

## Cribado y diagnóstico de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes mellitus

Xavier Mundet Tuduri

Jefe de Área de docencia formación e investigación, Barcelona. CAP El Carmel, Barcelona

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) en personas con diabetes mellitus es un concepto mucho más amplio que el de nefropatía diabética que se utilizaba hace unas décadas. Su detección es de importancia capital, especialmente por el profesional de Atención Primaria, por ser no solo un factor de riesgo de la evolución hacia la enfermedad renal avanzada y terminal sino también de la enfermedad cardiovascular.

El cribado debe realizarse ya en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 y de forma anual. En este artículo se describen con detalle los métodos de diagnóstico y cribado: el filtrado glomerular y la excreción urinaria de albúmina.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, tasa de filtrado glomerular, albuminuria, diagnóstico precoz.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad del metabolismo hidrocarbonado que, por diversos mecanismos, daña a distintos órganos y sistemas.

El daño orgánico no es más que la expresión de la afectación vascular, ya sea a nivel de los grandes vasos (miocardio y/o cerebro) o de los pequeños vasos que se manifiesta principalmente en la retina y en el riñón (nefropatía diabética).

Si bien la afectación macrovascular es la principal causa de morbimortalidad en el paciente con diabetes<sup>1</sup>, la afectación microvascular renal supone un reto para el sistema sanitario por su creciente prevalencia y por el elevado coste de su tratamiento<sup>2</sup>.

Debemos tener presente, sin embargo, que el daño renal en personas afectadas de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede ser debido a la propia enfermedad diabética (nefropatía diabética) o a otras causas no atribuibles directamente a la DM2 como son el envejecimiento, la coexistencia de HTA y/o la aterosclerosis que padezca el paciente. Por ello, actualmente es preferible hablar de cribado y diagnóstico de la enfermedad

renal crónica (ERC) en personas con diabetes mellitus que de nefropatía diabética, como se hacía en el pasado<sup>3</sup>.

La Atención Primaria, por su accesibilidad y longitudinalidad en la atención al paciente y por ser el ámbito en el que se realiza el control y el seguimiento de las patologías crónicas, es el lugar idóneo para el cribado y la detección precoz de la ERC para así reducir su progresión.

### Importancia del cribado y diagnóstico

Desde un punto de vista epidemiológico, la detección precoz de la ERC en personas con diabetes mellitus es clave no solo para reducir la progresión del daño renal<sup>4</sup> sino también por ser un factor de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>.

Por otro lado, la importancia de la detección y el diagnóstico precoz viene dada no solo por su elevada prevalencia<sup>6</sup>, sino también por la disminución de la calidad de vida que supone para el paciente y el coste sanitario de la misma. El cribado de la ERC ha demostrado ser coste-efectivo en términos monetarios<sup>7,8</sup>.

Los motivos que justifican la necesidad de realizar un correcto cribado y diagnóstico de la ERC dentro del programa de control y seguimiento de personas con DM2 no son únicamente la necesidad de tener una visión lo más amplia posible de la enfermedad (comorbilidades, grado de riesgo, necesidad de derivación al nefrólogo, etc.) y sus complicaciones, sino también el ajuste de la dosis (o incluso retirar) alguno de los tratamientos farmacológicos de la DM2<sup>9</sup> que pueden estar contraindicados cuando se detecta la ERC.

### Detección de la enfermedad renal crónica

La ERC puede ser la expresión de un deterioro del glomérulo y, por tanto, del filtrado glomerular o bien la afectación del parénquima intersticial y/o del túbulo renal. En el primer caso, se detectará una disminución del funcionalismo que se mide analíticamente mediante la cuantificación del filtrado glomerular (FG), mientras que en el segundo la manifestación clínica es la detección de un aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) o ambas. No es infrecuente detectar pacientes con un FG disminuido sin EUA aumentada y viceversa (EUA aumentada con FG normal).

Actualmente se considera que ya puede existir afectación renal incluso observándose EUA normal (albuminuria A1). Se trata de un situación en la que existe una hiperfiltración glomerular (G1) como consecuencia de un aumento del flujo plasmático renal. Esta fase, que no es detectable con los métodos diagnósticos actuales, es reversible si existe un correcto control glucémico. Probablemente incluso en esta fase inicial de excreción normal de albúmina, la cantidad de EUA es importante, en el sentido en que un nivel más elevado de EUA tiene más riesgo de desarrollar ERC que un nivel más bajo<sup>10-11</sup>.

