

# Complicaciones de la diabetes. Nefropatía diabética

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
I+CS Núm. 2007/06-2

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Complicaciones de la diabetes. Nefropatía diabética

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
I+CS Núm. 2007/06-2

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



Complicaciones de la diabetes : nefropatía diabética / Teresa Giménez Julvez, Susana García Rodríguez, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil. – Madrid : Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. 78 p. ; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. I+CS ; 2007/06-2)

NIPO: 477-09-026-4

ISBN: 978-84-613-4172-6

1. Nefropatía diabética – diagnóstico

I. Giménez Julvez, Teresa II. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Edición: 2009

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

NIPO: 477-09-026-4

ISBN: 978-84-613-4172-6

Depósito Legal: Z-3557-09

Imprime: Arpireleve

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Para citar este informe:

Giménez Julvez T, García Rodríguez S, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM<sup>a</sup>. Complicaciones de la Diabetes. Nefropatía diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: I+CS N° 2007/06-2





## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional.



# Agradecimientos

## Revisores externos:

Dra. Pilar Bocos Terraz. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Dr. Eduardo Faure Nogueras. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Dr. Alberto Sanjuán Hernández-Franch. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

## Documentalista:

D<sup>a</sup> Irene Muñoz Guajardo, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.



# Índice

<b>Agradecimientos</b>	9
<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	13
<b>Siglas y Acrónimos</b>	15
<b>Resumen</b>	17
<b>Abstract</b>	21
<b>I. Introducción</b>	25
I.1. Diabetes Mellitus y Nefropatía Diabética	25
I.2. Microalbuminuria y cribado	30
a) Evolución de la función renal en la diabetes tipo 1 y 2	30
b) Microalbuminuria	31
c) El cribado	33
<b>II. Justificación del informe</b>	37
<b>III. Objetivos</b>	39
<b>IV. Material y Métodos</b>	41
IV.1. Fuentes de información	41
IV.2. Estrategia de búsqueda	42
IV.3. Criterios de selección de estudios	42
IV.4. Síntesis de los estudios y valoración de la calidad	43
<b>V. Resultados</b>	45
V.1. Método de cribado	46
a) Determinación de la microalbuminuria	46
b) Función renal	49
V.2. Momento de inicio del cribado	51
V.3. Periodicidad del cribado	51
<b>VI. Discusión</b>	53
VI.1. Líneas futuras de investigación	56
<b>VII. Conclusiones</b>	57

<b>VIII. Anexos</b>	59
VIII.1 Anexo A: Estrategia de búsqueda	59
Anexo A.1. Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas	59
Anexo A.2. Bases de datos específicas de GPC	59
Anexo A.3. Bases de datos generales	60
Anexo A.4. Bases de datos españolas y latinoamericanas	61
Anexo A.5. Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y otras fuentes de literatura gris	61
VIII.2 Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación	62
Anexo B.1. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN	62
Anexo B.2. Sistema de la ADA para la calificación de los datos utilizados en las recomendaciones para la práctica clínica	63
Anexo B.3. Sistema de clasificación de la fuerza de las recomendaciones según la NKF	64
Anexo B.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en la GPC de Singapore	65
Anexo B.5. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la AACE	66
VIII.3 Anexo C: Criterios de evaluación de una prueba diagnóstica	68
<b>IX. Bibliografía</b>	71
<b>X. Insertadas a lo largo del texto: Tablas 6 y 8</b>	75

# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Estimación de la población española con diabetes mellitus por Comunidad Autónoma .....	28
Tabla 2.	Estimaciones de la población española diabética tipo 1 y tipo 2 con microalbuminuria e insuficiencia renal crónica terminal por Comunidad Autónoma .....	28
Tabla 3.	Diferencias entre la DM 1 y 2 respecto al desarrollo de Nefropatía Diabética .....	31
Tabla 4.	Definiciones de la excreción urinaria de albúmina.....	34
Tabla 5.	Principales estudios recuperados en la revisión .....	45
Tabla 6.	¿Con qué método debe realizarse el cribado de nefropatía diabética?.....	75
Tabla 7.	Principales ecuaciones para la estimación de la función renal .....	50
Tabla 8.	¿A partir de qué momento, respecto del diagnóstico, es óptimo comenzar el cribado de nefropatía diabética? Y ¿con qué periodicidad debe realizarse el cribado en función de los hallazgos del primer examen? .....	77
Tabla 9.	Capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica ...	69
Figura 1.	Desarrollo y evolución de nefropatía diabética.....	32



# Siglas y Acrónimos

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
CAC	Cociente Albúmina/Creatinina
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CG	Cockcroft-Gault
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	Concentración Urinaria de Albúmina
DALY	Disability Adjusted Life Year
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
ENS	Encuesta Nacional de Salud
EEUU	Estados Unidos
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FG	Filtrado Glomerular
FID	Federación Internacional de Diabetes
FP	Falsos Positivos
FN	Falsos Negativos
GPC	Guía de Práctica Clínica
HTA	Hipertensión Arterial
HTA-Dtb	Health Technology Assessment Database
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de Confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IME	Índice Médico Español
IR	Insuficiencia Renal
IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MA	Microalbuminuria
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NA	Normoalbuminuria
ND	Nefropatía Diabética
NHS	National Health Service

NICE	National Institute for Clinical Excellence
NKF	National Kidney Foundation
NHSEES	National Health Service Economic Evaluation Database
NSC	National Screening Committee
NA	Normoalbuminuria
OMS	Organización Mundial de la Salud
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNS	Sistema Nacional de Salud
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular
VN	Verdaderos Negativos
VP	Verdaderos Positivos
VPP	Valor Predictivo Positivo

# Resumen

Título: Complicaciones de la diabetes. Nefropatía diabética.

Autores: Teresa Giménez Júlvez, Susana García Rodríguez, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil.

## Introducción

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más graves de la diabetes. Con una gran magnitud, considerada la causa individual más importante para el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal, de gran trascendencia porque conlleva un incremento de la morbimortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus (DM) y con posibilidad de prevención y tratamiento si se diagnostica precozmente. Por lo tanto, la necesidad de cribado se ha considerado imprescindible para su detección precoz. En este cribado es fundamental, tanto la detección de la microalbuminuria (MA), ya que es un factor predictor de la ND que valorará el daño renal, como la estimación de la función renal.

## Objetivos

Realizar una revisión de la evidencia científica, disponible en la actualidad sobre el cribado de la ND, para facilitar la toma de decisiones basadas en la evidencia, para la creación de programas de cribado de la ND. Las preguntas a responder son las siguientes: ¿cuál es la prueba más idónea para el cribado de la ND?, ¿a partir de qué momento, con respecto al diagnóstico de diabetes, es óptimo comenzar el cribado de la ND? Y ¿con qué periodicidad debe realizarse el cribado de la ND?

## Metodología

Revisión de la literatura desde enero de 2004 a septiembre de 2008 en las principales bases de datos biomédicas, Medline, Embase, NHS Centers for Review and Dissemination, Cochrane Library Plus, IME, IBECs, LILACS, Trip Database y organizaciones que desarrollan guías de práctica clínica (GPC) además de páginas web oficiales de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales. La selección de los artículos, se realizó conforme a los criterios de inclusión y exclusión diseña-

dos con respecto al diseño del estudio, la población de estudio, la intervención, las variables resultado y el idioma.

## Resultados y Discusión

Tras la búsqueda bibliográfica, los principales estudios recuperados, fundamentalmente a expensas de fuentes secundarias fueron: un metaanálisis, 2 revisiones sistemáticas, 6 GPC, 6 revisiones y un artículo original sobre pruebas diagnósticas, entre otros. No se identificaron ensayos clínicos cuyo objetivo fuese la evaluación del impacto del cribado, ni evaluaciones sobre los diferentes métodos de cribado, en la evolución clínica de los pacientes diabéticos. Existe unanimidad en recomendar el cribado de la ND. La mayoría de los trabajos recomiendan que el cribado de ND incluya dos componentes. El primer componente, es la determinación de MA para identificar daño renal. La mayoría abogan por el cociente albúmina/creatinina, con métodos de laboratorio en la primera orina de la mañana preferiblemente, o en una muestra aislada de orina, siendo imprescindible descartar otras causas productoras de MA. El segundo componente del programa de cribado, es la estimación de la función renal. Mediante la determinación de la creatinina sérica, a través de ecuaciones se puede estimar la tasa de filtrado glomerular. Estas ecuaciones presentan numerosas limitaciones y peores estimaciones en pacientes diabéticos, pero se han considerado como la mejor alternativa.

Con respecto al momento en el que hay que comenzar el cribado de ND, las recomendaciones de diversas publicaciones coinciden en indicar por consenso, la realización de una prueba anual para detectar MA, a partir de los 5 años del diagnóstico de la diabetes en los pacientes con DM 1, y en el momento del diagnóstico en todos los pacientes con DM 2. En cuanto a la frecuencia de realización, encontramos que existe homogeneidad de criterio por consenso para el cribado anual en DM 1 y en DM 2.

## Conclusiones

Para la detección de ND, es necesario identificar en pacientes con diabetes el inicio del daño renal y la pérdida de función, a través de las determinaciones de la MA y la estimación de la tasa de filtrado glomerular, respectivamente.

La mayoría de las GPC, coinciden en recomendar la determinación del cociente albúmina/creatinina para el cribado de MA, mediante métodos de laboratorio en la primera orina de la mañana preferiblemente, o en una muestra aislada de orina.

Con respecto al segundo componente del programa de cribado, la estimación de la función renal. Casi todos los trabajos recomiendan, en todos los pacientes adultos diabéticos, independientemente del nivel de albúmina en orina, la determinación de creatinina sérica para estimar la tasa de filtrado glomerular y determinar el grado de enfermedad renal crónica al menos una vez al año. La evidencia también es de grado consenso.

Existe unanimidad en que el inicio del cribado se realice, en DM 1 a partir de los 5 años del diagnóstico de la diabetes, y en DM 2 desde el momento del diagnóstico. Recomendación por consenso.

Por consenso se define un seguimiento con periodicidad anual, tanto para el cálculo de MA como de la estimación de la tasa de filtrado glomerular.

Se pone en evidencia la necesidad de destinar esfuerzos a la realización de estudios primarios, para desarrollar evaluaciones específicas de los diferentes métodos de cribado, y su impacto en la evolución clínica de los pacientes diabéticos, para reforzar todas las cuestiones anteriormente recogidas.



# Abstract

Title: Diabetes complications. Diabetic nephropathy.

Authors: Teresa Giménez Júlvez, Susana García Rodríguez, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil.

## Introduction

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most severe diabetic complications. It is considered the single leading cause of end-stage renal disease; and it results in an increment of the premature morbimortality in patients with diabetes mellitus (DM). DN can be prevented and treated if it is early diagnosed. Therefore, for the early detection of DN, the need of a screening programme is essential. In this screening, it is essential both, to detect microalbuminuria (MA) as it is a DN predictive factor, which assesses renal damage, and renal function estimation.

## Objectives

To conduct a review of the current scientific evidence available regarding DN screening, in order to facilitate evidence based decision making to develop DN screening programmes. The questions to be answered are the following: what is the most appropriate test for DN screening?, when should DN screening start in relation to the diabetes diagnosis?, how often should DN screening be performed?

## Methods

A document review from January 2004 to September 2008 in main biomedical databases: Medline, Embase, NHS Centers for Review and Dissemination, Cochrane Library Plus, IME, IBECs, LILACS, Trip Database; and in official websites from different clinical practice guidelines (CPG) developers and National and International Health Technology Assessment Agencies. Articles were selected according to inclusion and exclusion criteria related to study design, study population, intervention, outcomes and language.

## Results and discussion

The studies recovered from the search include a meta-analysis, 2 systematic reviews, 6 CPG, 6 reviews and one original article about diagnostics test among others. Neither, clinical trials that looked into screening impact evaluation, nor assessments about different screening methods in the diabetic patients' clinical evolution, were identified.

There is consensus about recommending DN screening. Most studies recommend two components to be included in DN screening. Being MA determination, the first of these two components, to identify renal damage. Most advocate for the albumin/creatinine ratio, with laboratory methods, preferably in first morning urine or in a random urine sample, being essential also to rule out other possible causes for MA. The second component of the screening programme is the estimation of the renal function. With serum creatinine determination and through some equations, the glomerular filtration rate can be estimated. These equations present numerous biases, and provide worse estimations in the diabetic patient, despite of it, they have been considered to be the best alternative.

Regarding the moment when DN screening should start, several guidelines based on consensus agree in performing an annual test, 5 years after the diagnosis of DM in DM 1 patients and at the moment of the diagnosis in all DM 2 patients, in order to detect MA. Regarding the frequency of the screening, it is recommended by consensus to screen annually in DM 1 and DM 2 patients.

