MAYO formación

Monografías de la redGDPS

n.º 4

Enfermedad renal diabética crónica. Visión desde atención primaria

Coordinador: M. Mata Cases
Autores: A. Rodríguez Poncelas y J. Franch Nadal

Actividad con número de registro 09/020864-MD, acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **0,9 créditos**

almirall
feel the science

Con el aval de
Fundación redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud



Monografías
de la
redGDPS

Edita:

MAYO

©2017 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona
López de Hoyos, 286
28043 Madrid

ISBN: 978-84-9905-225-0
Depósito legal: B-29.189-2017

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Monografías de la redGDPS
n.º 4

Coordinador
Manel Mata Cases
Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià del Besòs (Barcelona)

Enfermedad renal diabética crónica. Visión desde atención primaria

Autores
Dr. Antonio Rodríguez Poncelas
Médico de Atención Primaria. EAP Anglès (ICS-Girona)
Dr. Josep Franch Nadal
Médico de Atención Primaria. EAP Raval Sud (ICS-Barcelona)

Índice

1	Introducción	7
2	Cómo explorar la función renal desde atención primaria	7
3	Definición de enfermedad renal crónica	9
4	Prevalencia de la ERC en pacientes con diabetes en España	11
5	Factores de riesgo para la ERC en la DM2	13
6	Enfermedad renal crónica en el anciano	14
7	Definición e identificación de la progresión de la ERC	16
8	Uso de antidiabéticos según el filtrado glomerular	18
9	Criterios de derivación al nefrólogo	21
10	Mensajes clave	22
11	Bibliografía	23

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. Su prevalencia está sufriendo un incremento progresivo en los últimos años. En 2012 se publicó el primer estudio epidemiológico poblacional de ámbito nacional (estudio di@bet.es)[1], en el que se demostró que la DM afecta al 13,8% de la población adulta de España.

Pero la importancia real de padecer DM es el incremento del riesgo de desarrollar determinadas complicaciones, entre las que destaca la nefropatía diabética (primera causa de diálisis renal en los países desarrollados). Estas complicaciones van a incrementar la morbimortalidad y empeorarán la calidad de vida de las personas que las padecen.

Cómo explorar la función renal desde atención primaria

El incremento de la incidencia y la prevalencia de la DM han conllevado también un importe aumento de la enfermedad renal como complicación crónica de la DM. Este hecho obliga a explorar periódicamente la función renal en todos los pacientes en los que se detecte una DM.

La atención primaria es la puerta de entrada a nuestro sistema sanitario, y además permite ofrecer un seguimiento continuado y de calidad a las personas con DM. Para ello, es necesario no sólo fijar unos objetivos individualizados de control metabólico, sino realizar una cuidadosa exploración de las posibles repercusiones de la enfermedad en cada paciente.

La exploración del funcionalismo del riñón desde el nivel asistencial de atención primaria se basa en dos determinaciones de laboratorio:

- El filtrado glomerular (FG), que se corresponde con el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (mL/min) y existen varios métodos para cuantificarlo, pero se considera que el de mayor valor en la práctica clínica es su estimación a partir de una fórmula matemática basada en estudios poblacionales. El FG estimado (FGe) es más fiable que la medición sólo de la creatinina plasmática, especialmente en los pacientes con DM[2]. De las varias fórmulas existentes, se recomienda utilizar la del Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) por ser la más precisa[3]. Se considera que cuando el FGe es <60 mL/min/1,73 m^2 los riñones no están realizando correctamente su función y, por tanto, se habla de insuficiencia renal. En la tabla 1 se definen los criterios de normalidad para esta determinación.
- La albuminuria, o excreción de albúmina por la orina. En condiciones normales, se excretan por los riñones pequeñas cantidades de proteínas, como la albúmi-

Tabla 1. Categorías de riesgo en función del FGe en la ERC

Categoría según FGe	FGe (mL/min/1,73 m²)	Términos
G1	≥90	Normal o alto
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera-moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada-gravemente disminuido
G4	29-15	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.

na. Cuando estas pérdidas están incrementadas de forma anómala implica que hay una lesión en la pared del endotelio incapaz de contenerlas en el flujo sanguíneo. Por tanto, el incremento patológico y persistente de la albuminuria se considera tanto un marcador de daño renal como un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) por lesión del endotelio. A menudo, es el primer indicador de una enfermedad renal crónica (ERC)[4]. No todos los pacientes con ERC y una disminución del FGe tienen albuminuria. La determinación del cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina tiene mayor valor que la simple determinación de la albuminuria, que puede encontrarse muy determinada por ciertos factores, como el esfuerzo físico. Para detectarla es necesario realizar más de una medición, preferiblemente en la primera micción de la mañana (no tan importante si se mide el CAC), y al menos en 2 o 3 muestras deberían estar elevadas, durante un periodo de 3-6 meses, para confirmar el diagnóstico de albuminuria patológica[2,5]. La asociación de la albuminuria con la ECV y la ERC terminal es continua, y está presente ya con valores considerados normales (<30 mg/g). Se recomienda prescindir del uso de los términos microalbuminuria o macroalbuminuria e informar de los niveles de albúmina en orina como una variable continua[2,6] (p. ej., CAC= 6,8 mg/g). En la tabla 2 se definen los criterios de normalidad para esta determinación.

