERND). Su prevalencia puede ser variable según los criterios de selección para realizar una biopsia, llegando incluso a ser superior al 50% de los casos de enfermedad renal.

Se han identificado como factores predictivos de ERND la ausencia de retinopatía diabética, menor duración de la diabetes y sedimento activo. La presencia de otros factores de riesgo de enfermedad renal crónica, como HTA u obesidad, pueden convertirse en elementos de confusión dificultando la distinción entre distintas patologías renales.

La ERC aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa siendo necesario un riguroso manejo del riesgo cardiorrenal para prevenir estos eventos.

Palabras clave: enfermedad renal diabética, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica.

DEFINICIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad progresiva caracterizada por cambios estructurales y/o funcionales en el riñón con implicaciones para la salud y que persisten durante más de 3 meses. El daño renal se valora mediante pruebas de imagen, estudios histopatológicos o marcadores urinarios mientras que la función renal se establece en base a la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) considerando que es reducida si es inferior a 60 ml/min/1,73 m². Es importante tener en cuenta el concepto de “implicaciones para la salud”, ya que pueden existir alteraciones renales estructurales o funcionales sin impacto en el pronóstico (Tabla 1)¹.

La estadificación y estratificación de la ERC se realiza de acuerdo con las pautas recomendadas por KDIGO¹ teniendo en cuenta la causa de la enfermedad, el FGe y la albuminuria. Se clasifica en cinco categorías o grados en función del FGe y en tres en función de la albuminuria (Tabla 2). La proteinuria se considera el principal factor pronóstico modificable de progresión de la enfermedad. En los grados 3-5, el deterioro del FGe es suficiente para el diagnóstico de enfermedad renal mientras que en las categorías 1 y 2 se requiere la presencia de otros signos de daño renal¹. La identificación de la causa de la ERC permite realizar un tratamiento específico con el fin de prevenir la progresión y disminuir el riesgo de complicaciones.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de ERC (persistencia durante > 3 meses).

Marcadores de daño renal	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria (EUA \geq 30 mg/gr o \geq30 mg/mmol) • Anomalías en el sedimento urinario • Alteraciones electrolíticas u otras de origen tubular • Anomalías en muestras histológicas • Alteraciones estructurales en pruebas de imagen • Trasplante renal
Disminución de la función renal	TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²

EUA: excreción urinaria de albúmina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

Fuente: KDIGO 2012¹.

Tabla 2. Pronóstico de ERC por categorías de FGe y albuminuria.

Pronóstico de ERC según FGe y de albuminuria				Categorías de albuminuria persistente Descripción e intervalos (mg/gr)		
				A1	A2	A3
				Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30	30-300	>300
Categorías de TFGe Descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	\geq 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 o fracaso renal	<15			

Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco sucesos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, enfermedad renal avanzada tratada con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal.

Fuente: KDIGO 2012¹.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, debido en parte al crecimiento de factores de riesgo como la obesidad, HTA y diabetes, la prevalencia de la ERC ha aumentado. Se trata de una enfermedad progresiva cuya importancia epidemiológica radica en la elevada morbilidad y mortalidad que ocasiona, en las repercusiones económicas y sociales y en la potencial afectación en la calidad de vida, pues cuando progresa a etapas avanzadas requiere terapia de reemplazo².

La diabetes mellitus es una de las causas más frecuentes de ERC, se calcula que alrededor del 40% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) va a desarrollar esta complicación microvascular con independencia de que puedan coexistir patologías renales de otra etiología⁴. Generalmente se presenta de forma insidiosa siendo asintomática hasta estadios avanzados. La existencia de intervenciones, tanto farmacológicas como sobre el estilo de vida, que pueden retrasar su progresión

y reducir complicaciones justifica el cribado, el diagnóstico precoz y el estadiaje entre poblaciones de riesgo, como, por ejemplo, en personas con diabetes^{5,6}.