## Conclusions

To detect DN, is necessary to identify in diabetic patients, the beginning of renal damage and the loss of renal function, through microalbuminuria determination and glomerular filtration rate estimation, respectively.

Most CPG, recommend the determination of the albumin/creatinine ratio through laboratory methods, preferably in first morning urine or in a random urine sample, for the screening of MA.

Regarding the estimation of the renal function which is the second component of the screening programme, nearly all studies recommend performing in all diabetic adult patients, serum creatinine determination at least once a year, to estimate the glomerular filtration rate and to establish the chronic kidney disease staging, regardless of the urine albumin excretion. The degree of evidence is based on consensus.

It is recommended by consensus, to start DN screening 5 years after the diagnosis of DM in DM 1 patients, and from the moment of the diagnosis in DM 2 patients.

An annual follow-up is recommended by consensus, for both MA determination and glomerular filtration rate estimation.

It is highlighted the need to perform primary studies, to develop specific evaluations of the different screening methods and their impact in the clinical evolution of the diabetic patients, to reinforce the previous conclusions.



# I. Introducción

## I.1. Diabetes Mellitus y Nefropatía Diabética

El término Diabetes Mellitus (DM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), engloba las alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas<sup>1</sup>.

La DM es una enfermedad crónica de alta prevalencia, alto coste social y un gran impacto sanitario determinado por el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas que disminuyen en los pacientes diabéticos su calidad y esperanza de vida<sup>2</sup>.

Según estimaciones de la OMS y de la Federación Internacional de Diabetes (FID), el número de personas con diabetes se está incrementando de manera epidémica en todo el mundo<sup>2,3</sup>. Más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes, con previsiones que auguran unos 366 millones antes del 2030<sup>4</sup>.

En los Estados Unidos (EEUU), los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) "*Centers for Disease Control and Prevention*" estiman que para individuos nacidos en el año 2000, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 y tipo 2 (DM 1 y 2) a lo largo de su vida es del 33% en hombres y del 39% en mujeres. El riesgo de morir entre individuos de edad similar con diabetes es casi el doble que entre individuos sin diabetes. Para pacientes diagnosticados antes de los 40 años, su esperanza de vida tiene una reducción media de 12 años para hombres y de 19 años para mujeres<sup>5,6</sup>.

En España, la prevalencia estimada de DM se encuentra en torno al 6,5% en la población de entre 30 y 65 años (oscilando entre un 6%-12%, según diversos estudios, poblaciones y métodos diagnósticos<sup>7-12</sup>).

La Encuesta Nacional de Salud (ENS)<sup>a</sup> del periodo 1993-2006 estima una prevalencia de DM declarada por los encuestados que aumenta del 4,1% al 6,03%, alcanzando un 17,02% en edades comprendidas entre 65 y 74 años y un 18,43% en los mayores de 75 años. Al mismo tiempo, datos de prevalencia de diversos estudios en España estiman que la prevalencia de diabetes no conocida podría ser similar a la conocida<sup>13</sup>.

Según estudios realizados<sup>14,15</sup>, los datos disponibles de la incidencia de DM 2 en la población española oscilan entre 8,1 y 10,8 nuevos casos por 1.000 habitantes-año.

---

(a) Datos disponibles en inebase: [www.ine.es](http://www.ine.es) consultado el 23/12/2008

La diabetes es una enfermedad con una elevada morbilidad y una causa importante de mortalidad prematura. La tasa de mortalidad de DM 2 se encuentra entre 12,75 y 30,37 muertes por cien mil habitantes, según las distintas Comunidades Autónomas (CCAA). Y el 75% de los pacientes con diabetes mueren por enfermedad cardiovascular, principalmente por enfermedad coronaria<sup>16</sup>.

La diabetes a su vez, es la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante), la primera causa de ceguera en adultos, y la primera causa de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en la población diabética. Estas complicaciones incrementan su magnitud con la edad y varían en función del tiempo de evolución de la diabetes<sup>16</sup>.

Todas estas consideraciones reconocen a la diabetes como una enfermedad de gran trascendencia. Si hablamos en términos de carga de la enfermedad, se utiliza con frecuencia esta denominación para expresar las diferentes dimensiones de los daños inflingidos por una enfermedad en la sociedad, además del indicador de mortalidad se encontraría un indicador que sintetiza los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD); en inglés, “*disability adjusted life year*” (DALY), que es una combinación de la mortalidad prematura y de los años de vida ajustados por discapacidad<sup>17</sup>.

Según la OMS, en su documento “La carga de la enfermedad a nivel mundial”<sup>18</sup> publicado en el año 2004, la DM se encuentra situada en el puesto 19 del ranking de DALYs con 19,7 millones de DALYs lo que representa el 1,3% del total de los mismos. Proyecciones realizadas al año 2030, encuentran una tendencia ascendente que posiciona a la DM en el puesto número 10 lo que supone un 2,3% del total de DALYs. La DM es la octava causa de DALYs en los países industrializados (3,6 millones, 3% del total) y la sexta causa en la región de las Américas de la OMS (4,1 millones, 2,9%)<sup>b</sup>.

La Nefropatía Diabética (ND), una de las complicaciones más graves de la diabetes, es la afectación renal en un paciente diagnosticado de DM, con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Este término genérico de ND incluye todas las manifestaciones renales secundarias a la diabetes, pero en la realidad esta denominación se refiere únicamente a la afectación glomerular (glomeruloesclerosis difusa o nodular) y arteriolar (arterioloesclerosis). Otras alteraciones renales producidas como consecuencia de la diabetes son la ateromatosis de las arterias renales y sus grandes vasos, la necrosis papilar, la pielonefritis, la uropatía obstructiva neurógena y el síndrome del hipoaldosteronismo hiporreninémico<sup>c</sup>.

---

(b) Datos disponibles en: [http://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease/en/](http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/) consultado 20/12/2008

(c) Grupo de trabajo de Diabetes de la SAMFyC. Disponible en: <http://www.cica.es/> consultado 23/12/2008

La ND conlleva un incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus<sup>19,20</sup>. Se considera la causa individual más importante para el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en el mundo occidental y constituye dentro de la etiología de IRCT la que ha sufrido un mayor aumento proporcional en la últimas décadas con previsiones de un mayor crecimiento en los próximos años<sup>13</sup>.

La probabilidad de desarrollar una IRCT varía según la etnia y la raza en los pacientes con DM 2. En pacientes con DM 2 y raza caucásica las estimaciones presentan un rango del 15-20%<sup>13</sup>. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), se estima entre 30-35%. La incidencia acumulada de ND en pacientes con diabetes tipo 1 es mayor que en pacientes con diabetes tipo 2, pero la prevalencia de éstos es de 10 a 15 veces mayor. Por lo tanto, el porcentaje de diabéticos con IRCT es de un 60% o incluso mayor para diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y 40% para DM 1. La ND en diabéticos tipo 2 ha pasado más desapercibida puesto que su esperanza de vida estaba limitada por la enfermedad cardiovascular pero actualmente está aumentando notablemente debido a una mayor supervivencia en estos casos.

Según las guías de la Fundación Renal Nacional Americana “*National Kidney Foundation*” (NKF) (Kidney Foundation Outcomes Quality Initiatives/KDOQI Guidelines)<sup>21</sup>, dependiendo de los puntos de corte y de la población, la prevalencia de microalbuminuria (MA) puede oscilar entre el 7 y el 22% en DM 1 y entre el 6,5 y el 42% en DM 2. El incremento anual de la MA es del 1 al 2% para DM 1 y 2 respectivamente. Según datos de la Asociación Americana de la Diabetes “*American Diabetes Association*” (ADA)<sup>22</sup>, entre un 20 y un 40% de los pacientes diabéticos desarrollarán ND.

Estudios realizados en España en diabéticos tipo 2 describen una prevalencia de MA del 23%, de proteinuria del 5% y de insuficiencia renal (IR) entre el 4,8% y el 8,4%<sup>23-30</sup>. La MA se considera un factor predictor de insuficiencia renal, fundamentalmente en DM 1 y un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica y de mortalidad cardiovascular en el diabético en DM 2<sup>1,19,20,27</sup>.

Para conocer la magnitud del problema en España se ha realizado una estimación del número de pacientes diabéticos (tipo 1 y tipo 2) y del número de diabéticos que presentan MA e IRCT para el total de España y por Comunidades Autónomas. Para realizar estas estimaciones se han utilizado los datos poblacionales por CCAA del Instituto Nacional de Estadística (Padrón Municipal 2007)<sup>d</sup> y los datos de prevalencia de DM y de las complicaciones a estudio descritas anteriormente.

---

(d) Datos disponibles en la página web del INE: [www.ine.es](http://www.ine.es) consultado el 23/12/2008

**Tabla 1. Estimación de la población española con diabetes mellitus por Comunidad Autónoma**

CCAA	Población	DM
Andalucía	8.059.461	523.865
Aragón	1.296.655	84.283
Asturias	1.074.862	69.866
Baleares	1.030.650	66.992
Canarias	2.025.951	131.687
Cantabria	572.824	37.234
Castilla y León	2.528.417	164.347
Castilla - La Mancha	1.977.304	128.525
Cataluña	7.210.508	468.683
C. Valenciana	4.885.029	317.527
Extremadura	1.089.990	70.849
Galicia	2.772.533	180.215
Madrid	6.081.689	395.310
Murcia	1.392.117	90.488
Navarra	605.876	39.382
País Vasco	2.141.860	139.221
Rioja	308.968	20.083
Ceuta	76.603	4.979
Melilla	69.440	4.514
Total	45.200.737	2.938.048

En la tabla 1, se detalla la población total de España y por CCAA a 1 de enero de 2007 según el Instituto Nacional de Estadística (INE) y suponiendo una prevalencia de diabetes en la población de 6,5%<sup>16</sup> se estima la población diabética por CCAA.

**Tabla 2. Estimaciones de la población española diabética tipo 1 y tipo 2 con microalbuminuria e insuficiencia renal crónica terminal por Comunidad Autónoma**

CCAA	DM1			DM2		
	Población	MA	IRCT	Población	MA	IRCT
Andalucía	52.387	6.810	2.515	471.478	108.440	39.604
Aragón	8.428	1.096	405	75.854	17.446	6.372
Asturias	6.987	908	335	62.879	14.462	5.282
Baleares	6.699	871	322	60.293	13.867	5.065
Canarias	13.169	1.712	632	118.518	27.259	9.956

**Tabla 2. (continuación)**

CCAA	DM1			DM2		
	Población	MA	IRCT	Población	MA	IRCT
Castilla y León	16.435	2.137	789	147.912	34.020	12.425
Castilla-La Mancha	12.853	1.671	617	115.672	26.605	9.716
Cataluña	46.868	6.093	2.250	421.815	97.017	35.432
C. Valenciana	31.753	4.128	1.524	285.774	65.728	24.005
Extremadura	7.085	921	340	63.764	14.666	5.356
Galicia	18.022	2.343	865	162.193	37.304	13.624
Madrid	39.531	5.139	1.897	355.779	81.829	29.885
Murcia	9.049	1.176	434	81.439	18.731	6.841
Navarra	3.938	512	189	35.444	8.152	2.977
País Vasco	13.922	1.810	668	125.299	28.819	10.525
Rioja	2.008	261	96	18.075	4.157	1.518
Ceuta	498	65	24	4.481	1.031	376
Melilla	451	59	22	4.062	934	341
Total	293.806	38.195	14.103	2.644.241	608.174	222.115

CCAA: Comunidades Autónomas; DM: Diabetes Mellitus; IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal; MA: Microalbuminuria.

En la tabla 2, considerando que del total de diabéticos un 10% son tipo 1 y un 90% tipo 2. Se ha estimado la población de DM 1 y DM2 que sufre MA e IRCT en España por CCAA. Para las estimaciones, las cifras de prevalencia se han obtenido del artículo sobre la “Epidemiología de la Nefropatía Diabética en España” realizado por Rodríguez-Artalejo<sup>31</sup> que sintetiza diversos estudios<sup>23-30</sup> realizados en España que han investigado la prevalencia de las distintas fases de la ND en Cataluña, Canarias, Extremadura y para el conjunto de España. Las prevalencias obtenidas para MA son de 13% para DM tipo 1 y del 23% para DM 2. Mientras que para la IRCT son del 4,8% al 8,4% (cifra más desfavorable) respectivamente.

La población diabética tiene un riesgo relativo (RR) 25 veces mayor de sufrir IRCT, con un registro anual de entre 1.200 y 1.500 altas hospitalarias con diagnóstico principal de ND<sup>3</sup>.