Tabla 2. Categorías de albuminuria en la ERC

Categoría	CAC (mg/g creatinina)	Términos
A1	<30	Normal a ligeramente aumentado
A2	30-299	Moderadamente aumentado
A3	≥300	Severamente aumentado

CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 3. Criterios para definir la ERC (debe existir alguno de los siguientes criterios durante más de 3 meses)

Marcadores de daño renal (1 o más)	• Alteraciones histológicas en la biopsia renal • Presencia de albuminuria (CAC ≥30 mg/g) • Alteraciones en el sedimento urinario • Alteraciones estructurales en las pruebas de imagen • Historia de trasplante renal
Disminución del FGe	• FGe <60 mL/min/1,73 m^2 (FGe en las categorías G3a-G5)

CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.

Definición de enfermedad renal crónica

Aunque hay que considerar siempre que las personas con diabetes pueden tener otras causas responsables de la presencia de una ERC, lo más frecuente es que la disfunción del riñón se deba a la propia DM[2,7], especialmente como consecuencia de la hiperglucemia mantenida en el tiempo. La DM es la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT). Según los datos de la Sociedad Española de Nefrología de 2010, la DM representa la principal causa de ERC avanzada en España, y es responsable del 24,7% de los casos de tratamiento sustitutivo renal, aunque en algunas regiones, como las Islas Canarias, esta tasa alcanza el 45%[8].

Se define ERC como la presencia de alteraciones de la estructura o de la función renal, presentes durante más de 3 meses, con implicaciones para la salud[2] (tabla 3).

Estadios de la ERC y sus implicaciones clínicas

Tanto la organización internacional Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO)[2] como los diferentes consensos españoles[9-11] aconsejan una clasificación pronóstica de la ERC basada en los diferentes estadios del FGe y la albuminuria. Esta clasificación contempla una división de 6 categorías de riesgo en función del FGe (G1, G2, G3a, G3b, G4 y G5) y otras 3 según los niveles de CAC: A1) valores normales o ligeramente aumentados (<30 mg/g creatinina); A2) valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g creatinina), y A3) valores severamente aumentados (≥300 mg/g creatinina) (figura 1).

Se ha demostrado que tanto la albuminuria como el FGe se asocian de forma independiente al aumento de episodios de ECV, la mortalidad por ECV y por cualquier causa de mortalidad[12,13].

Se ha observado que los pacientes con DM y ERC tienen una incidencia de ECV similar a los pacientes con una enfermedad coronaria previa[14]. Además, en estudios de cohortes realizados en pacientes con DM se ha observado que el incremento de riesgo de la ECV y mortalidad se presenta sólo en los que presentan ERC; en cambio, los pacientes con niveles de albuminuria y FGe normales tienen un riesgo similar a la población sin DM[15,16].

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (mL/min/1,73 m²)	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Figura 1. Estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC) según la guía KDIGO de 2012. Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para 5 sucesos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría de «bajo riesgo», y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido de los colores amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes. ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney Disease Global Outcomes. (Tomada de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kid Int. Suppl. 2013; 3(1): 1-150. Con permiso de Elsevier en representación de la International Society of Nephrology)

La disminución del FGe y el aumento de los niveles de CAC en pacientes con DM tipo 2 (DM2) son factores de riesgo independientes, y aumentan el riesgo de ECV también en España, como ha demostrado el estudio PERCEDIME2[13]. Al comparar diferentes niveles de FGe, los pacientes con DM2 y un FGe entre 30 y 44 mL/min/m² y un FGe <30 mL/min/1,73 m² mostraron un mayor riesgo de ECV (*Odds ratio* [OR]= 2,3; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,4-3,9; y OR= 4,1; IC del 95%: 1,6-10,2, respectivamente). Asimismo, los participantes con cifras de CAC ≥30 mg/g creatinina respecto a los participantes con valores <30 mg/g creatinina tenían mayor riesgo de ECV, especialmente con niveles de CAC >300 mg/g creatinina (OR= 1,6; IC del 95%: 1,1-2,4 para niveles de CAC= 30-299 mg/g; OR= 3,9; IC del 95%: 1,6-9,5 para niveles de CAC ≥300 mg/g) (figura 2).

Finalmente, los costes globales del cuidado de los pacientes diabéticos con ERC son muy elevados. Los estudios comparativos de costes entre la población con DM

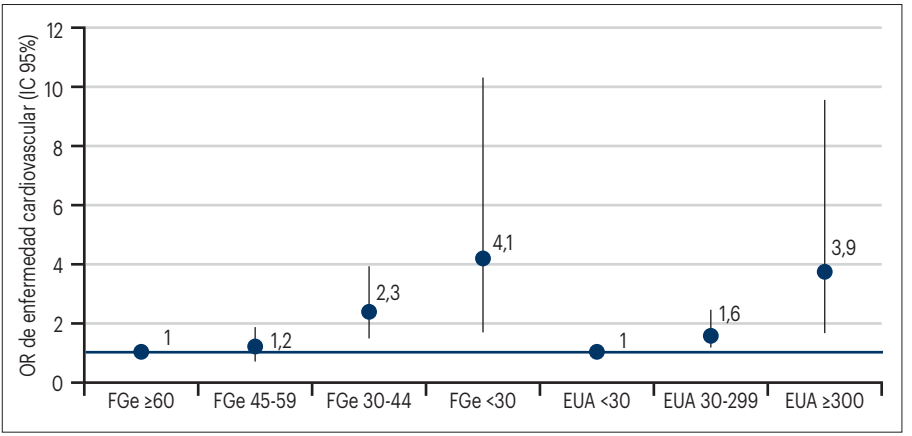


Figura 2. Estudio PERCEDIME2. Riesgo de ECV en la DM2 según los niveles de FGe y albuminuria[13]. DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; OR: *odds ratio;* EUA: excreción urinaria de albúmina

y la no diabética de la misma edad, sexo y médico de cabecera, han demostrado que si bien la DM2 incrementa los costes directos anuales en un 72,4%, el mayor responsable de esta desproporción es la presencia de una ERC en estadio 5 (en modelos multivariantes muestra una OR de 10,4; p <0,001)[17].