GENERALIDADES

Aproximadamente, el 10 % de los adultos de todo el mundo se ven afectados por alguna forma de ERC. En el año 2017, por ejemplo, fueron atribuidas a esta patología 1,2 millones de muertes y 35,8 millones de años ajustados por discapacidad (AVAD), de los que un tercio correspondieron a la enfermedad renal diabética (ERD), constituyendo la mayor contribución en términos absolutos de AVAD por cualquier causa durante ese periodo de tiempo². Además, se prevé que en 2040 la ERC sea la quinta causa de muerte en el mundo, uno de los incrementos estimados más llamativos entre las principales causas de mortalidad en el futuro⁷.

En España, los resultados del estudio ENRICA⁸ muestran una prevalencia de ERC del 15,1 % en la población general, similar al 14,4 % del estudio IBERICAN⁹ que se llevó a cabo en la población atendida en Atención Primaria. En ambos casos, es más frecuente a medida que aumenta la edad.

La creciente prevalencia de esta enfermedad es acorde con el incremento de enfermedades como HTA o diabetes y con el envejecimiento poblacional, aunque en este último caso existen dudas de si la mayor prevalencia obedece a un estado patológico o es el resultado del deterioro fisiológico general del organismo.

Los criterios clásicos de diagnóstico y clasificación de la ERC se basan en valores de FGe calculados sobre la base de fórmulas no validadas para la población anciana, sin haber tenido en cuenta los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento. Además, el umbral del FGe por encima del cual aumenta el riesgo de mortalidad no es constante en todas las edades¹⁰; distintos metaanálisis¹¹ indican que entre los adultos más jóvenes la mortalidad se incrementa con una tasa de FGe < 75 ml/min por 1,73 m² mientras que en personas mayores lo hace con niveles < 45 ml/min por 1,73 m².

Cada vez surgen más propuestas para modificar la definición de ERC de forma que contemple umbrales específicos de la tasa de FGe según la edad (se aplicaría únicamente a personas sin otra evidencia de daño renal) lo que implicaría un descenso en la prevalencia de la enfermedad en población anciana y, por el contrario, permitiría una identificación más precoz en adultos más jóvenes en un punto en el que el daño renal progresivo aún se logre prevenir¹¹.

La ERC ocurre en el 20-40 % de las personas con diabetes¹² y aumenta el riesgo de muerte al menos cinco veces en comparación con las personas con función renal normal, y hasta 100 veces en aquellas que desarrollan enfermedad renal crónica avanzada (ERCA)¹³. Este exceso de riesgo se debe a tasas más altas de eventos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares³.

Es bien conocido que la ERC afecta negativamente a la calidad de vida. Según datos del Registro Español de Enfermedades Renales¹⁴, que recoge información de todos los pacientes que reciben tratamiento renal sustitutorio en España, tanto la incidencia como la prevalencia de ERCA ha ido aumentando progresivamente en la última década y la diabetes mellitus se mantiene como la causa más frecuente de enfermedad renal progresiva: supone el 25 % de las personas que inician terapia de reemplazo. El número limitado de donantes de riñón y las comorbilidades asociadas que con frecuencia impiden el trasplante, condicionan que la diálisis sea la modalidad de tratamiento sustitutivo más utilizada, con la consiguiente y sustancial reducción de la calidad de vida.

Es indudable el efecto de la diabetes mellitus sobre la función renal y el desarrollo y progresión de la ERC, sin embargo, las personas con DM2 a menudo presentan otras comorbilidades que son en sí mismas factores de riesgo para la ERC. Un estudio que examinó una cohorte nacional de veteranos estadounidenses con diagnóstico reciente de DM2 puso de manifiesto una prevalencia bruta de ERC en estadios 1 a 5 del 31,6 %, la mitad de los cuales se encontraban en estadios 3 a 5 lo que sugiere que, aun siendo difícil determinar el momento de aparición de la diabetes, al menos algunos casos pudieran no deberse a mecanismos relacionados con esta enfermedad¹⁵.