La mortalidad de un paciente con diabetes y ND es del 10 al 40% en los diez años a partir del diagnóstico, siendo los eventos cardiovasculares la principal causa de muerte prematura<sup>19</sup>.

En la actualidad, en España, la DM es la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal que incluye hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal<sup>16</sup>. Lo que supone el 21% (entre 18 y el 30%) del total de pacientes incluidos en estos programas, según Comunidad Autónoma. De un 60 a un 90% de estos pacientes son diabéticos tipo 2.

El envejecimiento relativo de la población, el incremento de DM tipo 2 y la mejoría en la supervivencia de estos pacientes, conlleva un notable aumento del número de pacientes con insuficiencia renal secundaria a ND<sup>13</sup>.

## I.2 Microalbuminuria y cribado

### a) Evolución de la función renal en la diabetes tipo 1 y 2

Para comprender de manera más sencilla que estadios clínicos intermedios de la ND se pueden utilizar como elemento clave para determinar formas de actuación en lo referente a prevención y tratamiento (empleo de marcadores evolutivos), es fundamental el estudio de la evolución de la función renal en la diabetes tipo 1 y 2.

El Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Nefrología, destaca en su documento consenso<sup>13</sup> las siguientes etapas clave en la historia natural de la ND:

Desde el punto de vista clínico, en la DM 1 los primeros cambios funcionales renales son el incremento en la excreción urinaria de albúmina (EUA), y la elevación del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular  $\geq 120$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. Pero si el control glucémico es adecuado, estos cambios en la función ocurridos al principio del diagnóstico de diabetes pueden volver a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar hiperfiltración glomerular mantenida, y de éstos, un 50% desarrollará ND.

Tras 5 a 10 años de evolución de la DM, algunos pacientes progresan a un estado donde sin existir cambios en el filtrado glomerular tienen aumentada la EUA. La existencia de MA (excreción de albúmina de 30-300 mg/dl en orina de 24 horas), ya implica la existencia de nefropatía incipiente. La mayor parte de los pacientes con DM 1 y MA evolucionarán a proteinuria (> 300 mg/dl), es decir, a fase de ND establecida, tras aproximadamente 15 años. Si se produce un descenso del filtrado glomerular (FG), virtualmente todos los pacientes progresarán a IRCT. Esta fase supone el inicio de la IR, que conlleva un deterioro progresivo de los parámetros de la función renal hasta desarrollar IRCT, tras 5 a 9 años tras la detección de la albuminuria.

La historia natural de la ND es compleja, ya que el proceso puede detenerse en algún estadio en concreto, regresar, progresar rápidamente tras periodos de larga estabilidad o finalizar en muerte prematura, generalmente de etiología cardiovascular. Los estadios clínicos intermedios (empleo de marcadores evolutivos) se utilizan como elemento clave para determinar formas de actuación en lo referente a prevención y tratamiento.

En los pacientes con DM 2, la evolución clínica de la ND presenta diferencias significativas con respecto a la DM 1, entre otras, a la imprecisión al inicio de diagnóstico y a la heterogeneidad de la misma. La albuminuria es un hallazgo frecuente en el momento del diagnóstico, y ésta no indica evolución clara a IRCT, sino que es un marcador de mortalidad cardiovascular prematura.

Además al tener estos pacientes una edad más avanzada, es posible que junto a la aterosclerosis puedan coexistir enfermedades renales añadidas a la ND. En estos pacientes, la confirmación del diagnóstico de ND requiere la presencia de EUA elevada (en ausencia de otras anomalías en la analítica urinaria) y de la existencia de retinopatía diabética, igual que en la DM 1.

**Tabla 3. Diferencias entre la DM 1 y 2 respecto al desarrollo de Nefropatía Diabética**

	DM 1	DM 2
Momento de inicio DM	Conocido	Desconocido
Diagnóstico DM	Edad joven	Edad más avanzada
Aparición MA	A partir de los 5 años del diagnóstico	50% en el momento del diagnóstico
Aparición HTA	A partir de los 10–15 años	50% en el momento del diagnóstico
Evolución a ND	El 80% a los 10-15 años, de los cuales, el 50-75% IRCT a los 10-20 años	El 20-40% de pacientes a los 15-20 años, de los cuales, sólo el 15-25% desarrolla IRCT
Etiología de IRCT	Principal causa : ND	Elevado porcentaje con etiologías diferentes de la diabética

DM: Diabetes Mellitus; DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1; DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión Arterial; IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal; MA: Microalbuminuria; ND: Nefropatía Diabética.

Fuente: adaptado de Chacón García *et al.*<sup>35</sup>

## b) Microalbuminuria

La MA no se define como la eliminación por orina de albúmina de pequeño tamaño, como el término podría indicar. Por su definición se resumiría mejor en la palabra oligoalbuminuria, pero actualmente se sigue utilizando MA porque se denominó así desde un principio. Por lo tanto, la MA es la eliminación urinaria de albúmina en cantidades de entre 30-300 mg en orina de 24 horas o distintas determinaciones según la técnica que se utilice para detectarla (Ver apartado I.2.c. El cribado).

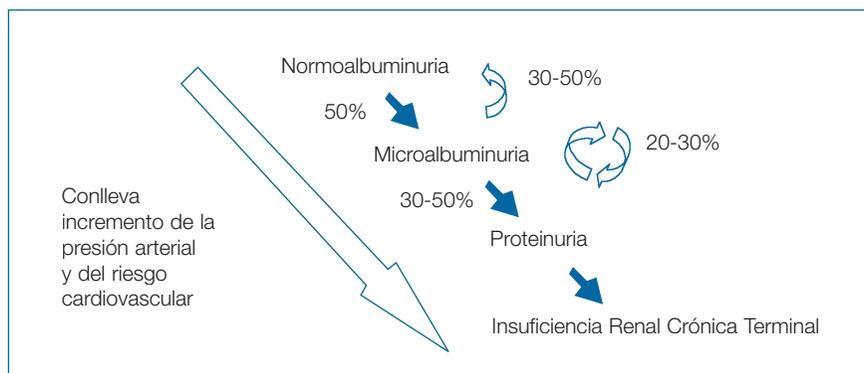
En DM 1, la presencia de MA es buen predictor de ND, y se asocia con la duración de la diabetes, la elevación de la presión arterial y un pobre control glucémico. La prevalencia de MA en diabetes tipo 1 es de aproximadamente un 20%. En pacientes con MA el tiempo medio de duración de la DM es de unos 20 años y en estos pacientes en raras ocasiones se detecta MA antes de los 5 años de evolución<sup>33</sup>.

En DM 2, diversos estudios sobre la MA demuestran la gran heterogeneidad de prevalencia de MA dependiendo del grupo étnico que se estudia. En raza caucásica se admite una prevalencia de 20-30%<sup>33</sup>.

Según datos de la ADA del 2008, desarrollarán ND de un 20 a un 40% de los pacientes diabéticos. Se ha mostrado que la MA persistente es el estadio más temprano de la ND en la diabetes tipo 1 y un marcador de desarrollo de ND en la DM 2<sup>34,35</sup>.

El Grupo de Investigación de Diabetes de la Universidad de Newcastle<sup>36</sup>, en Reino Unido, realiza una revisión sobre la prevención y la detección precoz de las complicaciones vasculares de la diabetes y resume en un esquema (Ver Figura 1) la evolución de los pacientes con ND. La mitad de los pacientes con DM desarrollarán MA en algún momento del tiempo. De éstos aproximadamente un tercio progresarán a proteinuria, otro tercio se mantendrán en MA, y otro tercio revertirá a una excreción normal de albúmina (normoalbuminuria). La MA y la proteinuria son más comunes en las minorías étnicas. Una vez que la proteinuria se presenta, la progresión hacia IRCT es inevitable. Desde el 20% al 50% de los pacientes que empiezan una terapia de sustitución renal tiene DM. El rápido incremento del número de pacientes con DM que requiere de sustitución renal en Europa en los últimos años es debido principalmente al aumento del número de pacientes con DM tipo 2.

**Figura 1. Desarrollo y evolución de nefropatía diabética**



Fuente: adaptado de Marshall SM, Flyvbjerg A<sup>39</sup>.

Según una revisión sistemática de Newman et cols<sup>37</sup>, los pacientes con diabetes tipo 1 y MA presentan un incremento del riesgo de desarrollar IRCT [RR=4,8 (IC 95%: 3,0 a 7,5)] y proteinuria clínica [RR=7,5 (IC 95%: 5,4 a 10,5)]. Durante el seguimiento de los pacientes con MA clasificados según su categoría de albúmina se observa que no hay diferencias entre la progresión a proteinuria clínica (19%) y el regreso a normoalbuminuria (NA) (26%). Sin embargo entre adolescentes para igual tiempo de seguimiento si que hubo diferencias significativas entre los que regresaron a NA (44%) y los que progresaron a proteinuria (15%).

En los pacientes con DM 2 y MA existe un incremento significativo del riesgo de desarrollar IRCT [RR=3,6 (IC 95%: 1,6 a 8,4)] y proteinuria clínica [RR=7,5 (IC 95%: 5,2 a 10,9)] pero no hay diferencias significativas entre la progresión a proteinuria clínica (24%) y aquellos que regresaron a NA (18%) dentro de los pacientes con MA de base.

### c) El cribado

La ND es como ya hemos comentado una de las complicaciones más graves de la diabetes, tiene gran magnitud ya que se considera la causa individual más importante para el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal, de gran trascendencia porque conlleva un incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus y presenta además posibilidades de prevención y tratamiento si se diagnostica precozmente.

Dentro de estas posibilidades de prevención se plantea el cribado de la ND como prevención secundaria en pacientes diabéticos.

El segundo informe del Comité Nacional para el Cribado del Reino Unido, “*UK National Screening Committee*” (NSC) define cribado como: “Un servicio médico público en el que se ofrece un test o se somete a una batería de preguntas a los miembros de una población definida (aunque no perciban situación de riesgo alguna o estar afectados por una enfermedad o por las complicaciones de una enfermedad) con el fin de identificar a aquellos individuos a los que el uso de tests o de tratamientos adicionales es más probable que los beneficie que los perjudique, reduciendo de este modo el riesgo de una enfermedad o de sus complicaciones<sup>38</sup>.”

El NSC considera dos medidas que deben ser conocidas por cada uno de los implicados en el cribado (tanto profesionales asistenciales como sujetos de la población):

- Asegurar que el cribado es ofertado y que los sujetos a los que se les ofrece son ayudados para la toma de una decisión informada.
- Asegurar que el cribado sea entendido para aquello para lo que se ha diseñado (un programa para la reducción del riesgo de enfermedad) y no como una garantía de diagnóstico y de curación.

La finalidad del cribado es clasificar a las personas aparentemente sanas (en este caso con respecto a ND, que no a diabetes) en dos grupos: los que probablemente están enfermos (sospechosos o positivos) y los que no (probablemente sanos o negativos). Pero la prueba de cribado no es una prueba diagnóstica en sí misma. Suele asociarse si el cribado es positivo a posteriores pruebas o exámenes diagnósticos más completos para demostrar que padecen la enfermedad. (Ver anexo C: Criterios de evaluación de una prueba diagnóstica).

Para el cribado de ND, se ha considerado la detección de MA, factor predictor de dicha ND o factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En estudios realizados en población sana, la eliminación de albúmina en orina es de 4-6  $\mu\text{g}/\text{min}$ . El percentil 90 está próximo a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  o lo que es lo mismo 30 mg/24 horas, lo que permitió seleccionar éste como nivel a partir del cual la eliminación urinaria de proteínas es patológica, y se considera MA. En la tabla 4 se clasifican las alteraciones en la excreción urinaria de albúmina según los distintos mecanismos de recogida de la orina.

**Tabla 4. Definiciones de la excreción urinaria de albúmina**

EUA	Orina de 24 horas (mg/24 horas)	Cociente Albúmina/creatinina (CAC) (mg/g)	Orina minutada ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )
Normal	<30	<30	<20
Microalbuminuria ND incipiente	30-300	30-300	20-200
Proteinuria ND franca	>300	>300	>200

EUA: Excreción Urinaria de Albumina; CAC: Cociente albúmina/creatinina; ND: Nefropatía Diabética.

Fuente: American Diabetes Association 2008<sup>22</sup>

Para la detección de pequeñas cantidades de albúmina en orina, la primera técnica sensible y específica fue el radioinmunoensayo. Prueba diagnóstica sensible y precisa pero con el inconveniente de la utilización de material radiactivo y la corta vida del agente marcado. Otros análisis utilizados son la nefelometría y la inmunoturbidimetría que tienen la ventaja de que además de su fiabilidad, se pueden procesar automáticamente de forma rápida por lo que se tiene un procesamiento de gran número de muestras y a bajo coste<sup>20,33</sup>.