Prevalencia de la ERC en pacientes con diabetes en España

El estudio EPIRCE[18] estimó que aproximadamente un 10% de la población española adulta padecía algún grado de insuficiencia renal, y frecuentemente coexistía con los factores de riesgo cardiovascular clásicos: obesidad (26%), dislipemia (29%), hipertensión arterial (HTA) (24%), DM (9,2%) y tabaquismo (25%).

Sin embargo, entre la población con DM, la ERC es mucho más frecuente. Diferentes estudios cifran su prevalencia en un 20-40%, con importantes variaciones geográficas[2]. En España se ha observado que más del 35% de los pacientes con DM2 tienen microalbuminuria, proteinuria o ERC[19].

El estudio PERCEDIME2[13], realizado en el ámbito nacional de la atención primaria española, incluyó a 1.145 pacientes con DM2, una edad >40 años y, al menos, 2 determinaciones del FGe <60 mL/min y/o CAC ≥30 mg/g creatinina durante ≥3 meses. En él se demostró que un 27,9% de los pacientes con DM2 tenían ERC: el 3,5% categoría G1, el 6,4% G2, el 16,8% G3 (11,6% G3a y 5,2% G3b) y el 1,2% categorías G4 y G5 (estas categorías se agruparon debido a su baja prevalencia) (figura 3). Un 15,4% presentaba albuminuria (CAC ≥30 mg/g): el 13% un CAC de 30-299 mg/g y el 2,4% un CAC ≥300 mg/g.

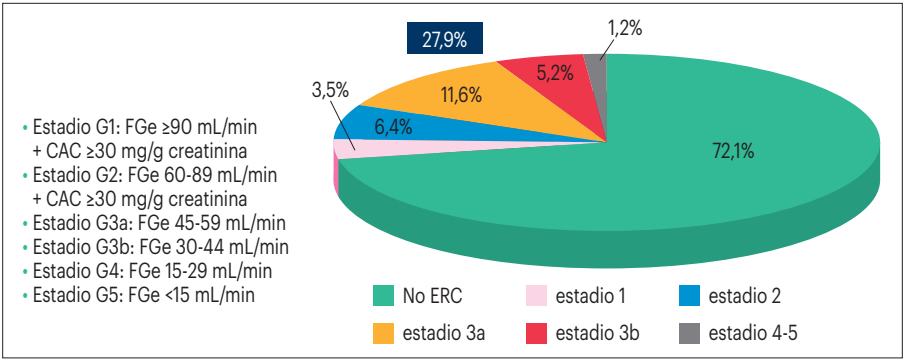


Figura 3. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en población con DM2 en España. Estudio PERCEDIME2[13]. CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; FGe: filtrado glomerular estimado

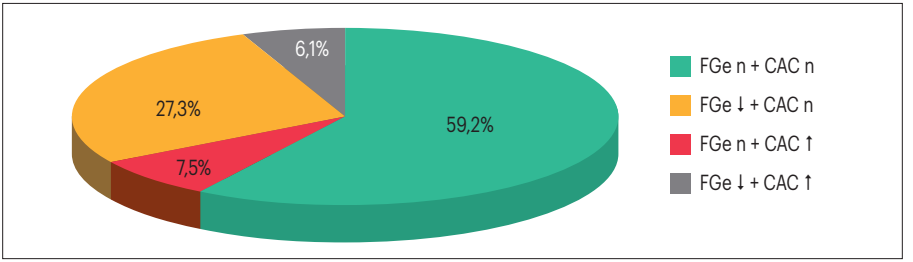


Figura 4. Estudio PERCEDIME2: coexistencia de la reducción del filtrado glomerular estimado (FGe) con la presencia de una excreción aumentada de albuminuria (CAC)[13]

De los participantes con un FG <60 mL/min, el 69,4% tenía un CAC <30 mg/g y el 30,6% un CAC ≥30 mg/g (figura 4).

El uso de grandes bases de datos permite realizar estudios observacionales de gran potencia con obtención de resultados de gran interés clínico. En Cataluña se dispone de la base de datos del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP), que recoge la historia clínica de todas las personas atendidas por el Instituto Català de la Salut (aproximadamente un 75% del total de la población). Esta base de datos ha demostrado repetidamente su utilidad para la investigación[20]. En el terreno de la DM2, y más concretamente de la ERC, ha proporcionado datos para los estudios GIRODIAB control y e-Control[21], realizados en Girona y en toda Cataluña, respectivamente. En la tabla 4 se muestran algunos datos no publicados de estos estudios.