Todos los pacientes con ERC más diabetes presentan un elevado riesgo cardiovascular. El manejo integral del riesgo cardiorenal constituye la base para prevenir la progresión de la enfermedad renal y, aunque pueden establecerse matices diferentes entre las medidas de prevención de la progresión de la ERC y las medidas de prevención cardiovascular, las bases serán las mismas. Por otra parte, en los últimos años se han experimentado avances terapéuticos importantes. La aparición reciente de nuevos agentes terapéuticos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, con beneficios cardiovasculares y renales demostrados en estos pacientes, se suma a otras intervenciones, como la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que durante décadas han contribuido a mejorar los resultados de salud en pacientes con ERC¹².

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA VERSUS ENFERMEDAD RENAL NO DIABÉTICA

Habitualmente la disfunción renal en personas con DM se atribuye a la propia diabetes: la hiperglucemia crónica, mediante una serie de mecanismos, constituye el hecho determinante que conduce a las alteraciones histológicas típicas de esta enfermedad que clínicamente se caracteriza por la presencia de albuminuria persistente y una disminución progresiva de la función renal y que clásicamente se ha denominado con el término “nefropatía diabética”. Debido a la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad renal en personas con DM este término ha sido reemplazado por otro más genérico “enfermedad renal diabética”. Si bien la enfermedad glomerular puede seguir la progresión escalonada descrita hace décadas en la nefropatía diabética (engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial, esclerosis nodular y glomeruloesclerosis severa, respectivamente) cada vez son más frecuentes otros tipos de daño renal, principalmente relacionados con la vasculatura y el intersticio, y que generalmente se presentan con escasa o ninguna proteinuria¹⁶.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para todas las formas de enfermedad renal y siempre se debe considerar que otras causas distintas a la hiperglucemia pueden ser las responsables de la misma. Sin menoscabo de la trascendencia de la ERD en adultos con DM2, la elevada prevalencia de ERC en esta población se atribuye en parte a la enfermedad renal no diabética (ERND) que incluye glomerulonefritis, formas primarias y secundarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatías relacionadas con disproteinemia, etc. No obstante, la diabetes mellitus puede alterar el curso de estas enfermedades de modo que la ERC en una persona con DM2 podría deberse a una verdadera ERD, a una ERND e, incluso, coexistir ambas o presentar condiciones “mixtas”, donde las características típicas de la enfermedad renal diabética se superponen con otros tipos de daño histológico^{16,17}.

El término *enfermedad renal diabética* (ERD) infiere la presencia de un patrón típico de enfermedad glomerular y el diagnóstico se ve apoyado por la duración más prolongada de la diabetes y la presencia de retinopatía. Sin embargo, ni la duración breve de la diabetes ni la ausencia de retinopatía descartan la ERD.

Además, la albuminuria persistente y severamente aumentada, establecida como sello distintivo de la nefropatía diabética durante tanto tiempo, está siendo desplazada por la aparición cada vez más frecuente de formas clínicas con reducción del FGe con escasa o nula albuminuria, lo que ha llevado a

cuestionar esta definición basada principalmente en aumentos progresivos de la proteinuria^{12,13}. Por lo tanto, aunque se han descrito casos de reducción de FGe con excreción urinaria de albúmina normal asociados a cambios histopatológicos típicos de la glomerulopatía diabética, en estas circunstancias se debe considerar otro diagnóstico¹⁸.

En España, el mayor estudio europeo¹⁹ realizado hasta la fecha de hallazgos de biopsia renal en personas con DM2, informó que el 49,6% de los casos presentaban ERND, el 39,5% ERD aislada y el 10,8% un cuadro mixto, datos concordantes con estudios de otros países²⁰. La alta prevalencia de ERND puede deberse al hecho de que la biopsia en personas con diabetes mellitus se suele realizar para descartar otras causas de enfermedad renal.