Las tiras reactivas hacen más accesibles y rápida la prueba, al no tener que depender de un laboratorio para la determinación. Una de las técnicas más difundidas, la tira Micral-Test, está basada en una técnica de inmunocaptura específica, en la que la reacción de color está medida por una enzima

ligada a anticuerpos. Su sensibilidad está muy relacionada con la pericia del profesional encargado de la determinación, y además solamente proporciona resultados cualitativos y a un coste no inferior a las determinaciones de laboratorio<sup>20,33</sup>.

La determinación de albúmina en una muestra única, sea mediante radioinmunoensayo o utilizando una tira reactiva específica para la detección de MA, sin determinar la creatinina en orina en la misma muestra, es susceptible de producir falsos negativos y falsos positivos debido a la variación en la concentración de la orina, según el nivel de hidratación y otros factores<sup>22</sup>.

Además de las distintas determinaciones de albúmina en orina, los distintos métodos de recogida de orina también tienen que ser tenidos en cuenta.

La recogida de orina de 24 horas es engorrosa para los pacientes y puede dificultar la realización de actividades de su vida diaria. Se considera el método ideal pero las inexactitudes en la recogida total que conllevan pérdidas de cantidades variables de orina (pacientes con dificultades en la comprensión, no muy motivados, con dificultades en la recogida) puede llevar a la imposibilidad de determinar el diagnóstico y el seguimiento adecuado.

Por este motivo, se generalizó la determinación de la concentración urinaria de albúmina (CUA) en muestras de orina aislada o de primera hora de la mañana. Pero el coeficiente de variación de la EUA puede ser de un 40-50% en un mismo individuo de un día para otro y la EUA puede estar aumentada cuando coexiste con: infección urinaria, insuficiencia cardíaca congestiva, ejercicio, fiebre, deficiente control glucémico, flujo vaginal, etc. Se podría eliminar el efecto del ejercicio si se recogiese la primera orina de la mañana.

Pero para minimizar el riesgo de que la concentración de la orina produzca un error en el cálculo de la eliminación urinaria de albúmina, se ha barajado la posibilidad de relacionar la concentración urinaria de albúmina con la concentración urinaria de creatinina de la misma muestra, en un mismo cociente. Así se podrán disminuir los falsos negativos y positivos producidos al no simultanear la determinación de albúmina con la de creatinina en una misma muestra<sup>22</sup>. El cociente de albúmina creatinina (CAC) con muestra de primera hora de la mañana se correlaciona muy bien con la eliminación urinaria de albúmina en 24 horas y presenta una elevada sensibilidad y especificidad<sup>33,39</sup>.



## II. Justificación del informe

El cribado para la detección precoz de ND se justifica por 3 razones:

- La magnitud y trascendencia clínica, epidemiológica y económica de la ND.
- La incertidumbre y variabilidad de la práctica preventiva.
- La posibilidad de intervenir preventivamente y el beneficio potencial de control glucémico y del tratamiento en pacientes con MA.

Pero se considera necesario determinar en qué consiste la estrategia de cribado, es decir, la prueba diagnóstica que se va a realizar, el momento de realización de la misma y su periodicidad, para lo cual se ha diseñado esta revisión que permitirá la valoración de la evidencia científica disponible en este momento.



## III. Objetivos

- Realizar una revisión acerca de la evidencia científica disponible en la actualidad sobre el cribado de la ND.
- Facilitar la toma de decisiones basadas en la evidencia para la creación de programas de cribado de ND.

Las preguntas a responder/abordar serán las siguientes:

- ¿Cuál es la prueba más idónea para el cribado de la ND?
- ¿A partir de qué momento, con respecto al diagnóstico de diabetes, es óptimo comenzar el cribado de ND?
- ¿Con qué periodicidad debe realizarse el cribado de la ND?



# IV. Material y Métodos

## IV.1. Fuentes de información

Para la consecución de los objetivos de este proyecto, se llevó a cabo una búsqueda de la literatura científica en las siguientes bases de datos.

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (RS), estudios de efectividad y ensayos clínicos:

- Cochrane Library Plus.
- Base de datos del Centro de Revisiones y Diseminación del servicio Nacional de Salud del Reino Unido “*National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*”, que incluye las bases de datos HTA-Dtb (“*Health Technology Assessment Database*”) de informes de evaluación, DARE (“*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*”) de revisiones de efectividad y NHSEES (“*National Health Service Economic Evaluation Database*”) de evaluación económica.

Bases de datos específicas de Guías de Práctica Clínica (GPC):

- Trip Database: contiene guías de medicina basada en la evidencia (“*National Guideline Clearinghouse*”, *NET Guidelines Zinder*, etc, organizadas según tres áreas geográficas: norteamericanas, europeas y otras).
- Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las compilan (no incluidos en el apartado anterior).

Bases de datos generales:

- Medline, Embase.
- Base de datos españolas e iberoamericanas: IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

Asimismo, se revisaron también las siguientes fuentes de información adicional:

- Páginas Web oficiales de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales (no incluidas en los apartados anteriores).

El proceso de búsqueda se completó con una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos localizados.

## IV.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia ha incluido, entre otros, los términos recogidos en las estrategias de búsqueda detalladas para cada una de las bases de datos en el Anexo A.

Abarcando el periodo entre enero 2004 hasta septiembre 2008, puesto que la intención era la de la actualización de la bibliografía existente e incluyendo el documento de Consenso 2002 sobre pautas de detección y tratamiento de la ND en España publicado por Sociedades españolas de Diabetes, Endocrinología-Nutrición, Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología por estar todavía vigente en España.

Para realizar la traducción de los conceptos utilizados en los descriptores, se consultó previamente el listado de descriptores de la biblioteca virtual en salud <http://www.bireme.br/>.

Se ha realizado una búsqueda preliminar enfocada a la identificación de GPC y de revisiones sistemáticas. Posteriormente, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios originales en las bases de datos referidas anteriormente (Anexo A).

La gestión de las referencias bibliográficas encontradas tras la búsqueda se realizó a través del programa Reference Manager Version 11 (Thomson Research Software), que permitió la eliminación de duplicados y el manejo de la bibliografía.

## IV.3. Criterios de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó conforme a unos criterios establecidos previamente para poder responder a los objetivos de esta revisión y que son los siguientes:

Con respecto al diseño del estudio:

- Criterios de inclusión: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados que valoren las distintas intervenciones (métodos de cribado), distintos periodos de evolución respecto del diagnóstico de diabetes y distintas periodicidades en la realización de las pruebas, y sus efectos en términos de morbilidad y mortalidad por ND. También estudios de pruebas diagnósticas que exploren la validez de los distintos test y guías de práctica clínica.

- Criterios de exclusión: estudios de un solo caso, revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.

Con respecto a la población del estudio:

- Criterios de inclusión: personas con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Con respecto a la intervención:

- Criterios de inclusión: métodos de cribado de ND para pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Con respecto a las variables resultado:

- Criterios de inclusión: eficacia y efectividad de los distintos métodos de cribado o valoración de la evolución de ND en función del tiempo de evolución de la diabetes o morbilidad y mortalidad por ND.

Con respecto al idioma:

- Criterios de inclusión: artículos publicados en castellano, inglés, francés, italiano y catalán.

## IV.4. Síntesis de los estudios y valoración de la calidad

No se han detectado en la búsqueda bibliográfica ensayos clínicos que tengan por objetivo la evaluación del impacto del cribado de la MA en la población diabética.

Se han seleccionado un metaanálisis de estudios de cohorte y una revisión sistemática. Se han analizado variables de interés descritas en la literatura revisada así como en las guías de práctica clínica referentes a la población de estudio en el apartado de complicaciones microvasculares nefropatía diabética.

Se ha incluido el Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección y tratamiento de la ND en España elaborado por las Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología-Nutrición, Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología porque es el único documento español vigente en la actualidad referido específicamente al tema en cuestión. Por este motivo se decidió su inclusión en esta revisión.



# V. Resultados

En la tabla 5 se recogen los principales estudios recuperados ordenados cronológicamente. Se observa que la DM en general, y la ND en particular han sido temas de enorme actualidad en los últimos años. La mayor parte de los trabajos son GPC o revisiones de la diabetes. También se han encontrado dos estudios, un metaanálisis de estudios de cohorte<sup>37</sup> y una revisión sistemática de la Cochrane<sup>19</sup> tratando sobre la evolución y la morbimortalidad de la ND respectivamente.

**Tabla 5. Principales estudios recuperados en la revisión**

Estudio ref	Tipo estudio	Población	Nº pacientes	Comentarios
ADA, 2008 <sup>22</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		Recomendaciones exclusivamente
CDA, 2008 <sup>40</sup>	GPC	DM 2 - DM1		
NICE, 2008 <sup>41</sup>	GPC	DM 2		
Osteba, 2008 <sup>20</sup>	GPC	DM 2		
AACE, 2007 <sup>42</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		
Bogdanovic, 2007 <sup>43</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		Incluye población infantil
KDOQI, 2007 <sup>21</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		Recomendaciones exclusivamente
Bélgica, 2006 <sup>44</sup>	GPC	DM 2		Sobre calidad y organización de los cuidados de DM
Rigalleau, 2006 <sup>45</sup>	Pruebas diagnósticas	DM		Estimación FG con fórmula CG
Singapore, 2006 <sup>46</sup>	GPC	DM 2 - DM1		
Strippoli et al, 2006 <sup>19</sup>	RS	DM 2 - DM1	13215	Trata sobre morbimortalidad
WHO, 2006 <sup>47</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		
Casas et al, 2005 <sup>48</sup>	RS	General	73514	Trata sobre tratamiento
Dinamarca, 2005 <sup>49</sup>	GPC	DM 2		
FID, 2005 <sup>50</sup>	Revisión	DM 2		
Newman et al, 2005 <sup>37</sup>	Metaanálisis	DM 2 - DM1		Trata sobre evolución
SEN, 2002 <sup>13</sup>	Revisión	DM 2 - DM1		Único consenso español SEN vigente

ADA: American Diabetes Association; CDA: Canada Diabetes Association; NICE: National Institute for Clinical Excellence; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; WHO: World Health Organization; FID: Federación Internacional de Diabetes; SEN: Sociedad Española de Nefrología; GPC: Guía de Práctica Clínica; DM: Diabetes Mellitus; FG: Filtro de Glomerular; CG: Cockcroft-Gault.

La mayoría de las organizaciones que estudian la diabetes y la enfermedad renal abogan por la detección sistemática de la nefropatía en los pacientes diabéticos. Sus recomendaciones se apoyan en las siguientes tres características: su magnitud, trascendencia y su posibilidad de prevención.

La existencia de MA (evidencia más temprana de la presencia de ND) eleva tanto la mortalidad general como la mortalidad cardiovascular en estos pacientes y una detección precoz podría favorecer una intervención inmediata en este grupo de riesgo mediante la optimización del control de la glucemia, el control de la presión arterial y la intensificación del tratamiento antihipertensivo<sup>22,41</sup>.

Newman *et al.*<sup>37</sup> también recomiendan el cribado basándose en las mismas premisas. Tras la realización de un metaanálisis de estudios de cohorte demuestran que la diabetes con MA supone un aumento del riesgo de mortalidad general, de mortalidad cardiovascular y de mortalidad coronaria. La presencia de MA en los pacientes con diabetes conlleva un incremento significativo de la mortalidad general [RR=1,9 (IC 95%: 1,7 a 2,1)] y cardiovascular [RR=2 (IC 95%: 1,7 a 2,3)].

Lo cual pone en evidencia la necesidad del cribado para la detección de la ND, siendo necesario responder a las cuestiones sobre que método de cribado habría que utilizar para la detección, el momento de inicio y su periodicidad para diseñar el seguimiento.

## V.1. Método de cribado

Todos los documentos recuperados señalan la necesidad de identificar en los pacientes con diabetes el inicio del daño renal y la pérdida de función renal a través de la determinación de la MA y la estimación de la tasa de filtrado glomerular<sup>13,19-22,37,40-42,44,46-50</sup>.

### a) Determinación de la microalbuminuria

En cuanto al método a emplear para la detección de MA, la ADA<sup>22</sup> admite cualquiera de las tres opciones:

- Determinación del cociente albúmina/creatinina (CAC) en una muestra de orina única tomada al azar (método de elección).
- Muestra de orina minutada (4 horas o después de toda la noche).
- Recolección de orina de 24 horas con creatinina, para determinar al mismo tiempo el aclaramiento de creatinina.