Sin embargo, en la última revisión de la base de datos del e-Control, con datos aún no publicados (subestudio Comorbilidades de 2016, a partir de una comunicación personal de M. Mata), sobre un total de 336.198 pacientes con DM2 que tenían reali-

Tabla 4. Prevalencia de insuficiencia renal y excreción aumentada de albúmina en los estudios GIRODIAB control (datos del SIDIAP en población con DM2 de Girona, 2009) y e-Control (datos del SIDIAP en población con DM2 en Cataluña, 2009)

	GIRODIAB control	e-Control
Variable	n (% DM2 con registro)	n (% DM2 con registro)
Albuminuria (CAC) disponible	19.310 (78,57)	171.663 (59,65)
CAC <30 mg/g creatinina	15.974 (82,72)	142.438 (83,27)
CAC ≥30 mg/g creatinina	3.336 (17,28)	28.625 (16,73)
CAC 30-299 mg/g creatinina	2.852 (14,77)	25.522 (14,92)
CAC ≥300 mg/g creatinina	484 (2,51)	3.103 (1,81)
FGe disponible	19.371 (78,81)	174.571 (60,87)
FGe ≥60 mL/min/1,73 m^2	15.540 (80,22)	139.656 (80)
FGe <60 mL/min/1,73 m^2	3.831 (19,78)	34.915 (20)
FGe 30-59 mL/min/1,73 m^2	3.540 (18,27)	32.436 (18,58)
FGe 15-29 mL/min/1,73 m^2	244 (1,26)	2.062 (1,18)
FGe <15 mL/min/1,73 m^2	47 (0,24)	417 (0,24)

CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; DM2: diabetes mellitus; FGe: filtrado glomerular estimado; SIDIAP: Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària.

zado un FG, la prevalencia de insuficiencia renal grave (FGe <30 mL/min/1,73 m^2) era del 3,95%, cifra claramente superior a los datos obtenidos en estudios previos.

Factores de riesgo para la ERC en la DM2

En el análisis multivariado del estudio PERCEDIME2[13] se observó que la enfermedad renal crónica se asociaba a la edad, al sexo femenino y a cifras de presión arterial sistólica (PAS) ≥150 mmHg (tabla 5). Incluso cifras de PAS ≥140 mmHg ya se asociaban a un aumento de la prevalencia de enfermedad renal crónica. La presencia de comorbilidades (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o enfermedad arterial periférica) se relacionó con un aumento de la prevalencia de enfermedad renal crónica.

Como veremos en próximos apartados, la edad es el factor de riesgo más importante, puesto que fisiológicamente se pierden nefronas con los años de vida. Para algunos autores este hecho cuestionaría el límite de 60 mL/min/1,73 m^2 en el FGe como diagnóstico de insuficiencia renal, a partir de los 70 años, especialmente en mujeres.

Tabla 5. Factores asociados a la ERC en pacientes con DM2 en el estudio PERCEDIME2[13]

Variables	OR (IC del 95%)
Edad (años):	
• <50	1
• 70-79	3,24 (1,53-6,86)
• >80	7,84 (3,50-17,54)
Sexo:	
• Varones	1
• Mujeres	1,36 (1,01-1,84)
PAS (mmHg)	
• <140	1
• 140-149	1,01 (0,67-1,51)
• ≥150	1,61 (1,03-2,53)
Tiempo de evolución de la DM2 (años)	1,02 (1,01-1,04)
Cardiopatía isquémica	1,02 (1,01-1,04)
Insuficiencia cardiaca	2,69 (1,64-4,40)
Enfermedad arterial periférica	2,71 (1,69-4,35)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

Enfermedad renal crónica en el anciano

La prevalencia de la ERC aumenta con la edad. Sin embargo, existen dudas razonables sobre si la alta prevalencia de ERC en la población de edad avanzada es un estado patológico o el resultado del envejecimiento fisiológico general del organismo (figura 5).

Además, los criterios tradicionales de diagnóstico y clasificación de la ERC basados en los valores del FGe se calculan sobre la base de fórmulas no validadas para este grupo de población, sin tener en cuenta ni los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento ni las patologías propias de esta edad. Actualmente se discute si se deberían aplicar los mismos criterios diagnósticos de ERC en las personas de edad avanzada que en la población más joven[22].

El sobrediagnóstico de la enfermedad no es una situación inocua. Puede ser fuente de ansiedad y estrés en las personas mayores, con las consiguientes derivaciones innecesarias al nefrólogo y un exceso de pruebas de laboratorio que no modificarán el manejo clínico de la enfermedad. Además, puede interferir en la realización de se-

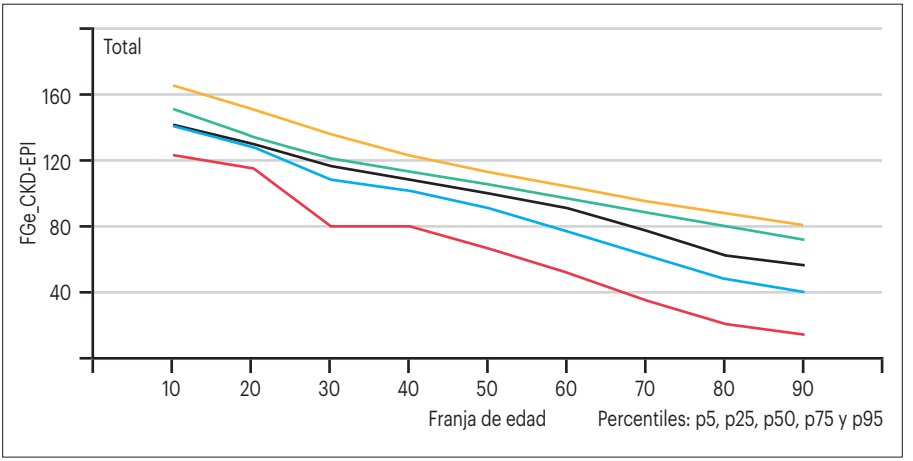


Figura 5. Valores de referencia del filtrado glomerular estimado (FGe) en una cohorte de 13.376 individuos con DM2 en Girona en función de la edad. (Datos no publicados, cortesía de A. Rodríguez Poncelas)