Por este motivo las guías actuales de detección y manejo de la DM2<sup>12,13</sup> recomiendan la evaluación periódica de:

- Función renal (filtrado glomerular).
- Daño renal (excreción urinaria de albúmina en orina).

### FUNCIÓN RENAL

Clásicamente, la monitorización de la función renal se realizaba mediante la determinación de la creatinina plasmática (marcador endógeno procedente del metabolismo muscular). Sin embargo, los niveles de creatinina plasmática pueden verse alterados por varios factores como la edad, el sexo, la masa muscular o la dieta del paciente. Otra limitación de su uso se

debe a su baja sensibilidad (hasta que la función renal no se reduce en más del 50 % no se produce un aumento de la creatinina plasmática por encima del nivel superior de referencia). No es infrecuente detectar un nivel plasmático de creatinina normal en un paciente con un filtrado glomerular disminuido.

Por este motivo la determinación de la creatinina plasmática ha sido sustituida por la determinación del filtrado glomerular (FG).

El FG es el volumen de una sustancia que es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Lógicamente estará determinado por la edad, el sexo y la masa corporal y se considera normal en adultos jóvenes en 106 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (14).

La sustancia exógena que se monitoriza puede ser diversa (inulina, Cr-EDTA, Tc-DTPA, iotalamato, etc.) y se requiere su determinación en sangre y orina de 24 horas. Por este motivo se reserva para situaciones muy complejas que no son del ámbito de la Atención Primaria.

Ante los inconvenientes de este método para el paciente y las dificultades para el laboratorio, se han ideado diversas ecuaciones de cálculo del FG estimado a partir de variables clínicas (la edad, el sexo y la etnia) y de laboratorio (creatinina sérica) habituales y que tienen una excelente correlación con el FG real del paciente. Desde que se idearon estas ecuaciones, han sido diversas las que se han propuesto y utilizado, cada ecuación nueva supone una mejor correlación entre el FG estimado y el FG real.

La primera ecuación utilizada fue la denominada de Cockcroft. Posteriormente, se desarrollaron una serie de ecuaciones bajo el acromio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) La primera que se propuso fue la denominada MDRD-4<sup>15</sup>, que utiliza para el cálculo cuatro variables (creatinina, edad, sexo y raza). Posteriormente, y tras la estandarización de la medida de la creatinina, la ecuación recomendada utilizaba las mismas variables que la anterior, pero introduciendo un factor de corrección cuando el método de medida de la creatinina presenta trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS), por lo que se denominó MDRD-4 IDMS. Las limitaciones más importantes en el uso de esta ecuación son la imprecisión y la infraestimación sistemática cuando los valores de la eFG son superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Posteriormente, la ecuación propuesta por el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ha demostrado tener una superioridad respecto a las anteriores ecuaciones en población adulta, ya que es la que presenta mayor exactitud y capacidad predictiva del FG y es la que recomienda actualmente<sup>16</sup> la KDIGO (Tabla 1).

**Tabla 1.** Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizado).

<p><b>Ecuación CKD-EPI</b></p> <p>Etnia blanca:</p> <p>Mujeres</p> <p>Creatinina &lt; 0,7 mg/dl FGe = <math>144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Creatinina &gt; 0,7 mg/dl FGe = <math>144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Varones</p> <p>Creatinina &gt; 0,9 mg/dl FGe = <math>141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Etnia negra:</p> <p>Mujeres</p> <p>Creatinina &lt; 0,7 mg/dl FGe = <math>166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Creatinina &gt; 0,7 mg/dl FGe = <math>166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Varones</p> <p>Creatinina &lt; 0,9 mg/dl FGe = <math>163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p> <p>Creatinina &gt; 0,9 mg/dl FGe = <math>163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></p>
<p><b>Ecuación MDRD-IDMS</b></p> <p>FGe = <math>175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742</math> (si mujer)  <math>\times 1,21</math> (si etnia negra)</p> <p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; FGe: filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); IDMS: espectrometría de masas-dilución isotópica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. Creatinina = concentración sérica de creatinina en mg/dl. Edad en años.</p>