La reciente GPC de DM 2 de Osteba<sup>20</sup> explica que la recogida cuidadosa de orina de 24 horas en condiciones estandarizadas es el patrón de oro diagnóstico, sin embargo estos periodos tan prolongados dificultan una buena recolección para los pacientes y la hacen muy engorrosa, por lo que abogan por alternativas más simples como la determinación matinal de orina aislada sometida a los mismos principios estandarizados que la recogida de 24 horas<sup>41</sup>.

La mayoría de las GPC coinciden en recomendar la determinación del cociente albúmina/creatinina para el cribado mediante métodos de laboratorio en la primera orina de la mañana preferiblemente o en una muestra aislada de orina. Las otras dos alternativas se necesitan rara vez<sup>13,19-22,37,40-42,44,46-50</sup>.

Estas recomendaciones vienen avaladas por diversos estudios referenciados en las guías KDOQI<sup>21</sup> que recogen la sensibilidad y la especificidad de las estimaciones del CAC siendo éstas de más del 85% comparadas con la de la orina minutada.

Previo a la detección de MA, la NKF en su informe recoge que resulta imprescindible descartar otras posibles causas productoras de MA, entre las que destacan, alteraciones metabólicas como la cetosis o la hiperglucemia, alteraciones hemodinámicas como ejercicio físico durante las 24 horas previas, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, dieta proteica, fiebre, hipertensión y la presencia de infección del tracto urinario<sup>21,22</sup>.

En una muestra aislada se descarta el planteamiento como cribado de la EUA porque aunque en un principio pudiera depender del grado de daño de la membrana glomerular, ésta podría verse modificada por las causas expuestas anteriormente. La CUA en una muestra aislada tampoco se admite porque podría variar según la superficie para la que se concentre la orina y según el nivel de hidratación.

Mediante la división de la CUA entre la concentración de la creatinina de una muestra aislada de orina, se obtiene el cociente albúmina/creatinina, un intento de corregir las diferencias inter/intraindividuos en el volumen urinario diario.

En los cocientes, cuyo denominador sea la creatinina, existe un inconveniente, que es la variación en la producción de la creatinina según la masa muscular de cada paciente. Es decir, en las mujeres suele existir una menor eliminación de creatinina por orina debido a una menor masa muscular. El CAC será mayor que en los hombres a igual nivel de albuminuria. Si se utiliza un valor fijo de creatinina para determinar el nivel de MA, se puede infraestimar su presencia en sujetos con más masa muscular (varones, afroamericanos) y sobreestimarla en los de menos masa (mujeres, ancianos, caucásicos). Por esto algunos investigadores diferencian distintos puntos de corte según sexo, menores en varones, con respecto a las mujeres, pero este uso no es unánime en las distintas guías<sup>21,41</sup>.

Por lo tanto, se podría incluir en la tabla 4, que contienen las distintas definiciones de MA en dependencia de los distintos métodos utilizados y los distintos puntos de corte según sexo. Con el método del CAC de primera hora de la mañana para el cribado se considera que existe MA con cifras  $\geq 2,5-30$  mg/mmol en hombres y  $\geq 3,5-30$  mg/mmol en mujeres<sup>41</sup>. Pero se ha observado que los valores de corte son diferentes según países, por ejemplo, en Estados Unidos se define MA como hemos indicado anteriormente pero en Canadá las cifras de corte son 2,0 y 2,8 mg/mmol<sup>40</sup>.

La EUA tiene una alta variabilidad, debido a que se ve influenciada por múltiples factores. El volumen diario de orina tiene una variabilidad de hasta un 40%<sup>41</sup>. Por estas razones es necesaria una confirmación de la prueba en más de una muestra para afirmar la presencia de MA<sup>21</sup>. Pero no hay unanimidad en los distintos estudios a la hora de cada cuánto tiempo recomendar la repetición de CAC.

Mientras que la GPC NICE recomienda la repetición del CAC en dos ocasiones con un intervalo mensual en caso de un resultado positivo, una vez excluidas otras posibles causas<sup>41</sup>, la ADA<sup>22</sup> precisa de al menos dos de tres pruebas positivas, realizadas en un período de 6 meses, la NKF<sup>21</sup> considera un periodo de 3-6 meses, de 4 meses la Federación Internacional de Diabetes<sup>50</sup> y con un periodo de entre de 1 a 8 semanas con 2 de 3 positivos la GPC canadiense<sup>40</sup>.

La utilización de métodos cualitativos a través de las tiras específicas de albúmina permite la detección de concentraciones de 3-4 mg/dl. Según las guías de la NKF<sup>21</sup> y la FID la evaluación mediante tiras de albuminuria es suficiente para el cribado. Ante un resultado positivo en la lectura de la tira (considerando resultado positivo, cuando éste se repite dos veces en el intervalo de una semana) se debe cuantificar la albuminuria, es decir, confirmar su presencia mediante otro método como puede ser el CAC o la tasa de excreción de albúmina en orina de 24 horas. Si se realiza la lectura automatizada de las tiras, mejora la correlación con la proteinuria y su rendimiento en el seguimiento de los pacientes. Si no puede realizarse de forma automatizada, la correlación no es tan buena y puede interpretarse como proteinuria no significativa. Según diversos estudios recogidos en la guía del NICE, en pacientes diabéticos, la utilización de estas tiras específicas de MA tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 73%. Dentro de los distintos tipos de tiras reactivas, el estudio de Cortes SL<sup>51</sup> que utiliza la tira reactiva Micral Test II en comparación con la nefelometría presenta una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%. Parikh CR<sup>52</sup> en cambio, compara el Micral Test II con el EUA (en 24 horas) encontrando una sensibilidad de 88% y una especificidad del 80%. Estas guías KDOQI 2007<sup>21</sup> exige una sensibilidad de al menos 95% y una especificidad de al menos 93% cuando son utilizadas por personal sanitario.

La comodidad de la medida de albuminuria a través de estas tiras, pueden realizarse sin necesidad de un laboratorio cerca, por ejemplo en atención primaria, se ve contrarrestada por su mayor coste y por una susceptibilidad mayor de producir falsos negativos y falsos positivos debido a la variación en la concentración de la orina, según el nivel de hidratación y otros factores, que hace que se precise ante resultado positivo de una confirmación posterior con un procedimiento de cuantificación de la albuminuria<sup>21</sup>.

Por eso, aunque puede utilizarse de primera opción, la mayoría recomiendan la determinación de CAC mediante técnicas de laboratorio. Si no se dispone de éste, se pueden utilizar las tiras reactivas<sup>21,41</sup>, siempre que estos test presenten altos niveles de sensibilidad y especificidad como se ha comentado anteriormente.

## b) Función renal

Como respuesta a la pregunta de si se considera necesaria la cuantificación de la función renal en la detección de la ND, la mayoría de los estudios lo reconocen afirmativamente<sup>13,19,21,22,37,40-42,44,46-50</sup>.

Según criterios de la ADA<sup>22</sup>, en todos los pacientes adultos diabéticos, independientemente del nivel de albúmina en orina, se debe determinar la creatinemia para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) y determinar el grado de enfermedad renal crónica (ERC) al menos una vez al año. Recomendación realizada con nivel de consenso (E consenso)<sup>21,22,50</sup>.

La recomendación de la utilización de la creatinemia para estimar la TFG se debe a que algunos estudios recogidos en la ADA han encontrado que un porcentaje importante de adultos con diabetes presentan una TFG disminuida aunque no aumente la excreción urinaria de albúmina<sup>22</sup>. Estos estudios demuestran que los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 pueden tener un deterioro significativo de la TFG sin que aumente el contenido urinario de albúmina. Sin embargo, la evidencia de la utilización únicamente de la TFG como cribado es menos segura ya que su descenso sólo podría detectar a partir del estadio 3 o mayores de ERC.

La medida utilizada con más frecuencia para estimar la función renal en la práctica clínica es la concentración de creatinina sérica. Aún a pesar de que esta medición está afectada por muchos factores tales como la edad, el sexo y la masa muscular<sup>40,41</sup>. Pero según la ADA<sup>22</sup> y la NKF<sup>21</sup>, la creatinina sérica no debe ser utilizada como único marcador biológico para evaluar la función renal. Recomendación realizada con nivel de consenso.

El patrón de oro para la determinación de la función renal es mediante la infusión de inulina. Prueba incómoda, costosa, que necesita de infusión intravenosa y recogida de grandes cantidades de orina para medirla.

Por esta razón se han creado otras alternativas como las ecuaciones que estiman la TFG. Diversos estudios señalan que las ecuaciones que permiten estimar la TFG tienen numerosas limitaciones, y peores estimaciones en pacientes diabéticos que en población general, pero se han considerado como la mejor alternativa. Estas ecuaciones son la ecuación de Cockcroft-Gault (CG), la ecuación de Cockcroft-Gault Modificada (MCG) y la nueva fórmula de predicción de Levey y cols.<sup>53</sup> que utiliza datos del estudio sobre enfermedad renal y modificación de la dieta, “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD).

Diversos estudios recogidos en la GPC del NICE<sup>41</sup>, demuestran que la ecuación MDRD infraestimó ligeramente la medida de TFG en sujetos con filtrados superiores a 60 ml/min mientras que la ecuación de CG la sobrestimó significativamente en pacientes con filtrado glomerular reducido, menor de 60 ml/min. Poggio *et al.*<sup>54</sup> demostraron, al aplicar el test de correlación, que en población con ERC existe una alta correlación de ambas ecuaciones MDRD (r=0,90) y CG (r=0,89) y la medida de TFG con 125 I-otalamato. En cambio, en otro estudio, Rigalleau *et al.*<sup>45</sup> demostraron que la ecuación MCG tenía mejor correlación con la TFG medida con 125 I-otalamato que la ecuación de CG (CG: r=0,75, MCG: r=0,83; p<0,005 vs CG, MDRD: r=0,82; p=0,068 vs CG).

**Tabla 7. Principales ecuaciones para la estimación de la función renal.**

MDRD abreviada o modificada

FG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)= 186 x [creatinina plasmática (mg/dl)]<sup>-1,154</sup> x (edad)<sup>-0,203</sup> x (0,742 si mujer) x (1,212 si raza negra)

Cockcroft – Gault\*

Aclaramiento de creatinina estimado = [(140 - edad) x peso x (0,85 si mujer)] / 72 x (creatinina plasmática)

\*Corregir por 1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 horas.

Abreviaturas y unidades : FG = filtrado glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), aclaramiento de creatinina (ml/min), edad (años), peso (kg) y creatinina = concentración sérica de creatinina (mg/dl)

En cuanto a la utilización de una u otra fórmula, nos encontramos que la ecuación CG es la más extendida, pero está limitada por el peso. La ecuación MCG la corrige, al mantener el peso como una constante de 72 kg. Y la más precisa es la ecuación MDRD, menos extendida pero que no necesita ni el

peso ni la talla. La fórmula MDRD necesita como se ha descrito anteriormente de la creatinina sérica, la edad y el sexo. Algunos clínicos van más allá y ajustan también por la raza (contemplado también en la fórmula de la tabla 7). El método para su cálculo es a través de una herramienta informática (disponible en [www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).) o que sea proporcionada la estimación por el laboratorio al solicitar la creatinina sérica. La fórmula MDRD está recomendada por la GPC del NICE<sup>41</sup> y la Asociación Canadiense de la Diabetes “*Canadian Diabetes Association*”<sup>40</sup>. Como inconvenientes presenta que no puede ser utilizada por todos los pacientes y además infraestima altas TFG. Según Rigalleau<sup>45</sup>, la mejor estratificación resulta de la utilización de la ecuación MCG para bajos valores de creatinemia y la ecuación MDRD para altos valores de creatinemia. La ADA<sup>22</sup> contempla las tres fórmulas pero no realiza ninguna recomendación sobre cual utilizar.

## V.2. Momento de inicio del cribado

Con respecto al momento en el que hay que comenzar con el cribado de la ND, las recomendaciones de diversas guías (tabla 8) coinciden en indicar por consenso la realización de una prueba anual para detectar microalbuminuria en los pacientes con diabetes tipo 1 a partir de 5 años del diagnóstico y en el momento del diagnóstico en todos los pacientes con diabetes tipo 2 (E consenso o Nivel de evidencia 4 según SIGN)<sup>13,19,20,22,37,40-42,44,46-50</sup>. La AACE<sup>42</sup> realiza la misma recomendación pero con un grado A y las KDO-QI<sup>21</sup> con una recomendación moderada/fuerte (Ver Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación). En los DM 1 se tiene que ser mayor de 15 años de edad y habiendo transcurrido 5 años desde el momento del diagnóstico de la diabetes.