guros de vida o el uso de determinados fármacos. Por todo ello, no suele recomendarse realizar un cribado sistemático de la enfermedad renal en pacientes de edad avanzada, a excepción de los diabéticos.

Recientemente se ha propuesto una definición de la ERC en función de la edad del individuo para distinguir los cambios determinados por la edad de los relacionados con la enfermedad en el FGe[23]:

- En sujetos menores de 40 años se define la ERC por valores de FGe <75 mL/min/1,73 m^2.
- En sujetos de 40-65 años de edad se define la ERC por valores de FGe <60 mL/min/1,73 m^2.
- En sujetos mayores de 65 años sin albuminuria o proteinuria, la ERC se define por valores de FGe <45 mL/min/1,73 m^2.

Si aplicamos estos criterios en la base de datos del e-Control, observamos que el 28% de los casos tienen un FGe <60 mL/min/1,73 m^2, pero sólo el 13% un FGe <45 mL/min/m^2, lo que implica una reducción muy importante de la prevalencia.

También a partir de la base de datos SIDIAP se realizó otro estudio específico en pacientes con DM2 mayores de 65 años (e-Control DM65) para comprobar el grado de control metabólico, el tratamiento y la presencia de complicaciones[24]. Globalmente se observó que el control metabólico es mejor en las personas de edad avanzada, aunque la prevalencia de las complicaciones es más alta. Así, por ejemplo, en lo que se refiere a la ERC observamos los datos recogidos en la figura 6.

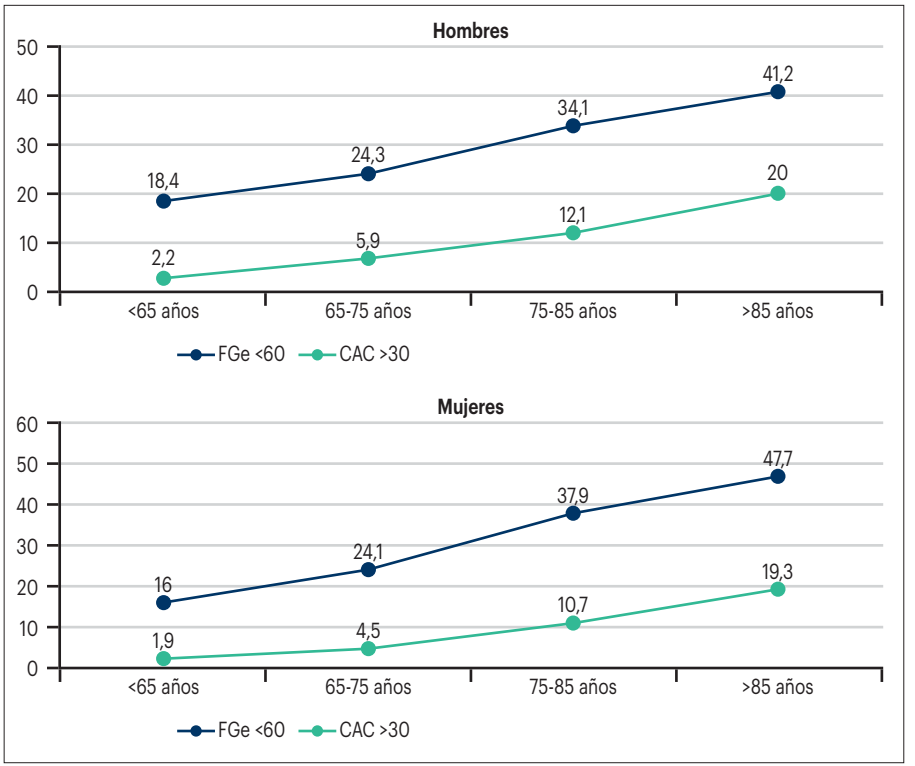


Figura 6. Prevalencia de ERC (FGe y CAC) en función de la edad. Estudio e-Control DM65[21]. CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado

Definición e identificación de la progresión de la ERC

En condiciones normales se produce una disminución del FGe de 0,7 a 1 mL/min/1,73 m^2/año a partir de los 40 años de edad[2]. En pacientes con un nuevo diagnóstico de ERC, se aconseja repetir el FGe en un periodo no inferior a 3 meses para descartar un deterioro renal agudo por factores exógenos: depleción de volumen por diarrea, vómitos, diuréticos u otros fármacos que provoquen alteraciones hemodinámicas, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Si la situación clínica lo indica, podría repetirse el FGe en un periodo inferior a los 3 meses.