Distintos trabajos han planteado la utilidad de datos clínicos y analíticos para predecir la ERND en personas con diabetes mellitus. Un estudio realizado en Tailandia con el objetivo de determinar la previsibilidad del diagnóstico de ERND con o sin ERD versus ERD aislada concluyó que el sexo masculino, la diabetes de corta duración (< 8 años), la HbA1c más baja y el sedimento urinario activo eran predictores independientes de ERND con o sin ERD, además, la ausencia de retinopatía diabética resultó ser un buen indicador de ERND aislada²¹. Un metaanálisis de 48 estudios ($n=4876$) de biopsias realizadas en personas con diabetes mellitus puso de manifiesto que una menor PA sistólica, niveles más bajos de HbA1c, menor duración de la DM y ausencia de retinopatía diabética eran predictores de ERND²².

Más recientemente, un estudio multicéntrico retrospectivo con 832 biopsias renales de personas con diabetes mellitus encontró que la edad avanzada, la microhematuria y la ausencia de retinopatía diabética se asociaron de forma independiente con el riesgo de ERND¹⁹. Además, los pacientes con ERD o ERND más ERD presentaron peor pronóstico en la evolución de la enfermedad y mayor mortalidad que aquellos con ERND.

Los diagnósticos más frecuentes de ERND varían en función de los criterios de selección para la biopsia renal de los distintos estudios: nefropatía por inmunoglobulina A²³, glomeruloesclerosis focal y segmentaria²⁴ y nefropatía membranosa²⁰. En la cohorte española la nefrosclerosis fue el hallazgo más descrito¹⁹.

En definitiva, la creciente prevalencia de DM2 y la probabilidad de encontrar distintos tipos de enfermedades renales en estos pacientes da lugar a la superposición de diagnósticos. Distinguir entre diversas formas de enfermedad renal permite un tratamiento específico y el reconocimiento de factores de

riesgo para ERND puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de padecerla, sin embargo, estas entidades solo se distinguen de manera fiable mediante biopsia renal, procedimiento invasivo no exento de complicaciones, pero necesario cuando se prevea una influencia del diagnóstico en el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

En la Tabla 3 se señalan las circunstancias que pueden indicar ERND y en las que se debe contemplar la derivación al nefrólogo para realizar pruebas diagnósticas adicionales, incluida la biopsia si procede y, en la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo para el diagnóstico de enfermedad renal en personas con diabetes²⁵.

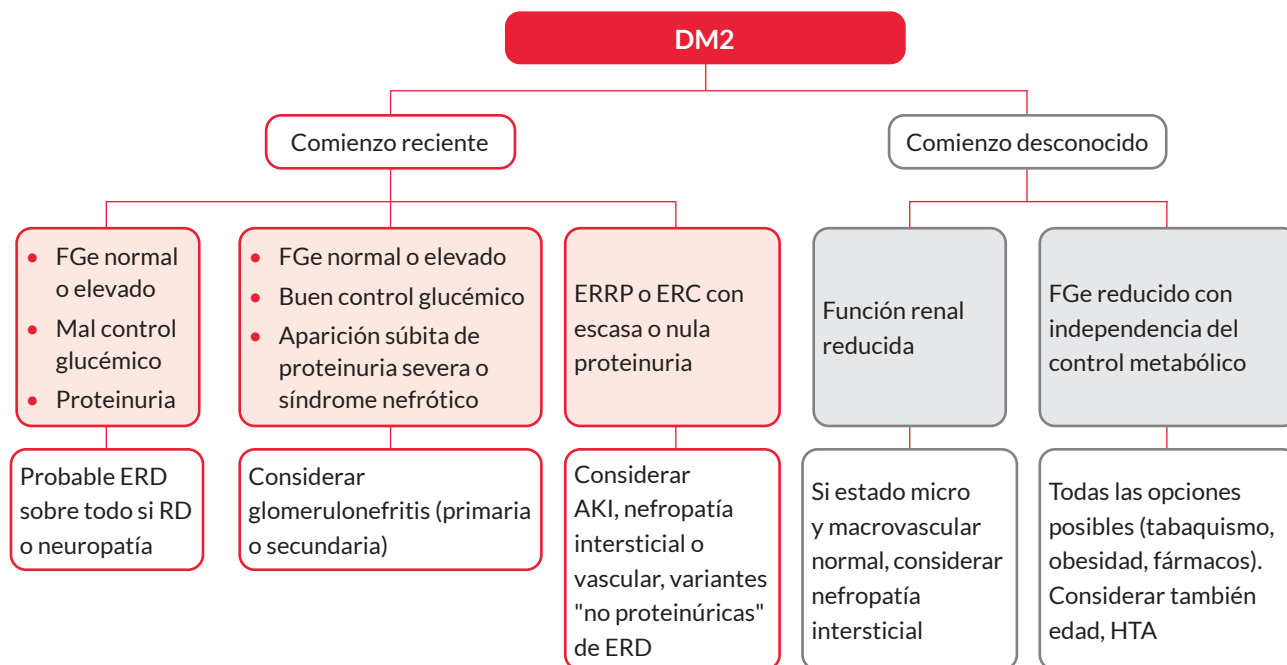
Tabla 3. Sospecha de ERND.