Las variaciones en las recomendaciones en el inicio del cribado según el tipo de diabetes, se deben a que en la DM 1, los incrementos de albúmina en los nuevos diagnósticos representan perturbaciones metabólicas agudas con reversión a la normalidad del nivel de albúmina en cuanto se controla la glucemia. En cambio en la DM 2, al resultar más difícil determinar el inicio de la diabetes y que ésta a su vez se acompaña de otras comorbilidades como por ejemplo hipertensión, se recomienda el cribado de MA al diagnóstico de la misma.

## V.3. Periodicidad del cribado

En cuanto a la frecuencia de la realización del cribado de la ND encontramos que existe homogeneidad de criterio (tabla 8). Por consenso se recomienda el cribado anual<sup>13,19,20,22,37,40-42,44,46-50</sup>.



## VI. Discusión

Los resultados expuestos muestran una elevada producción de literatura científica en los últimos años a expensas fundamentalmente de fuentes secundarias. No existen ensayos clínicos realizados con el objetivo de evaluar el impacto del cribado.

Tampoco existen evaluaciones específicas de los diferentes métodos de cribado en la evolución clínica de los pacientes diabéticos.

Se ha demostrado la escasez de estudios de pruebas diagnósticas sobre cribado de ND y aquellos estudios que si que lo realizan, diseñan el estudio con pruebas o tiras reactivas de las que no se conoce su comercialización en España.

Sobre la búsqueda bibliográfica realizada, cabe resaltar que no se han incluido aquellos estudios cuyo objetivo era analizar aspectos relacionados con el tratamiento de la ND, por lo que si existiesen estudios de tratamiento que incluyesen pruebas de cribado para seguimiento éstos no habrían sido recuperados.

Lo que si se han obtenido ha sido un gran número de GPC actualizadas sobre DM (tres en el año 2008) que recogen las complicaciones de la DM y entre ellas la ND. Cabe destacar que la mayoría de las recomendaciones realizadas recogidas en las tablas 6 y 8 son recomendaciones por consenso.

También se han recogido diversas referencias que aportan las sociedades científicas ADA y la SEN incluso fuera de los años de estudio para incorporar sus recomendaciones ya que continúan vigentes en la actualidad.

Tras la exposición de las limitaciones de este documento lo que si cabe destacar es la unanimidad existente en recomendar el cribado de ND. Los objetivos del cribado de ND son identificar correctamente a aquellas personas con posible excreción anormal de albúmina para que las intervenciones a realizar puedan ser promovidas sin demora. Una forma de evitar la progresión de la enfermedad renal y prevenir fracaso renal y así reducir la incidencia de morbilidad y mortalidad prematura cardiovascular.

La mayoría de los trabajos recuperados<sup>13,19,21,22,37,40-42,44,46-50</sup> reconocen que un programa de cribado de ND debe incluir:

- La determinación de MA para identificar el daño renal.
- Y la tasa de filtrado glomerular que indica la pérdida de la función renal.

Aunque se han propuesto diversos métodos, la mayoría de las GPC coinciden en recomendar la determinación del cociente albúmina/creatinina

para el cribado mediante métodos de laboratorio en la primera orina de la mañana preferiblemente o en una muestra aislada de orina<sup>13,19-22,37,40-42,44,46-50</sup>. Las otras dos alternativas, es decir, recogida de orina minutada o de 24 horas se necesitan rara vez.

Rodrigo Calabia<sup>39</sup> en 2004 realizó una síntesis de diversos estudios donde se observa que existe una buena correlación entre el CAC y la albuminuria en 24 horas, oscilando entre 0,75 y 0,96, y una buena sensibilidad y especificidad para la detección de micro o macroalbuminuria y sus variaciones a lo largo del tiempo, en pacientes diabéticos, no diabéticos e incluso en el embarazo. Otros autores como Nathan y cols, describieron que un CAC > 30 mg/g tenía una sensibilidad del 100% para detectar MA (albúmina > 30 mg/día).

Otros métodos de cribado que facilitan su realización en lugares sin acceso a laboratorio, y que son simples y rápidos de aplicar son las tiras reactivas.

Las tiras reactivas pueden ser cuantitativas o semicuantitativas. Son susceptibles de producir falsos negativos y falsos positivos debido a la variación en la concentración de la orina, según el nivel de hidratación y otros factores<sup>22</sup>. Por eso para poder ser utilizadas como cribado se les exige, tal y como lo indican las guías KDOQI de una alta sensibilidad (mayor del 95%) y una alta especificidad (mayor del 93%) cuando son utilizadas por personal sanitario<sup>21</sup>.

Para incrementar la especificidad de la tira reactiva, hay coincidencia en que una prueba positiva precisa de confirmación. La confirmación podrá realizarse con cualquiera de los métodos antes mencionados excepto mediante las propias tiras reactivas. Generalmente se recomienda la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada (preferiblemente matinal), pero también puede utilizarse la tasa de excreción de albúmina en la orina de toda la noche (8-12 h.). El CAC ha de presentar unas cifras que oscilen entre 30-300 mg/g en al menos dos de tres muestras consecutivas o en la tasa de excreción de albúmina minutada de entre 20-200 mg/min (microalbuminuria) o mayor de 200 mg/min (proteinuria) también en al menos dos de tres muestras. Del periodo en el cual hay que repetir las muestras hay variedad de alternativas, la mayoría recomiendan en los seis primeros meses, otros entre tres y seis, entre una y ocho semanas, o indicando solamente un periodo de un mes entre prueba y prueba. Esta variedad se relaciona con la incertidumbre que existe en la verificación del diagnóstico. A este respecto, Scheid DC *et al.*<sup>21,53</sup> concluyeron tras la realización de una revisión sistemática que las estrategias recomendadas para superar la incertidumbre de diagnóstico usando pruebas repetidas se basan en la opinión de los expertos, son difíciles de seguir en la asistencia primaria, no mejoran suficientemente la precisión diagnóstica, y no han sido probados en un ensayo controlado.

Como la presencia de MA puede producirse por diversos motivos ajenos a la ND es imprescindible descartar la presencia de: infección de orina, fiebre, HTA no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva y embarazo, entre otras.

Con respecto a la diferenciación de distintos puntos de corte según el sexo, menores en varones, con respecto a las mujeres, no hay unanimidad en este uso en las distintas guías<sup>21,39,41</sup>.

Con respecto al segundo componente del programa de cribado, la estimación de la función renal. Casi todos los trabajos recomiendan, en todos los pacientes adultos diabéticos, independientemente del nivel de albúmina en orina la determinación de la creatininemia para estimar la tasa de filtración glomerular y determinar el grado de enfermedad renal crónica al menos una vez al año. (E consenso)<sup>21,22,50</sup>.

Parece existir unanimidad a la hora de señalar que la creatinina sola presenta una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de enfermedad renal crónica. Ya que se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia. Por tanto la evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina.

Una alternativa a esto sería la estimación del FG con las ecuaciones que permiten estimar el FG comentadas en el apartado de resultados. Existen tres fórmulas para la estimación de la TFG. La ADA no se decanta por ninguna de las tres pero la GPC del NICE y la CDA recomiendan el empleo de la ecuación MDRD. Es una fórmula que no necesita del peso y la talla, lo que facilita su uso y es más precisa, aunque también tiene numerosos inconvenientes. Pero aunque estas ecuaciones tienen numerosas limitaciones, y ofrecen peores estimaciones en pacientes diabéticos que en la población general, se han considerado como la mejor alternativa.

Los resultados expuestos ponen de manifiesto que existe unanimidad en que el inicio del cribado se realice a partir de los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM 1 y desde el momento del diagnóstico en los DM 2. Pero la fuerza de la recomendación es baja, puesto que es consenso de expertos. Excepto para el AACE con una recomendación grado A y la KDO-QI con recomendación moderada fuerte (Ver Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación).

Con respecto al seguimiento del mismo, indica por consenso, una periodicidad anual, tanto para el cálculo de MA como de la tasa de filtrado glomerular.

## VI.1. Líneas futuras de investigación

Se pone en evidencia la necesidad de destinar esfuerzos a la realización de estudios primarios de evaluaciones específicas de los diferentes métodos de cribado en la evolución clínica de los pacientes diabéticos.

También sería importante el diseño de estudios de pruebas diagnósticas sobre las distintas tiras reactivas cuantitativas o semicuantitativas comercializadas para valorar su aplicabilidad en nuestro país.

Sería importante conocer la prevalencia de MA en población general y el significado y la evolución de la MA en la DM 2.

Otro apartado que no queda resuelto es la utilización de distintos puntos de corte en la determinación de MA según sexo en los distintos países. Sería conveniente para la posible comparación la homogeneización de criterios, así pues sería interesante el diseño de estudios orientados en esa dirección.

Puesto que se ha considerado incluido dentro del cribado la estimación del FG y que las ecuaciones comentadas a lo largo del documento presentan numerosos sesgos, sería fundamental diseñar o modificar las fórmulas para ajustar su estimación, incluyendo en la realización de estos estudios a pacientes diabéticos, porque se ha observado que estiman peor en esta población.

## VII. Conclusiones

- Para la detección de ND se aboga por la necesidad de identificar en los pacientes con diabetes el inicio del daño renal y la pérdida de función a través de las determinaciones de la MA y la tasa de filtrado glomerular respectivamente<sup>13,19,21,22,37,40-42,44,46-50</sup>.
- La mayoría de las GPC coinciden en recomendar la determinación del cociente albúmina/creatinina para el cribado mediante métodos de laboratorio en la primera orina de la mañana preferiblemente o en una muestra aislada de orina<sup>41</sup>.
- Resulta imprescindible descartar otras posibles causas productoras de MA, entre las que destacan, alteraciones metabólicas como la cetoacidosis o la hiperglucemia, alteraciones hemodinámicas como ejercicio físico durante las 24 horas previas, insuficiencia cardiaca congestiva, embarazo, dieta proteica, fiebre, hipertensión y la presencia de infección del tracto urinario<sup>21,22</sup>.
- Otros métodos de cribado que facilitan su realización en lugares sin acceso a laboratorio son las tiras reactivas, simples y rápidas pero con susceptibilidad de producir falsos positivos y negativos por lo que se les exige altos niveles de sensibilidad y especificidad<sup>21</sup>.
- Todos coinciden en que una tira reactiva positiva precisa de confirmación. La confirmación podrá realizarse con cualquiera de los métodos antes mencionados excepto mediante tiras reactivas.
- Con respecto al segundo componente del programa de cribado, la estimación de la función renal. Casi todos los trabajos recomiendan, en todos los pacientes adultos diabéticos, independientemente del nivel de albúmina en orina, la determinación de creatinina sérica para estimar la tasa de filtración glomerular y determinar el grado de enfermedad renal crónica al menos una vez al año. La evidencia también es de grado consenso<sup>13,19,21,22,37,40-42,44,46-50</sup>.
- Parece existir concordancia a la hora de señalar que la creatinina sola presenta una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de enfermedad renal crónica.
- Una alternativa a esto sería la estimación del FG con las ecuaciones referidas anteriormente en el apartado de resultados. Pero aunque estas ecuaciones tienen numerosas limitaciones y ofrecen peores estimaciones en pacientes diabéticos que en población general, se han considerado como la mejor alternativa.
- Los resultados expuestos ponen de manifiesto que existe unanimidad en que el inicio del cribado se realice a partir de los 5 años del diagnós-

tico en pacientes con DM 1 y desde el momento del diagnóstico en los pacientes con DM 2. Pero la fuerza de la recomendación es baja, recomendación de consenso, en la mayoría de los casos<sup>13,19,20,22,37,40-42,44,46-50</sup>.

- Con respecto al seguimiento del mismo, se indica por consenso, una periodicidad anual, tanto para el cálculo de MA como de la tasa de filtrado glomerular<sup>13,19,20,22,37,40-42,44,46-50</sup>.
- Se pone en evidencia la necesidad de destinar esfuerzos a la realización de estudios primarios para desarrollar evaluaciones específicas de los diferentes métodos de cribado y su impacto en la evolución clínica de los pacientes diabéticos que reforzarán las recomendaciones realizadas.