**Tabla 2.** Limitaciones en el uso de ecuaciones de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporal extremo: IMC &lt; 19 kg/m<sup>2</sup> o &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o malnutrición</li> <li>• Alteraciones de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)</li> <li>• Enfermedad hepática grave, edema generalizado o ascitis</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Insuficiencia renal aguda o deterioro agudo de la función renal en pacientes con ERC</li> <li>• Pacientes en diálisis</li> <li>• Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal</li> </ul> <p>IMC: índice de masa corporal; FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica.</p>
---

Aunque la ecuación de estimación de filtrado glomerular se correlaciona con bastante precisión con el valor real del filtrado glomerular, deben tenerse en cuenta aquellas situaciones clínicas en que no es adecuado utilizar las fórmulas de estimación ya que pierden su validez (Tabla 2).

## DAÑO RENAL

El daño renal se puede detectar de manera directa mediante la biopsia renal (no aplicable en AP) o indirectamente por la presencia de albúmina en la orina, alteraciones del sedimento urinario o mediante técnicas de imagen.

Si bien las alteraciones del sedimento urinario (hematíes dismórficos, cilindros hemáticos) o en la ecografía renal (disminución del tamaño renal, hidronefrosis o cicatrices corticales) son hallazgos orientativos de daño renal, no son la base del diagnóstico y menos en Atención Primaria.

Clínicamente, el daño renal se manifiesta por un aumento de la excreción en orina de la albúmina (EUA). Cuando no hay daño renal se puede eliminar por la orina hasta un máximo de 30 mg de albúmina en 24 horas. Cuando la EUA es superior a este valor hablamos (incorrectamente) de microalbuminuria o fase A2 de la clasificación de KDIGO. Cuando la EUA supera los 300 mg en 24 horas se considera que el daño renal es importante y nos referimos a este estadio (macroalbuminuria) como el estadio A3 de la clasificación de la KDIGO.

Para una correcta determinación de la EUA debe recogerse orina eliminada en 24 horas. Sin embargo numerosos estudios han demostrado una excelente correlación entre la EUA en 24 horas y el cociente albúmina-creatinina en orina matinal puntual recogida después el descanso nocturno<sup>17-18</sup>. La variabilidad de la EUA a lo largo de día es muy elevada y puede ser superior durante el horario diurno (25 %) respecto al horario nocturno<sup>19</sup>, motivo por el cual se ha estandarizado la recogida de orina al levantarse el paciente por la mañana<sup>20</sup>.

Por ello, el método de cribado actualmente recomendado en Atención Primaria por la facilidad en su determinación y su buena correlación con la EUA total excretada durante las 24 horas se basa en la cuantificación de la cantidad de albúmina y de creatinina en la orina y el cálculo del cociente entre la concentración de albúmina y de creatinina en orina<sup>12-13</sup>. Los valores de EUA están resumidos en la Tabla 3.

Los métodos de determinación de la EUA mediante tira reactiva de proteinuria o de albuminuria o la determinación de la albuminuria en orina matinal han quedado obsoletos por

**Tabla 3.** Métodos diagnósticos de la nefropatía.

		NO NEFROPATÍA Albuminuria A1	NEFROPATÍA	
			Microalbuminuria (Albuminuria A2)	Fase proteinuria (Albuminuria A3)
Orina matinal	Tiras proteinuria	-	-	+
	Tiras microalbuminuria	-	+	+
	Microalbuminuria	< 20 mg/l	20-199 mg/l	> 200 mg/l
	Albúmina creatinina orina	< 30 mg/g	> 30 mg/g	> 300 mg/g
Orina 24 h	Microalbuminuria	< 30 mg/24 h	30-300 mg/24 h	> 300 mg/24 h
	Albúmina creatinina orina	< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/mg
Orina minutada (nocturna, 12 h, 24 h)	Microalbuminuria	< 20 mcg/minuto	20-200 mcg/minuto	>200 mcg/minuto

- Los AINES pueden disminuir falsamente los valores de microalbuminuria al disminuir su excreción renal.
- En un mismo individuo existe una fuerte variabilidad (coeficiente 30-50%) en la excreción de albúmina, por lo que una sola muestra es insuficiente tanto para el diagnóstico como para valorar cambios evolutivos.
- El cociente albúmina-creatinina en el varón es ligeramente inferior (20 mcg/g).

Fuente: redGDPS.

la universalización de la determinación del cociente albúmina-creatinina en el laboratorio. Únicamente en el caso de no disponer de la determinación del cociente albúmina-creatinina por parte del laboratorio se pueden utilizar estas alternativas.