Se considera que la hiperfiltración glomerular es una manifestación precoz de la ERC, de carácter inicialmente compensador, pero que predice la aparición de albu-

minuria y la disminución del FGe en la DM2[25,26]. En la DM2, al comparar a los pacientes con hiperfiltración glomerular con los que no presentaban hiperfiltración, se observó una mayor progresión del deterioro de la función renal en los que tenían hiperfiltración; la reducción de la hiperfiltración se acompañó de un enlentecimiento en el deterioro del FGe[26].

En las tablas 6 y 7 se recogen unas recomendaciones que permiten concienciar sobre la importancia de la hiperfiltración glomerular y su correcta valoración.

Tabla 6. Definir e identificar la progresión de la ERC

1. Valorar el FGe y la albuminuria, al menos 1 vez al año en pacientes con ERC y bajo riesgo de progresión: la valoración debe ser más frecuente en individuos con alto riesgo de progresión y/o si las mediciones implican cambios en las decisiones terapéuticas
2. Hay que tener presente que son frecuentes las pequeñas fluctuaciones en el FGe, y no necesariamente indican una progresión de la ERC
3. Se define la progresión de la ERC en función de alguno de los siguientes criterios:
   - Disminución en la categoría de FGe (≥90 [G1], 60-89 [G2], 45-59 [G3a], 30-44 [G3b], 15-29 [G4], <15 [G5] mL/min/1,73 m^2). Una disminución del FGe se define como un retroceso en su categoría de FGe acompañado de un descenso ≥25% del FGe basal
   - Se define la progresión rápida como la disminución sostenida del FGe de más de 5 mL/min/1,73 m^2/año
   - El número de medidas de creatinina en plasma y el tiempo de seguimiento aumentan la fiabilidad de los resultados al valorar la progresión de la ERC
4. En las personas con una progresión de la ERC, hay que revisar el control y el tratamiento, valorar las posibles causas reversibles de progresión, y considerar la derivación al especialista

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.

Tabla 7. Factores predictores de la progresión de la ERC

- Hiperfiltración glomerular
- Nivel de FGe
- Nivel de albuminuria
- Edad
- Sexo
- Raza/etnia
- Presión arterial elevada
- Hiperglucemia
- Dislipemia
- Tabaquismo
- Obesidad
- Enfermedad cardiovascular
- Exposición a agentes nefrotóxicos

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.

Uso de antidiabéticos según el filtrado glomerular

Uno de los grandes problemas con los que se enfrentan los clínicos es el adecuado tratamiento de la hiperglucemia en las personas con DM2, puesto que la enfermedad y sus complicaciones son variables en el tiempo. La función renal posiblemente es el mayor factor limitante que nos encontramos en la práctica clínica respecto al uso de algunos fármacos antidiabéticos, básicamente por el mayor riesgo de aparición de una hipoglucemia grave.

Un consenso español define con gran claridad esta situación y establece los principales problemas y recomendaciones para cada familia farmacológica[9]:

- Metformina. Obtener el FGe antes de iniciar un tratamiento con metformina y posteriormente, al menos, cada año; la determinación del FGe debe ser más frecuente en los individuos con riesgo de insuficiencia renal (p. ej., los ancianos). La metformina está contraindicada en los pacientes con un FGe <30 mL/min/1,73 m^2. No se recomienda iniciar la administración de metformina en pacientes con un FGe de 30-45 mL/min/1,73 m^2, o en tal caso realizar controles frecuentes del FGe, y si éste disminuye retirar la metformina. Si un paciente está tomando metformina y el FGe disminuye a valores <45 mL/min/1,73 m^2, hay que evaluar los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Se debe retirar la metformina si el FGe desciende a valores <30 mL/min/1,73 m^2.
- Sulfonilureas. La glibenclamida y la glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan la acción hipoglucemiante, y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en la ERC, lo que puede producir hipoglucemias graves y prolongadas. La glibenclamida debe evitarse en pacientes con cualquier estadio de ERC, al ser la sulfonilurea con mayor riesgo de provocar hipoglucemia, y porque se dispone de otras alternativas. La glimepirida debería limitarse a los pacientes diabéticos con un FG >60 mL/min/1,73 m^2, ajustando la dosis.

  La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que son eliminados en su mayor parte por la orina, por lo que tienen un menor riesgo de producir hipoglucemias graves. Las fichas técnicas de ambos fármacos indican que pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal.

  En caso de utilizar una sulfonilurea, se recomienda optar por la gliclazida o la glipizida (ajustando la dosis).
- Glinidas. La repaglinida puede utilizarse en cualquier grado de ERC, incluso en pacientes en diálisis. A pesar de ello, es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg) y aumentarla progresivamente. La nateglinida, pese a tener un metabolismo hepático, se degrada a metabolitos activos que se excretan en el riñón, por lo que no está recomendada en la ERC.
- Pioglitazona. Tiene un metabolismo hepático; su excreción urinaria es muy baja, por lo que no es necesario ajustar la dosis ni en los pacientes en diálisis.