# VIII. Anexos

## VIII.1 Anexo A: Estrategia de búsqueda

### Anexo A.1. Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

#### **Cochrane Library Plus**

#1 MeSH descriptor Diabetic Nephropathies explode all trees  
#2 nephrop\*:ti and diabet\*:ti  
#3 (screen\* or diagnos\*)  
#4 (( #1 OR #2 ) AND #3)

#### **Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)**

#1.nephrop\* diabetic\* screen\* 2000-2008  
#2. MeSH Diabetic Nephropathies EXPLODE 1 2  
#3. #1 OR #2

### Anexo A.2. Bases de datos específicas de GPC

#### **Trip Database**

Diabetic and nephropathies

#### **Organizaciones que desarrollan y compilan GPC**

Diabetic nephropathies

## Anexo A.3. Bases de datos generales

### MEDLINE

#1 Search “Diabetic Nephropathies/diagnosis”[Mesh] OR “Diabetic Nephropathies”[Majr]  
#2 Search ((diabetic[tiab] OR diabetes[tiab]) AND kidney[tiab] AND disease[tiab])  
#3 Search (diabetic[tiab] AND nephropathy[tiab])  
#4 Search (#1) OR (#2) OR (#3)  
#5 Search “Albuminuria/diagnosis”[Mesh] OR “Albuminuria”[Majr] OR Albuminuria[tiab] OR microalbuminuria[tiab]  
#6 Search (#4) AND (#5)  
#7 Search Screen\*[tw] OR “early diagnosis”[Mesh] OR “Mass Screening”[Mesh] OR diagnosis[Mesh] OR diagnos\*[tw] OR detect\*[tw]  
#8 Search (#6) AND (#7)

Limit to: 2004-2008

English, French, Italian, Spanish, Catalan

Humans

Se excluyeron artículos de opinión (notas, cartas y editoriales).

### EMBASE

((('microalbuminuria'/exp/mj OR albuminuria:ti,ab OR microalbuminuria:ti,ab) AND (('diabetic nephropathy'/exp/mj) OR (((diabetic:ti,ab OR diabetes:ti,ab) AND kidney:ti,ab AND disease\*:ti,ab)) OR (diabetic:ti,ab AND nephropathy:ti,ab))) AND (('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR ('mass screening'/exp OR 'mass screening') OR screen\*:ti,ab OR diagnos\*:ti,ab OR detect\*:ti,ab)

Limit to: 2004-2008

English, French, Italian, Spanish, Catalan

Humans

Se excluyeron artículos de opinión (notas, cartas y editoriales).

## Anexo A.4. Bases de datos españolas y latinoamericanas

**IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud) y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)**

(nefropat\* and diabet\* and (diagnost\* or detec\* or criba\*))

## Anexo A.5. Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y otras fuentes de literatura gris

Health Technology Assessment International (HTAi) [www.htai.org](http://www.htai.org)

WHO Health Evidence Network (HEN) [www.euro.who.int/hen](http://www.euro.who.int/hen)

European Observatory on Health Systems and Policies

[www.euro.who.int/observatory](http://www.euro.who.int/observatory)

National Institute for Clinical Excellence (NICE) [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

Ministry of Health and Long Term Care (Ontario)

[www.health.gov.on.ca](http://www.health.gov.on.ca)

Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHRMR)

[www.ahfmr.ab.ca](http://www.ahfmr.ab.ca)

New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)

[www.chmeds.ac.nz](http://www.chmeds.ac.nz)

## VIII.2 Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación

### Anexo B.1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN\*

<b>Niveles de evidencia</b>	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.
<b>Grados de recomendación</b>	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+

C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

\*Son los utilizados por la GPC de Osteba 2008<sup>20</sup>

## Anexo B.2. Sistema de la ADA para la calificación de los datos utilizados en las recomendaciones para la práctica clínica

<b>Categoría del dato</b>	<b>Descripción</b>
A	<p>Datos claros procedentes de estudios controlados y aleatorizados, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos procedentes de ensayos multicéntricos realizados correctamente</li> <li>• Datos procedentes de metaanálisis que en el análisis de los datos incluyen la estimación de la calidad</li> <li>• Datos no experimentales convincentes, por ejemplo, la regla “todos o ninguno” desarrollada por el centro de medicina basada en la evidencia de Oxford</li> </ul> <p>Datos apoyados por estudios controlados, aleatorizados, realizados correctamente y con potencia suficiente, entre otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos procedentes de estudios bien hechos en una o más instituciones</li> <li>• Datos procedentes de metaanálisis que en el análisis de los datos incluyeron la estimación de calidad</li> </ul>
B	<p>Datos apoyados por estudios de cohortes realizados correctamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos procedentes de estudios prospectivos de cohortes realizados correctamente o de registros</li> <li>• Datos procedentes de metaanálisis de estudios de cohortes realizados correctamente</li> </ul> <p>Datos apoyados por estudios de casos y controles realizados correctamente</p>

C	<p>Datos apoyados por estudios mal controlados o no controlados</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos de ensayos clínicos aleatorizados con uno o más defectos metodológicos importantes o con tres o más defectos metodológicos menores que pueden invalidar los resultados</li> <li>• Datos de estudios observacionales con alta probabilidad de sesgo (como series de casos comparadas con controles históricos)</li> <li>• Datos de series de casos o informes de casos incidentes</li> </ul> <p>Datos que contradicen los datos sólidos que apoyan las recomendaciones</p>
E	Consenso de expertos o experiencia clínica

### Anexo B.3. Sistema de clasificación de la fuerza de las recomendaciones según la NKF

<b>Grado</b>	<b>Recomendación</b>
A	Está fuertemente recomendado que los médicos sigan en su rutina diaria la directriz con sus pacientes. Hay una fuerte evidencia de que esta práctica mejora los resultados de salud.
B	Está recomendado que los médicos sigan en su rutina diaria la directriz con sus pacientes. Hay una moderada evidencia de que esta práctica mejora los resultados de salud.
C (CPR)	<p>Se recomienda que los médicos sigan la CPR para sus pacientes.</p> <p>Esta recomendación se basa evidencias débiles o en las opiniones del grupo de trabajo y de los revisores de que la práctica podría mejorar los resultados sanitarios.</p>

## Anexo B.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en la GPC de Singapore

<b>Niveles de evidencia</b>	
Ia	Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado sin aleatorización
IIb	Evidencia obtenida de al menos otro estudio bien diseñado quasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos bien diseñados no experimentales, tales como estudios comparativos, estudios correlacionales o de series de casos. Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
IV	Evidencia obtenida por opinión de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas
<b>Grados de recomendación</b>	
A (Nivel de evidencia IA, Ib)	Requiere de al menos un ECA como parte del cuerpo de la literatura de buena calidad y consistencia, dirigiendo recomendaciones específicas
B (Nivel de evidencia IIa, IIb, III)	Requiere de disponibilidad de estudios clínicos bien realizados pero no ECA sobre el tema de la recomendación
C (Nivel de evidencia IV)	Requiere de evidencia obtenido de consenso de expertos y/o de experiencias clínicas de autoridades respetadas
GPP (Good practice points) Buena práctica	Recomienda la mejor práctica médica basada en la experiencia del grupo que desarrolla la GPC

## Anexo B.5. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la AACE

### Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Diseño de estudio	Comentarios
1	Ensayos controlados aleatorizados Ensayos multicéntricos Gran metaanálisis con estimación de la calidad	Ensayos clínicos, bien realizados, controlados y en 1 o más centros médicos Datos apoyados por una gran cantidad de ensayos clínicos con suficiente potencia y consistencia en el número de sujetos y de resultados. Hallazgos consistentes en la población para la que se realizan las recomendaciones – resultados generalizables. Datos no experimentales convincentes, obvia evidencia clínica, por ejemplo la regla “todos o ninguno”.
2	Ensayos controlados aleatorizados Estudios de cohorte prospectivo Metaanálisis de estudios de cohorte. Estudios de caso control	Limitado número de ensayos, o pequeño número de sujetos Estudios bien realizados Hallazgos inconsistentes o resultados no representativos para la población diana.
3	Ensayos clínicos aleatorizados con fallos metodológicos Ensayos controlados no aleatorizados Estudios observacionales Estudios de casos o de serie de casos	Datos de ensayos clínicos aleatorizados con uno o más defectos metodológicos importantes o con tres o más defectos metodológicos menores que pueden invalidar los resultados Ensayos controlados pobremente o no controlados Datos observacionales o retrospectivos Datos conflictivos con un peso de la evidencia que es incapaz de proporcionar una recomendación final

4	Consenso de expertos Opinión de expertos basada en la experiencia Conclusiones teóricas Afirmaciones no probadas Información de expertos basada en la evidencia	Datos no válidos para ser incluidos en niveles de evidencia 1, 2 o 3, necesitan de un panel de expertos para la síntesis de la literatura existente y el consenso.
---	---	--

\*Traducido y adaptado de la American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for the Standardized Production fo Clinical Practice Guidelines.

\*\*Los niveles de evidencia de 1 al 3 indican consistencia científica; el nivel de evidencia 4 indica afirmaciones no probadas.

### Grados de recomendación\*

Grado	Descripción
A	Evidencia homogénea de varios ensayos controlados y aleatorizados bien diseñados con suficiente poder estadístico Evidencia homogénea de varios ensayos controlados de cohortes bien diseñados con suficiente poder estadístico ≥1 publicación concluyente con categoría de nivel 1 demostrando que beneficio >> riesgo
B	Evidencia de al menos un ensayo clínico grande y bien diseñado, un estudio de cohortes y de caso control o metanálisis Ninguna publicación con nivel de evidencia 1, ≥ 1 publicación concluyente con un nivel de evidencia 2 demostrando que beneficio >> riesgo
C	Evidencia basada en la experiencia clínica, en estudios descriptivos o en consenso de expertos Ninguna publicación con nivel de evidencia 1 o 2, ≥ 1 publicación concluyente con un nivel de evidencia 3 demostrando que beneficio >> riesgo No hay evidencia para concluir riesgo o beneficio demostrado
D	No considerado Ninguna publicación con nivel de evidencia 1, 2 o 3 que demuestre beneficio >> riesgo Publicaciones con niveles de evidencia 1, 2 o 3 que demuestran riesgo >> beneficio

\*Traducido y adaptado de la American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for the Standardized Production fo Clinical Practice Guidelines.

## VIII.3 Anexo C: Criterios de evaluación de una prueba diagnóstica

Una de las cuestiones a abordar brevemente para facilitar la comprensión de una estrategia de cribado son los criterios de evaluación de una prueba diagnóstica, sus cualidades y sus indicaciones para utilizarla como estrategia de cribado.

Criterios de evaluación de una prueba diagnóstica. El diagnóstico médico puede entenderse como un intento de tomar las decisiones adecuadas manejando información insuficiente. El principio fundamental de una prueba diagnóstica consiste en pensar que los individuos que tienen una enfermedad son diferentes de los que no la tienen.

Así que una prueba diagnóstica perfecta requeriría que:

- Todos los individuos sin la enfermedad tuvieran un valor uniforme.
- Todos los individuos con la enfermedad tuvieran un valor uniforme, pero diferente.
- Consistencia de los resultados con los de otras pruebas.

Si esta prueba existiera lo único necesario en el trabajo del médico sería saberse las pruebas adecuadas. Ni siquiera la biopsia y la necropsia sirven en ocasiones.

Sin embargo esto no ocurre y la capacidad de discriminación de una prueba se ve influida por variaciones en los siguientes factores:

- Las pruebas diagnósticas.
- El grupo de los enfermos.
- El grupo de los sanos.

Las principales cualidades que tiene que tener una prueba diagnóstica son la reproductibilidad o fiabilidad y la exactitud. Se entiende por reproductibilidad a la capacidad de una prueba de obtener el mismo resultado cuando se repite en las mismas condiciones por el mismo observador (sin conocer los resultados previos) o por otros observadores. La exactitud es en cambio la capacidad de producir resultados cercanos al valor verdadero de lo que se está midiendo.

La prueba o criterio utilizado para definir inequívocamente una enfermedad se conoce como “*gold standard*”, prueba de oro o prueba de referencia. Debe tenerse en cuenta que incluso las mejores pruebas de referencia posibles muchas veces no separan clara e inequívocamente a los enfermos de los sanos.

La capacidad de discriminación de una prueba se valora considerando la sensibilidad, la especificidad, y el valor predictivo de una prueba.

**Tabla 9. Capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica**

Prueba en estudio	Prueba de referencia ("gold standard")		
	Enfermos	No enfermos/Sanos	Total
Prueba en estudio +	VP	FP	VP + FP
	Verdaderos +	Falsos +	Total +
Prueba en estudio -	FN	VN	FN + VN
	Falsos -	Verdaderos -	Total -
	VP + FN	FP + VN	VP + FN + FP + VN

VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VN: Verdaderos negativos

\* Sensibilidad: es la probabilidad de que la prueba sea positiva en los enfermos ( $VP / VP + FN$ ) y mide en definitiva el número de enfermos identificados correctamente por la prueba.

\* Especificidad: es la probabilidad de que el resultado sea normal, si el paciente está sano ( $VN / VN + FP$ ) y mide por tanto el porcentaje de sanos identificados correctamente.

\* Valor predictivo positivo (VPP): responde a la siguiente pregunta, ¿si la prueba es positiva, tiene el paciente la enfermedad? Indica la probabilidad condicional de padecer la enfermedad, si la prueba es positiva ( $VP / VP + FP$ ) e incluye por tanto el número de positivos que tienen la enfermedad.