La EUA también puede fluctuar día a día hasta un 40%<sup>20</sup>, sobre todo en las fases iniciales, por lo que no es infrecuente observar que un paciente con EUA elevada en una determinación se normaliza posteriormente. Por ello, y para realizar un diagnóstico correcto, es necesario disponer de dos determinaciones de EUA patológicas en un intervalo de como mínimo tres meses.

En segundo lugar debemos tener presente que la EUA puede estar elevada por otras causas distintas a la nefropatía diabética, que deben descartarse previamente al diagnóstico pues pueden falsearlo (Tabla 4).

### Periodicidad del cribado

Respecto al cribado de la ERC, en pacientes con DM2, debido a que la enfermedad renal puede preceder al diagnóstico de la diabetes mellitus, el cribado deberá realizarse ya en el mismo

momento del diagnóstico. Posteriormente, se recomienda realizarlo de forma anual, especialmente si se presenta comorbilidad cardiovascular y/o HTA.

Si bien la periodicidad del cribado se ha establecido de forma anual, recientemente se ha recomendado individualizar el inicio, la frecuencia y la finalización del cribado en función de los perfiles de riesgo cardiovascular y/o renal y las preferencias de cada individuo<sup>13</sup>.

La HTA y la DM2 son patologías muy prevalentes en la Atención Primaria y que se presentan frecuentemente asociadas a la ERC. Son consideradas factores de susceptibilidad, iniciación y progresión de la enfermedad renal, además de contribuir al aumento del riesgo cardiovascular asociado. Por este motivo, su manejo y control es también muy importante en la prevención y detección precoz y la base para el retraso de la progresión de la ERC.

Otras situaciones prioritarias respecto al cribado en población sin diabetes son las personas mayores de 60 años, pacientes con tratamiento crónico con AINES y antecedentes familiares de enfermedad renal hereditaria.

### Clasificación de la ERC

Como podemos deducir a partir de lo enumerado anteriormente, para clasificar la ERC en estadios debemos tener en cuenta no solamente el grado de deterioro del FG sino también la cantidad de albúmina excretada en la orina.

La clasificación de la ERC actualmente aceptada es la que propone la KDIGO<sup>13</sup> en 6 estadios según el FG y en 3 según el nivel de excreción de la albúmina ya comentada en otros artículos de este suplemento.

**Tabla 4.** Causas de elevación de la EUA.

- Causas fisiológicas
  - Ejercicio
  - Enfermedad aguda/fiebre
  - Dieta hiperproteica
- Causas genitourinarias:
  - Hematuria/menstruación
  - Infección urinaria
  - Contaminación de la muestra por flujo vaginal
- Patología de base
  - Descompensación aguda de la diabetes mellitus
  - Mal control de la hipertensión
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
- Otras: nefropatía

Fuente: Elaboración propia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Pujades-Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
2. Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; Suppl 2:S577-S581. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.007.
3. Chen Y, Lee K, Ni Z, He J C: Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis* 2020; 6:215-225. doi: 10.1159/000506634.
4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104.
5. Rodríguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turró-Garriga O, Barrot-De la Puente J, Franch-Nadal J, Mundet-Tuduri X. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain. *BMC Nephrology* 2014;15:150-16.
6. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, Coll-de Tuero G. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrology* 2013;14:46-53.
7. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, Rigatto C, Koolage C, Sood MM et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(5):789-97.
8. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, et al. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(2): 279-91.

9. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García M. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database, Primary Care Diabetes. 2021;15:588-595. doi: 10.1016/j.pcd.2021.02.003.
10. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195-200.
11. Klimontov VV, Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):474-479. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.014.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl.1): S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
14. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3 Suppl 3):S4-16.
15. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendrikson S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
17. Mundet Tudurí X, Carmona, Espinosa González N, López Roadway C, Carrera Font T, Romea Lecumberri S, Gimbert Rafols R, Martí Montesa J. El Cociente Albúmina-Creatinina como diagnóstico de la nefropatía en diabéticos tipo 2. *Med Clin*. 2001;116(19):732-733.
18. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Nephrol*. 2010;21:1355.
19. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 1984;3(1):101-3.
20. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:243-62.
21. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:195-200.
22. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: A nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(6):520-9.
23. Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2013;61(4 suppl 2):S12-23.