- Inhibidores de alfaglucosidasa. Tanto la acarbosa como el miglitol y sus metabolitos se acumulan en la ERC, por lo que su uso no está recomendado.
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. Aunque comparten el mismo mecanismo de acción, las gliptinas presentan importantes diferencias farmacocinéticas que condicionan su forma de utilización en la ERC. Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal y es necesario ajustar la dosis cuando el FGe es <50 mL/min/1,73 m^2. La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar, por lo que su semivida apenas se prolonga en la ERC y no precisa ajuste de dosis.
- Agonistas del receptor GLP1. Según sus respectivas fichas técnicas, exenatida, exenatida LAR y lixisenatida pueden usarse sin ajuste de dosis en pacientes con un FG >50 mL/min/1,73 m^2. Liraglutida tampoco requiere ajuste de dosis con FG >60 mL/min/1,73 m^2. Exenatida puede emplearse en pacientes con un FG de 30-50 mL/min/1,73 m^2, procediendo después a una cuidadosa escalada de dosis, hasta una dosis máxima de 5 mg/12 h. Lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos. Aunque se ha comunicado la eficacia y seguridad de la liraglutida en pacientes con una insuficiencia renal crónica (IRC) moderada, la escasa experiencia clínica justifica que, en la ficha técnica, no se recomiende su empleo si el FG es <60 mL/min/1,73 m^2. En general, en los pacientes con un FG <30 mL/min/1,73 m^2, los GLP1-RA no deben utilizarse, dada la falta de experiencia clínica al respecto.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-inh). Actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal. La eficacia de los SGLT2-inh depende de la función renal, que disminuye en los pacientes con una IRC moderada, y es prácticamente nula en la IRC avanzada.
- Insulina. En los estadios más avanzados de la ERC se produce una disminución del catabolismo renal de la insulina, por lo que es necesario reducir la dosis. Como norma general, no es necesario ajustar la dosis de insulina si el FGe es >60 mL/min/1,73 m^2; por debajo de este valor suele ser necesario reducir la dosis un 25%, y si es <5 mL/min/1,73 m^2 la reducción puede ser incluso de un 50%, de manera progresiva y siempre en función del resultado de las glucemias capilares.

En la tabla 8 se resume el uso de los antidiabéticos disponibles en la actualidad según las limitaciones del FG que se recogen en la ficha técnica.

Tabla 8. Indicación de fármacos antidiabéticos según el grado de ERC

FGe (mL/min)	≥90 (G1)	60-89 (G2)	45-59 (G3a)	30-44 (G3b)	25-29 (G4)	<15 (G5)
Insulina	Reducir la dosis de insulina a medida que disminuye el FGe					
Metformina	2.550 mg/día	2.550 mg/día	2.000 mg/día	1.000 mg/día	No utilizar	
Glibencamida	No utilizar					
Glimepirida	Iniciar tratamiento con 1 mg/día y titular la dosis			No utilizar		
Glicazida	Iniciar tratamiento con 30 mg/día y titular la dosis			Reducir la dosis	No utilizar	
Glipizida	No requiere ajustar la dosis					
Repaglinida	No requiere ajustar la dosis				Reducir la dosis	
Acarbosa	No requiere ajustar la dosis		No utilizar			
Pioglitazona	No requiere ajustar la dosis					
Sitagliptina	100 mg/día (FGe >50 mL/min)		50 mg/día (FGe 30-50 mL/min)		25 mg/día (FGe <30 mL/min)	
Vildagliptina	100 mg/día (FGe >50 mL/min)		50 mg/día (FGe ≤50 mL/min)			
Saxagliptina	5 mg/día (FGe >50 mL/min)		2,5 mg/día (FGe ≤50 mL/min)			
Linagliptina	No requiere ajustar la dosis					
Alogliptina	25 mg/día (FGe >60 mL/min		12,5 mg/día (FGe 30-60 mL/min)		6,25 mg/día (FGe <30 mL/min)	
Exenatida	No requiere ajustar la dosis		Reducir la dosis		No utilizar	
Liraglutida	No requiere ajustar la dosis		No utilizar			
Lixisenatida	No requiere ajustar la dosis		Reducir la dosis		No utilizar	
Dapaglifozina	No requiere ajustar la dosis		No utilizar			
Canaglifozina	No requiere ajustar la dosis		100 mg/día	No utilizar		
Empaglifozina	No requiere ajustar la dosis			No utilizar		

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.
■ Se puede administrar con seguridad ■ Administrar con precaución ■ No utilizar

Criterios de derivación al nefrólogo

Se recomienda derivar al paciente al nefrólogo en las siguientes circunstancias (1B)[27]:

- Presencia de insuficiencia renal aguda o caída brusca sostenida del FGe en menos de 1 mes, una vez se hayan descartado los factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos, tratamiento con IECA o ARA II).
- Persistencia de un FGe <30 mL/min/1,73 m^2 (categorías G4-G5), excepto en pacientes mayores de 80 años con un FGe estable.
- Albuminuria persistente (CAC ≥300 mg/g, correspondiente a un cociente proteína/creatinina ≥500 mg/g aproximadamente).
- Progresión de la ERC.
- Hematuria no urológica persistente inexplicable.
- ERC con HTA mal controlada a pesar del uso de 4 o más fármacos sinérgicos, uno de ellos diurético, en dosis máximas.
- Hiperpotasemia persistente.
- Nefrolitiasis recurrente o presencia de cálculos de gran tamaño.
- Presencia de una enfermedad renal hereditaria.

En la figura 7 se muestra de manera más gráfica cuándo debe derivarse al paciente al nefrólogo y cuándo puede ser manejada la situación por el médico de atención primaria.