Las indicaciones para utilizar una prueba como estrategia de cribado son las siguientes:

- La sensibilidad es el parámetro más importante en una prueba de cribado, ya que persigue reducir los falsos negativos. Esto es fundamental si son graves las consecuencias de no identificar un caso, o si la enfermedad es grave y existe un tratamiento disponible, como es en el caso de la ND. La especificidad del cribado es menos relevante en este caso y lo que se decide es la repetición del cribado en un corto periodo de tiempo, para no dejarse a nadie.
- El valor predictivo positivo es el parámetro de una prueba más útil para una prueba de cribado. El valor predictivo negativo es menos importante ya que por la propia condición de la prueba ésta debe reunir una alta sensibilidad que reduce los falsos negativos. La elevada sensibilidad de la prueba de cribado, suele supo-

ner una baja especificidad ya que sensibilidad y especificidad mantienen una relación inversa. Si la población presenta una prevalencia baja, es mayor el peso de los falsos positivos que reduce el VPP. Por esto, la condición de que el cribado se aplique a poblaciones con elevada prevalencia de la enfermedad, como es el caso de la diabetes mellitus, en las que la sensibilidad tiene un mayor peso en el VPP<sup>17</sup>.

# IX. Bibliografía

- 1 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999
- 2 World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006
- 3 Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Martull P, et al. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España: análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol.* 1996;12(1):24-28.
- 4 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5): 1047-53.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008
- 6 Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA.* 2003;290(14):1884-90.
- 7 Bayo J, Sola C, Garcia F, Latorre PM, Vazquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc).* 1993;101(16):609-12.
- 8 Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(1):33-40.
- 9 Cerezo J, Tromo MJ, Rodríguez-Barranco M, Navarro C, Marco R, Egea JM, et al. Diabetes, nutrición y obesidad en la población adulta de la Región de Murcia. Murcia: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, Dirección General de Salud Pública; 2005. Informes, nº 40
- 10 De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population: comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guia Study. Diabet Med.* 2001;18(3): 235-41.
- 11 Franch J, Varez JC, Varez F, Diego F, Hernández R, Cueto A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc).* 1992;98(16):607-11.
- 12 Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Ortiz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care.* 1997;20(4):534-6.
- 13 Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología-Nutrición, Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología. *Nefrología.* 2002;22:521-30.

- 14 Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz FJ, Álvarez F. Incidencia de diabetes tipo 2 en la Comunidad Asturiana [Resumen]. *Av Diabetol*. 2006;22 Supl. 1:24.
- 15 Vázquez JA, Gaztambide S, Sot-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):534-9.
- 16 Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007
- 17 Piedrola Gil G. Medicina preventiva y salud pública. 11ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008
- 18 World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008
- 19 Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006257.
- 20 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA nº 2006/08
- 21 KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
- 22 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-S54.
- 23 De Pablos PL, Martínez J, Martínez MP, Doreste JA. Prevalence of micro and macroalbuminuria in a Canarian population of type 2 diabetic patients. Relationship with blood pressure, lipid profile, obesity and metabolic control. *Diabetes Metab*. 1998;24(4):337-43.
- 24 Esmatjes E, Castell C, Gonzalez T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;32(3):157-63.
- 25 Esmatjes E, Goicochea I, Cacho L, De Pablos P, Rodríguez, Roche MJ, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: prevalencia en España. *Av Diabetol*. 1997;13(1):29-35.
- 26 Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou JM, Salinas I, et al. Prevalencia de nefropatía diabética en la diabetes tipo 1. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(1):6-10.
- 27 Red GEDAPS. Atención primaria y diabetes mellitus tipo 2 en España: un programa de mejora continua de la calidad asistencial. *Educ Diabetol Prof*. 2005;15:23-8.
- 28 Mur MT, Franch NJ, Morato GJ, Llobera SA, Vilarrubias CM, Ros EC. Nefropatía y microalbuminuria en la diabetes tipo II. *Aten Primaria*. 1996;16:516-24.
- 29 Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez E, Pérez M. Incidencia de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz duante el período 1990-1994. *An Med Intern*. 1996;572-5.
- 30 Tranche S, Riesgo A, Marín R, Díaz G, García A. Prevalencia de insuficiencia renal oculta en población diabética tipo 2. *Aten Primaria*. 2005;35:359-64.

- 31 Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de la nefropatía diabética en España (hechos y cifras). *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:5-8.
- 32 Chacón García A, Menárguez Puche JF, Alcántara Muñoz A. Microalbuminuria y diabetes mellitus tipo 2: áreas de incertidumbre. *Aten Primaria*. 2005;36(6):324-7.
- 33 De Álvaro F, Martínez A, Górriz JL. Trascendencia de la determinación precoz de microalbuminuria en el riesgo vascular global y nefropatía diabética. *Nefrología*. 2005;25(Suppl. 4):34-41.
- 34 Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002;7(1):35-43.
- 35 Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5.
- 36 Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2006;333(7566):475-80.
- 37 Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005;9(30):iii-163.
- 38 Second Report of the UK National Screening Committee. London: Department of Health; 2000
- 39 Rodrigo E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología*. 2004;24(Suppl. 6):36-46.
- 40 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:S1-201.
- 41 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008
- 42 AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. AACE diabetes mellitus guidelines. Microvascular complications. *Endocr Pract*. 2007;3 (Suppl 1):50-5.
- 43 Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):507-25.
- 44 Mathieu C, Nobel F, Peeters G, Van Royen P, Driven K, Wens J, et al. Qualité et organisation des soins du diabète de type 2. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2006. KCE reports vol. 27B
- 45 Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, de La FR, et al. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2006;32(1):56-62.
- 46 Clinical practice guidelines: diabetes mellitus. Singapore: Ministry of Health; 2006. MOH Clinical Practice Guidelines 3/2006
- 47 Khatib OMN. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus. Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2006. EMRO Technical Publications Series ; 3

- 48 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-33.
- 49 Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Type 2 diabetes. Health technology assessment of screening, diagnosis and treatment. Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment; 2005
- 50 IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes; 2006
- 51 Cortés SL, Martínez RH, Hernández JL, Rojas E, Canales JL, Cueto AM. Utilidad de la tira reactiva Micraltest TM en el escrutinio de microalbuminuria en diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión esencial. *Rev Invest Clin*. 2006;58(3):190-7.
- 52 Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1881-5.
- 53 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):461-70.
- 54 Poggio ED, Wang X, Greene T, Van LF, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):459-66.

# X. Insertadas a lo largo del texto: Tablas 6 y 8

**Tabla 6. ¿Con qué método debe realizarse el cribado de nefropatía diabética?**

GPC (Enfoque de la pregunta)	Evidencia (nivel)	Recomendación			Comentarios
		Patrón oro	Cribado y definición	Grado	
GPC NICE 2008 <sup>41</sup>	2+	Orina de 24 horas MA: 30-299 mg	CAC orina matinal MA $\sigma$ : 20 - 300 mg/g o $\geq$ 2,5-30 mg/mmol MA $\varphi$ : 30 - 300 mg/g o $\geq$ 3,5-30 mg/mmol Creatinina sérica para estimar TFG - MDRD	C	2 positivas de 3 muestras tomadas en visitas dentro de los 3 o 4 meses siguientes
GPC Oseba 2008 <sup>40</sup>	4	Orina de 24 horas MA: 30-299 mg	CAC orina matinal MA $\sigma$ : 20 - 300 mg/g o $\geq$ 2,5-30 mg/mmol MA $\varphi$ : 30 - 300 mg/g o $\geq$ 3,5-30 mg/mmol	D <sup>95C</sup> Consenso	Indica la realización tras 1 positiva de 2 más con un intervalo mensual
GPC Canadian Diabetes Association (CDA) 2008 <sup>40</sup>	--	--	CAC orina al azar/aleatoria MA $\sigma$ : 30 - 300 mg/g o $\geq$ 2 -20 mg/mmol MA $\varphi$ : 30 - 300 mg/g o $\geq$ 2,8-28 mg/mmol Creatinina sérica para estimar TFG - MDRD	D: Consenso	2 positivas de 3 con de 1 a 8 semanas de intervalo
American Diabetes Association (ADA) 2008 <sup>22</sup>	--	--	CAC orina matinal MA: 30 - 299 $\mu$ g/mg Creatinina sérica para estimar TFG	E: Consenso	2 positivas de 3 muestras recogidas durante un período de 6 meses
KDOQI 2007 <sup>21</sup>	B	--	CAC orina matinal MA : 30 - 300 mg/g Creatinina sérica para estimar TGF	Moderada	2 positivas de 3 muestras recogidas durante los próximos 3 a 6 meses
AAACE 2007 <sup>42</sup>	-		CAC orina matinal MA : 30 - 299 mg/g Creatinina sérica para estimar TFG	--	--
WHO 2006 <sup>47</sup>	--	--	CAC orina matinal MA EEUJ: 30 mg MA Canadá $\sigma/\varphi$ : $\geq$ 2 / $\geq$ 2,8 mg/mmol MA Europa $\sigma/\varphi$ : $\geq$ 2 / $\geq$ 2,5 mg/mmol Creatinina sérica para estimar TGF	--	--

**Tabla 6. (continuación)**

GFC (Enfoque de la pregunta)	Evidencia (nivel)	Recomendación		Comentarios
		Patrón oro	Cribado y definición	
Singapore 2006 <sup>66</sup>	--	--	CAC orina matinal MA: 30 – 299 µg/mg Creatinina sérica para estimar TFG	2 positivas de 3 muestras recogidas durante un periodo de 3 a 6 meses
FID 2005 <sup>20</sup>	--	--	CAC orina matinal MA EEUU: 30 mg MA Canadá <i>et al</i> : $\geq 2$ / $\approx 2.8$ mg/mmol MA Europa <i>et al</i> : $\geq 2$ / $\approx 2.5$ mg/mmol Creatinina sérica para estimar TFG	Tras un positivo repetir dos veces en los siguientes cuatro meses Recomienda como atención estándar la comprobación de proteinuria mediante tiras reactivas; la utilización de CAC estaría comprendida en la atención integral
Dinamarca 2005 <sup>69</sup>	--	--	CAC orina matinal	Recomienda la realización de tres muestras pero no indica cuántas deben ser positivas
SEN 2002 <sup>13</sup>	--	Orina minutada MA: 30-199 µg/min	CAC orina matinal: MA : 30 – 299 mg/g Orina minutada: MA: 30-199 µg/min Orina de 24 horas: MA : 30 – 299 mg No recomienda ninguno de los tres métodos; la elección del método depende de la práctica habitual en cada centro.	2 de 3 determinaciones consecutivas realizadas en un periodo de tres a seis meses sean positivas

ADA: American Diabetes Association; CDA: Canada Diabetes Association; NICE: National Institute for Clinical Excellence; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; WHO: World Health Organization; FID: Federación Internacional de Diabetes; SEN: Sociedad Española de Nefrología; GPC: Guía de Práctica Clínica; CAC: Conciente albúmina creatinina; TFG: Tasa Filtrado Glomerular; MIDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MA: microalbuminuria.

**Tabla 8. ¿A partir de qué momento, respecto del diagnóstico, es óptimo comenzar el cribado de nefropatía diabética? ¿Con qué periodicidad debe realizarse el cribado en función de los hallazgos del primer examen?**

GPC (Enfoque de la pregunta)	Evidencia (nivel)	Recomendación		
		Inicio	Periodicidad	Grado
NICE 2008 <sup>41</sup>	-	DM 2: Momento del diagnóstico inicial	Anual	-
GPC Osteba 2008 <sup>30</sup>	-	DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	C
Canadian Diabetes Association 2008 <sup>40</sup>	-	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	D Consenso
American Diabetes Association (ADA) 2008 <sup>22</sup>	-	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	E Consenso
AACE 2007 <sup>42</sup>	-	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	A
KDOQI 2007 <sup>21</sup>	A (DM 1) B (DM 2)	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	(Moderada/fuerte)
WHO 2006 <sup>47</sup>	-	-	-	-
Singapore 2006 <sup>46</sup>	4	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	C
FID 2005 <sup>50</sup>	-	DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	-
Dinamarca 2005 <sup>48</sup>	4	DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	-
SEN 2002 <sup>13</sup>	-	DM 1: 5 años o más desde el diagnóstico DM 2: Momento del diagnóstico	Anual	-

ADA: American Diabetes Association; CDA: Canada Diabetes Association; NICE: National Institute for Clinical Excellence; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; WHO: World Health Organization; FID: Federación Internacional de Diabetes; SEN: Sociedad Española de Nefrología; GPC: Guía de Práctica Clínica; DM: Diabetes Mellitus.

ISBN 84-613-4172-4



9 788461 341726

**P.V.P.: 10 €**