Circunstancias que pueden indicar ERND
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución acelerada de FGe • Aparición repentina de albuminuria • Albuminuria muy severa (EUA >3000 mg/g) o síndrome nefrótico • Sedimento urinario activo • Enfermedades sistémicas con potencial afectación renal • Antecedentes familiares de enfermedad renal no diabética • Incertidumbre sobre la etiología de la enfermedad

ERND: enfermedad renal no diabética; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Hipótesis de diagnóstico de enfermedad renal crónica en personas con DM2.



FGe: filtrado glomerular estimado; ERRP: enfermedad renal rápidamente progresiva; ERC: enfermedad renal crónica; ERD: enfermedad renal diabética; RD: retinopatía diabética; AKI: daño renal agudo (*Acute Kidney Injury*).

Fuente: Modificada de Santoro *et al.*²⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:S1-150.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33.
3. Wetmore JB, Li S, Ton TGN, Peng Y, Hansen MK, Neslusan Ch, et al. Association of diabetes-related kidney disease with cardiovascular and non-cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19:89.
4. Skolnik NS, Style AJ. Importance of Early Screening and Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2021;12 :1613-30.
5. Curtis S, Komenda P. Screening for chronic kidney disease: moving toward more sustainable health care. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020; 29:333-38.
6. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99:34-47.
7. Foreman KJ, Márquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey, M et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392:2052-90.
8. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología (Engl Ed).* 2018; 38:606-15.
9. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Vellilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MA, Martín-Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc).* 2021;156:157-65.
10. Glasscock R, Denic A, Rule AD. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. *J Bras Nefrol.* 2017;39:59-64.
11. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30:1785-805.
12. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S175-S184.
13. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease. *CJASN.* 2017;12:2032-45.
14. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Enfermos Renales: Informe 2020. [Consultado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroEnfermosRenales.aspx>
15. Gatwood J, Chisholm-Burns M, Davis R, Thomas F, Potukuchi P, Hung A, et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus. *PLoS One.* 2018;13:e0192712.
16. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:361-77.
17. Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, Najafi I, Ganji MR, Amini M, et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome. *Ren Fail.* 2015;37:572-5.
18. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes Care.* 2019;42:891-902.
19. Bermejo S, González E, López-Revuelta K, Ibernón M, López D, Martín-Gómez A, et al. Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients. *Clin. Kidney J.* 2020;13:380-8.
20. Liu D, Huang T, Chen N, Xu G, Zhang P, Luo Y, et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients-a retrospective descriptive study. *Peer J* 2018;6:e4522,
21. Kritmetapak K, Anutrakulchai S, Pongchaiyakul C, Puapairoj A. Clinical and pathological characteristics of non-diabetic renal disease in type 2 diabetes patients. *Clin Kidney J.* 2018; 11:342-7.
22. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Biesen WV, Tripepi G, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:97-110.
23. Zhuo L, Ren W, Li W, Zou G, Lu J. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:173-79.
24. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 1;5:e000412.
25. Santoro D, Torreggiani M, Pellicano V, Cernaro V, Messina RM, Longhitano E, et al. Kidney Biopsy in Type 2 Diabetic Patients: Critical Reflections on Present Indications and Diagnostic Alternatives. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5425.