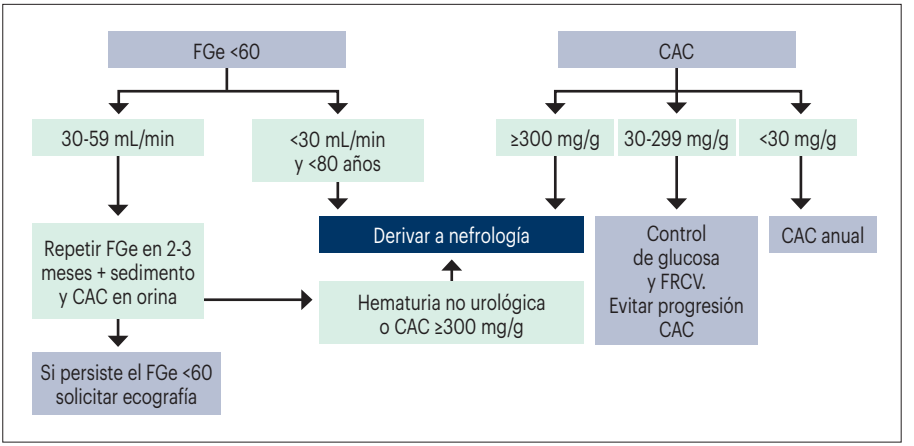


Figura 7. CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

Mensajes clave

1. La enfermedad renal crónica es una frecuente y grave complicación de la DM2.
2. Es muy importante realizar un estudio periódico de la función renal en los pacientes diagnosticados de DM, tanto para establecer un diagnóstico precoz de la ERC como para intentar prevenir su progresión a estadios más avanzados.
3. El estudio de la función renal realizado desde la atención primaria se basa en la determinación del FG y en la cuantificación de la albuminuria.
4. La reducción de los factores de riesgo y la protección de la función renal debe ser uno de los objetivos prioritarios en las personas con DM.
5. Es muy importante tener en cuenta la función renal para establecer el tratamiento antidiabético que mejor se puede adaptar a cada paciente.

Bibliografía

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012; 55(1): 88-93.
2. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney Int. 2014; 85(1): 49-61.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130(6): 461-470.
4. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. Diabetes Care. 2014; 37(3): 867-875.
5. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes 2017. Diabetes Care. 2017; 40 Supl 1: 4-128.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. Diabetes Care. 2014; 37(10): 2.864-2.883.
7. De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. JAMA. 2011; 305(24): 2.532-2.539.
8. Lorenzo V, Martín Urcuyo B. Epidemiologic analysis of the increase in terminal renal insufficiency associated with type 2 diabetes mellitus. Nefrologia. 2000; 20 Supl 5: 77-81.
9. Gómez-Huelgas R, Martínez-castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Tabajo D, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Rev Nefrologia. 2014; 142(2): 34-45.
10. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Nefrologia. 2012; 32(4): 419-426.
11. Martínez-Castelao A, De Álvaro F, Górriz JL, González MT. Directrices y guías de consenso para el manejo de la nefropatía diabética: ¿son realmente válidas? Nefrologia. 2005; 25 Supl 4: 28-33.
12. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012; 380(9854): 1.662-1.673.
13. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. BMC Nephrol. 2013; 14(1): 46.
14. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet. 2012; 380(9844): 807-814.
15. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes. 2009; 58(7): 1.651-1.658.
16. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013; 24(2): 302-308.
17. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. Eur J Health Econ. 2016; 17(8): 1.001-1.010.
18. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia. 2010; 30(1): 78-86.
19. Martínez-Castelao A, De Álvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. Kidney Int Supl. 2005; 68(99): 20-24.

20. Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, Del García-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. Med Clin (Barc). 2012; 138(14): 617-621.
21. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). Diabetes Care. 2012; 35(4): 774-779.
22. Conte G, Minutolo R, De Nicola L. Pro: thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(4): 770-774.
23. Delanaye P, Glassock RJ, Pottel H, Rule AD. An age-calibrated definition of chronic kidney disease: rationale and benefits. Clin Biochem Rev. 2016; 37(1): 17-26.
24. Barrot-De La Puente J, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mundet-Tudurí X, Casellas A, Fernández-Real JM, et al. Older type 2 diabetic patients are more likely to achieve glycaemic and cardiovascular risk factors targets than younger patients: analysis of a primary care database. Int J Clin Pract. 2015; 69(12): 1.486-1.495.
25. Moriya T, Tsuchiya A, Okizaki S, Hayashi A, Tanaka K, Shichiri M. Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes. Kidney Int. 2012; 81(5): 486-493.
26. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35(10): 2.061-2.068.
27. Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2014; 34(2): 243-262.

Esta monografía está acreditada
como curso de formación continuada
para profesionales médicos

Acceso al curso

http://monografiasredgdps.almirallmed.es

- Introduzca sus datos en el formulario de inscripción para registrarse en el curso.
- Acceda a la monografía en pdf y a su evaluación, compuesta por 10 preguntas con 4 posibles respuestas donde solo 1 es la correcta.
- Para aprobar el curso y descargarse el diploma acreditado deberá contestar correctamente a 8 de las 10 preguntas. Dispondrá de 2 oportunidades.

Periodo lectivo
Enero 2018 - Enero 2019

Secretaría técnica
secretaria@actualizaciondm2.es
Tel. 932 090 255
Lunes a jueves: 9.00 a 11.00 h y 15.30 h a 17.30 h.
Viernes: 9.00 h a 11.00 h.

TESAV532

almirall
feel the science

Con el aval de
Fundación redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes