



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: La Cistatina C como nuevo marcador
del fallo renal.**

Autor: Paula Contreras Alarcón

Tutor: M^a Teresa Méndez Marco

Convocatoria: Febrero 2017

INDICE

1. RESUMEN.	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1 FUNCIÓN RENAL. FILTRADO GLOMERULAR.	4
2.2 PARÁMETROS NORMALES PARA MEDIR LA FUNCIÓN GLOMERULAR	6
2.2.1 CREATININA PLASMÁTICA	7
2.2.2 ACLARAMIENTO DE CREATININA PLASMÁTICA EN 24H	8
2.2.3 ACLARAMIENTO DE INULINA	9
2.2.4 ECUACIONES QUE ESTIMAN EL FILTRADO GLOMERULAR	9
Ecuación de Cockcroft-Gault.	10
Ecuación MDRD	11
Fórmula CKD-EPI.	12
Principales limitaciones en la aplicación de las ecuaciones predictivas	13
4. MÉTODO	14
5. OBJETIVOS	14
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1 NUEVO PARÁMETRO PARA MEDIR LA FUNCIÓN GLOMERULAR: CISTATINA C.	14
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA CISTATINA C	15
4.1.2 MÉTODOS DE MEDIDA	16
4.1.3 ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR BASADAS EN LA CISTATINA C.	16
4.1.4 EMPLEO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA CISTATINA C.	17
Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos.	17
Enfermedad renal crónica en estadios precoces (FG >60ml/min/1.73m ²).	17
Pacientes pediátricos.	18
Pacientes con edad avanzada.	19
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN.

El estudio de la función renal es transcendental en medicina. La estimación del filtrado glomerular, en la práctica clínica, se suele realizar midiendo la concentración de creatinina plasmática, midiendo su aclaramiento a través de la recogida de orina de 24 horas y de una forma estimada a través de ecuaciones matemáticas a partir de las concentraciones de creatinina. Se discute también las ventajas del uso de la cistatina C como nuevo marcador que determine el filtrado glomerular. Esta proteína, mejorará las variables que limitaban el uso de creatinina como son; masa muscular, etnia, edad y sexo. Siendo útil el uso de cistatina C para la detección precoz de enfermedad renal, en pacientes pediátricos y geriátricos y en pacientes críticos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es un tema de preocupación de sanidad pública, en incremento, y agudizada por un envejecimiento cada vez mayor de la población.

La detección precoz de la insuficiencia renal en sus grados más leves sería muy útil para comenzar con un tratamiento de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo. Y retrasar así la aparición de la insuficiencia renal terminal y la utilización de tratamiento sustitutivo.

Estudios americanos dicen que entre el 25-50% de los pacientes que comienzan el tratamiento renal sustitutivo requieren de diálisis antes de un mes de su primera consulta, y en estos pacientes las tasas de mortalidad son mayores cuanto más tarde se les refiere al especialista.

Una de las principales preocupaciones es que la enfermedad renal progresiva cursa en la mayoría de sus casos de manera asintomática. Además, el método que se usa para medir su funcionalidad, la estimación del filtrado glomerular, se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, o mediante fórmulas que estiman la tasa de filtración glomerular, que no reflejan adecuadamente la función renal, pues no se elevan los niveles de creatinina hasta que la filtración glomerular desciende por debajo del 50% del valor normal. Además de que este parámetro también varía con la edad, el peso, el sexo y el ejercicio físico.

Se hace necesario pues un método alternativo que sustituya a la creatinina sérica como parámetro de medida rutinario de detección precoz de la insuficiencia renal en sus primeras fases. Dicho método debería ser más sensible y específico aunque igualmente reproducible, técnicamente sencillo y económico.

La concentración sérica de cistatina C se correlaciona muy bien con el aclaramiento de creatinina (método que está sujeto a las imprecisiones de recogida de orina de 24 horas y diversas interferencias analíticas).

Sus ventajas se podrían observar en: pacientes diabéticos, como marcador precoz de la enfermedad renal, en niños (ya que la cistatina C no varía con la masa muscular), y en ancianos por el mismo motivo.

En contraposición podría no ser tan favorable el diagnóstico con cistatina C en pacientes con enfermedad tiroidea.

2.1 FUNCIÓN RENAL. FILTRADO GLOMERULAR.

Cuando hablamos de filtrado glomerular nos referimos al volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman.

El filtrado glomerular (FG) en un adulto sano es de, aproximadamente, 130 ml/min, lo que supone un 20% del flujo plasmático renal. El FG depende del equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas que actúan a través de la barrera de ultrafiltración y por consiguiente del coeficiente de ultrafiltración (Kf) de esta misma barrera.

La barrera de ultrafiltración es el conjunto formado por el endotelio fenestrado del capilar, la capa epitelial formada por los podocitos y las membranas basales de ambas estructuras.

El paso de los solutos se restringe en función de su tamaño y de su carga eléctrica, de tal forma que las moléculas menores de 18 Å se filtran libremente y las mayores de 45 Å no se filtran en absoluto. Las moléculas aniónicas se filtran más fácilmente que las catiónicas, por ello no hay proteínas plasmáticas presentes en el filtrado glomerular.

La forma más precisa para medir este filtrado glomerular es utilizando una sustancia que se filtre libremente por el glomérulo, pero que no fuera reabsorbida ni secretada por la nefrona.

En clínica se suele optar por la creatinina sérica y el aclaramiento de la misma para la estimación del filtrado glomerular. Ya que la creatinina se produce continuamente por el metabolismo del músculo esquelético de manera casi constante. La eliminación es casi exclusivamente renal, el aumento de su concentración plasmática indica una disminución del filtrado glomerular, aunque esta concentración dependa de la masa muscular del paciente y de la cantidad de proteínas que incluya en su dieta, principalmente. Además la obtención de orina en 24h es un proceso algo tedioso para el paciente y tiende a sobreestimar el FG real.

Este filtrado glomerular nos puede clasificar el estadio de enfermedad renal crónica en el que se encuentra el paciente.

Entendemos como Enfermedad Renal Crónica (ERC) como la disminución de la función renal, expresada por una TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en prueba de imagen.

Las causas por las cuales el umbral de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ fue elegido para el diagnóstico de ERC son las siguientes: este umbral de TFG se encuentra por encima del nivel asociado con fallo renal ($\text{TFG} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), lo que abre una ventana de tiempo para llevar a cabo medidas preventivas que eviten o retrasen la progresión a fallo renal.

En base a la TFGe la ERC se clasifica en 5 estadios:

Estadio	Descripción	TFGe (ml/min/1.73m^2)	Tratamiento
1	Daño renal con TFGe normal o elevada	≥ 90	(T)Trasplante renal
2	Daño renal con disminución leve de la TFGe	60-89	(T)Trasplante renal

3	Disminución moderada de la TFGe	30-59	(T)Trasplante renal
4	Disminución grave de la TFGe	15-29	(T)Trasplante renal
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)	(D)Tratamiento dialítico

*TFGe = Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de MDRD

La IRCT, insuficiencia renal crónica terminal, incluye a aquellos pacientes en diálisis o trasplantados renales, independientemente de la TFG. El concepto de IRCT difiere de la definición de fallo renal en dos sentidos: primero, no todos los pacientes con una TFG < 15 ml/min/1.73m² o con signos y síntomas de fallo renal son tratados con diálisis o trasplante renal; en estos casos, el diagnóstico es fallo renal. Segundo, los pacientes trasplantados renales no deberán ser incluidos en la definición de fallo renal, al menos que presenten una TFG < 15 ml/min/1.73 m² o hayan reiniciado tratamiento dialítico.

2.2 PARÁMETROS NORMALES PARA MEDIR LA FUNCIÓN GLOMERULAR

Como hemos visto, la tasa de filtración glomerular es considerada como la forma más recurrente para determinar la correcta función renal, su salud y su enfermedad. Pero medirla directamente es técnicamente complicado y muy poco práctico en la rutina clínica. Este es el motivo por el que se emplean métodos más sencillos aunque sean estimados para determinar la tasa de filtración glomerular.

Uno de estos métodos es su cálculo a través de fórmulas matemáticas, esta medida se ha consolidado como un método rápido y práctico en el laboratorio clínico.

El problema radica en la diversidad de métodos para determinar la creatinina sérica, molécula empleada en dichas fórmulas, ya que pequeñas variaciones en su concentración significa una gran variación en el resultado de estas ecuaciones.

En lugar de emplear estas ecuaciones, muchos profesionales prefieren determinar la función renal midiendo el aclaramiento de creatinina en 24h. Una ventaja sobre las fórmulas TFGe es que se pueden emplear de igual modo en pacientes de todas las edades.

Medir el aclaramiento de creatinina es también válido para pacientes con hábitos alimenticios diferentes (malnutrición u obesidad), así como pacientes con enfermedades neuromusculares, para mujeres embarazadas o pacientes vegetarianos estrictos, para los cuales no sirven dichas fórmulas.

También se puede emplear en pacientes toxicómanos que toman drogas que son expulsadas vía renal.

2.2.1 Creatinina plasmática

La creatinina es un derivado del metabolismo de la fosfocreatina en el tejido muscular, con un peso de 113daltons. Se trata de la sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular. Su síntesis es proporcional a la masa muscular de los sujetos y puede estar influenciada por múltiples factores como la edad, sexo, raza, tipo de dieta y consumo de determinados fármacos o sustancias de abuso.

Se libera a la circulación con una tasa relativamente constante, no se une a proteínas plasmáticas y se filtra a través del glomérulo además de tener secreción tubular.

Es decir, en condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular. Debido a esta secreción tubular, que puede aumentar hasta el 50% en la insuficiencia renal, el cálculo del filtrado glomerular mediante esta sustancia puede estar sobreestimado en ciertos casos. De hecho, aun cuando este error de estimación podría estar equilibrado por un error semejante y de signo contrario atribuible a la técnica de determinación de la creatinina sérica (reacción de Jaffé), se acepta que suele haber siempre una sobreestimación en la tasa de filtrado glomerular a partir de la creatinina en sangre y orina.

El uso de la creatinina plasmática como expresión del filtrado glomerular tiene sus limitaciones, ya que una disminución del filtrado lleva solo a un ligero aumento de la creatinina plasmática, puesto que se eleva su excreción tubular. Por lo que un aumento ligero de la creatinina no implica necesariamente que el filtrado glomerular sea normal, pero una elevación de la creatinina por encima de 2mg/dl hace que el proceso de secreción se sature y ya refleje algo más el filtrado glomerular.

Estudios con hipertensos esenciales evidencian que la relación entre la creatinina plasmática y el filtrado glomerular se corresponden con una curva parabólica, donde se

observa como un deterioro importante de la función, medido por el aclaramiento de creatinina, no se traduce en elevación en las cifras de creatinina. Por ello una elevación en la creatinina plasmática, indica ya una importante pérdida del filtrado glomerular.

Aunque la creatinina sérica aislada sigue siendo el método más extendido de medida indirecta de función renal, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal. Como consecuencia, hay que tener en cuenta que el FG debe descender al menos el 50% para que la concentración de creatinina se eleve por encima del rango de referencia.

2.2.2 Aclaramiento de creatinina plasmática en 24h

El concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min).

$$Cx = \frac{Co \cdot V_{\text{minuto}}}{Cp}$$

Dónde “Cx” sería el aclaramiento de la sustancia, “Co” la concentración en orina de la sustancia, “Vminuto” el volumen urinario de 24h expresado en ml/min y “Cp” la concentración de la sustancia en plasma.

Por tanto, la estimación de la función glomerular se basa en el aclaramiento plasmático, y la mejor estimación del FG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal.

Para estas mediciones, se requiere conocer los niveles en sangre y en orina de dicha sustancia y el volumen urinario (ml/min).

En condiciones normales, el riñón filtra aproximadamente 180 litros de plasma en 24 horas. En varones, el valor de referencia del aclaramiento plasmático es de 130ml/min/1.3m², y en mujeres de 120 ml/min/1.73m².

Estos valores varían según la masa corporal y disminuyen con la edad. Se calcula una disminución de 10 ml/min/1.73m² por cada década a partir de los 40 años, y llegando a ser la mitad a los 80 años.

La fiabilidad en la estimación del FG mediante la utilización de las fórmulas que calculan el aclaramiento en orina de 24h cuenta con importantes limitaciones,

fundamentalmente a expensas de la variabilidad en los mecanismos de secreción tubular de creatinina, errores en la recogida de la muestra y mecanismos de eliminación extrarrenal.

En situaciones de ERC en estadio 4 (15-29 ml/min/1,73 m²), el aclaramiento de creatinina produce una sobrestimación del FG como consecuencia de un aumento de la secreción tubular de creatinina. En contrapartida, se ha demostrado que en este grado de función renal el aclaramiento de urea subestima el FG, ya que el 40-50% de la urea filtrada se reabsorbe en el túbulo. Por dicho motivo, en situaciones de ERC avanzada resulta más acertado el cálculo de la media del aclaramiento de ambos.

Además, la precisión de cualquier método de aclaramiento depende de la obtención de una muestra adecuada en orina de 24h y de una óptima conservación. Sin duda ésta representa la principal limitación de este método, ya que la recogida de 24h resulta incómoda y difícil de realizar para la mayoría de los pacientes.

Por tanto, de acuerdo con estas consideraciones podemos concluir que los cálculos que dependen de la recogida en orina de 24h resultan poco útiles en la práctica clínica para la estimación del FG, fundamentalmente en pacientes con ERC avanzada.

2.2.3 Aclaramiento de inulina

Otra sustancia que se filtra libremente y que no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales, y que por tanto la intensidad con la que se excreta en la orina es igual a la filtración por los riñones es la inulina.

Se trata de un polisacárido de 5200kDa, no producido por el organismo, se encuentra en las raíces de ciertas plantas y debe administrarse por vía intravenosa al paciente.

Aunque su estimación es mucho más precisa, está relegado al ámbito experimental, ya que supone la administración de un agente exógeno y la realización de determinaciones costosas en la mayoría de los casos.

2.2.4 Ecuaciones que estiman el filtrado glomerular

Debido a las limitaciones del cálculo del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina se han buscado otros métodos para medir la función renal. Para compensar, además, las variaciones de producción de creatinina en cada individuo, se

llevan utilizando una serie de ecuaciones que incluyen factores antropométricos como la etnia, género, edad y masa muscular.

Las formulas más utilizadas son Cockcroft-Gault y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) en adultos y Schwartz y Counahan-Barrat en población pediátrica.

La correcta interpretación de los resultados de estas fórmulas exige estabilidad en la función renal, puesto que pequeños cambios en el valor de creatinina sérica pueden significar variaciones importantes en el filtrado glomerular. Este hecho limita su utilidad en procesos renales agudos. Por otro lado, al ser ecuaciones estimadas, entre ellas hay diferencias que dependen de las variables que se aplican en cada una de ellas y sobretodo de las poblaciones en que se apliquen.

Ecuación de Cockcroft-Gault.

Se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, entre 18 y 92 años, con predominio del sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72.7 ml/min. Fue publicada en 1976 y ha sido utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Tiene en cuenta la variación de creatinina plasmática que se produce con relación al peso, edad, sexo (lo que exige multiplicar por 0.85 el resultado obtenido en mujeres). Además, el valor final se debe ajustar a la superficie corporal. Sobrestima ligeramente el valor del aclaramiento medio de urea y creatinina con una diferencia media de 0.7 ml/min/1.73m².

Esta fórmula, en conjunto con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, fue durante muchos años la única alternativa utilizada en la práctica clínica.

La fórmula de Cockcroft-Gault presenta una buena relación con el verdadero FG, si bien se produce una cierta sobrestimación en situaciones de insuficiencia renal avanzada y, sobre todo, en pacientes obesos.

Estudios han detectado diferencias significativas por sexo entre el aclaramiento de creatinina por el método habitual y el de Cockcroft y Gault, no así para las otras dos fórmulas.

Estas diferencias pueden estar en relación con el peso, mayor en los hombres. Aquellos con peso superior a 80 Kg presentan concentraciones de creatinina plasmática más

elevadas y aclaramiento de creatinina significativamente más elevado en hombres y mujeres en el caso de la fórmula habitual y el de Cockcroft-Gault.

Es decir, el peso de los pacientes influye en la determinación del aclaramiento de creatinina con esta fórmula, así en aquellos con peso inferior presenta un aclaramiento de creatinina inferior para una misma creatinina plasmática que aquellos con peso más elevado. Por todo ello el sexo, peso y edad deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la función renal, usando esta fórmula.

Ecuación Cockcroft-Gault

$$\frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

***Multiplicar por 0.85 en mujeres.**

Ecuación MDRD

A principios de la década de los 90 se realizó en Estados Unidos un estudio multicéntrico para evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal: MDRD. El objetivo fue obtener una ecuación que estimara el FG y mejorara la exactitud de la fórmula Cockcroft-Gault.

Se estudió retrospectivamente una población de 1.628 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados por enfermedad renal crónica.

En su inicio, la fórmula incluía seis variables (MDRD-6): concentraciones séricas de urea, creatinina y albumina, la edad, el sexo y la etnia. Posteriormente, Levey desarrolló una fórmula abreviada (MDRD-4) que incluye sólo el valor de la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza.

Fueron excluidos en este estudio los pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con creatinina superior a 7mg/dl y aquellos con otras comorbilidades.

Por este motivo, no se recomienda utilizar esta ecuación en ancianos, hospitalizados y diabéticos, ya que se sobrestima significativamente el FG con respecto al calculado mediante el aclaramiento medio de urea y creatinina.

La ecuación abreviada está aceptada cada vez más como el mejor modo de definir el FGe. Está definido que los valores $> 60\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ no deben especificarse.

Ecuación MDRD

$$175 \times \text{creatinina en suero}^{-1.15} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 (\text{si es mujer}) \times 1.210 (\text{si raza negra})$$

Fórmula CKD-EPI.

Debido a las limitaciones de las anteriores fórmulas, se investigó una nueva fórmula, derivada del estudio CKD-EPI. En este estudio se analizaron 8254 individuos, de los cuales los datos del 66.6% se utilizaron para la realización de la fórmula y el 33.3% restantes para la validación. El 71% de las personas incluidas eran consideradas de alto riesgo para Enfermedad Renal Crónica y el 29% presentaba Diabetes Mellitus tipo 2.

Por otra parte, el 60% eran de raza blanca y la edad promedio fue de 47 años. Inicialmente fueron tomadas en cuenta las variables del estudio MDRD y de manera adicional se incluyeron: peso, antecedente de trasplante renal y Diabetes Mellitus tipo 2. Posterior al análisis, se encontraron como variables significativas: edad, género, raza (afroamericano frente a blanco) y creatinina sérica estandarizada, por lo que únicamente estas variables fueron incluidas en la fórmula final. Como resultado del análisis se observó un funcionamiento similar al de la fórmula MDRD en población con ERC (definida como TFG < 60ml/min/1.73m²), pero mejor en población con TFG > 60ml/min/1.72m².

Sexo	Crs (mg/dl)	Fórmula eFG	Si raza negra
Mujer	≤ 0.7	$144 \times (\text{Crs}/0.7)^{-0.329} \times 0.0993^{\text{edad}}$	x 1.157
	≥ 0.7	$144 \times (\text{Crs}/0.7)^{-1.029} \times 0.0993^{\text{edad}}$	
Hombre	≤ 0.7	$144 \times (\text{Crs}/0.7)^{-0.411} \times 0.0993^{\text{edad}}$	
	≥ 0.7	$144 \times (\text{Crs}/0.7)^{-1.029} \times 0.0993^{\text{edad}}$	

***Crs: creatinina en suero (mg/dl).**

Una de las limitaciones en la generalización de estas fórmulas es que muestran su mejor funcionamiento en el grupo de individuos de donde se obtienen. En el año 2010, con base en los diferentes grupos étnicos incluidos en el estudio CKD-EPI, se propuso una fórmula de ajuste para los siguientes grupos raciales: negros, asiáticos, hispanos y blancos. La fórmula con cuatro variables demostró una mejoría en el funcionamiento en población china, mientras que mostró una pobre validez en asiáticos japoneses. En hispanos no demostró mejoría significativa en su sesgo, concluyendo que la fórmula CKD-EPI de dos niveles (afroamericanos y blancos/otros) puede ser usada de manera

confiable en Estados Unidos y Europa, incluidos hispanos que radiquen en dichas regiones.

Otra cuestión explorada fue la validación de la fórmula CKD-EPI en personas de alto riesgo de evolucionar a ERC, como son los grupos de obesidad, DM tipo 2 y trasplante renal. Ninguna de estas variables aportó cambios significativos al funcionamiento de la fórmula. Aunque es de llamar la atención, la tendencia, aun discreta, a sobrestimar la TFG en los individuos con IMC por debajo de 20kg/m^2 .

Principales limitaciones en la aplicación de las ecuaciones predictivas

Cuando se utilizan estas ecuaciones en pacientes con ERC, debe tenerse en cuenta el hecho de que las poblaciones incluidas en los estudios epidemiológicos originales estaban muy seleccionadas.

En el estudio MDRD no se incluyó a pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, mayores de 70 años y con creatinina superior a 7 mg/dl , ni a aquellos con algún proceso crónico intercurrente.

Por otra parte, en el estudio original de Cockcroft-Gault, el 90% de los pacientes eran varones a los que se midió el aclaramiento de creatinina como técnica de referencia, sin la corrección según la superficie corporal estándar.

Las guías clínicas actuales de la European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) recomiendan la utilización de la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en orina de 24h para la estimación del FG en pacientes adultos con ERC en estadio 4 (FG de $29\text{-}15\text{ ml/min/1.73m}^2$). Por otro lado las guías norteamericanas aconsejan el empleo de la ecuación MDRD y la fórmula de Cockcroft-Gault.

Según estudios, la aplicación de dichas ecuaciones no resulta útil en el seguimiento ambulatorio de pacientes con diabetes tipo 2, función renal normal e hiperfiltración. Es a partir de los estadios 2-3 de ERC (FG de $89\text{-}30\text{ ml/min/1.73m}^2$) y con una creatinina plasmática de 133 mmol/l o superior cuando la ecuación MDRD puede comenzar a ser útil en el seguimiento ambulatorio de este subgrupo de pacientes.

Estas fórmulas no se deben utilizar para la estimación de la función renal durante la insuficiencia renal aguda o la resolución de esta. Tampoco resultan válidas en

situaciones extremas de edad, peso o estado nutricional, muy frecuentes en ancianos, durante el periodo de gestación, en enfermedades hepáticas graves o enfermedades osteomusculares.

Tal y como se ha demostrado en diversos estudios, en pacientes con ERC en estadios 4-5, la aplicación de ecuaciones predictivas produce una importante subestimación del FG en sujetos estables con una baja tasa de producción de creatinina (menor masa muscular) y edad avanzada.

4. MÉTODO

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en las bases de datos BUCea, PubMed, Google académico, así como en la Revista Nacional de Nefrología y diversos libros.

Primero se ha estudiado los parámetros normales y tradicionalmente utilizados en la práctica clínica para la medición del filtrado glomerular como método para determinar la funcionalidad renal, así como sus desventajas.

Posteriormente se ha investigado sobre la cistatina C como nuevo marcador del filtrado glomerular, sus ventajas y sus limitaciones.

5. OBJETIVOS

- Estudiar el filtrado glomerular como forma de medir la función renal.
- Conocer el uso, y limitaciones, del aclaramiento de creatinina en 24 horas, la concentración de creatinina plasmática y las fórmulas Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI en la práctica clínica como forma de determinar el filtrado glomerular.
- Estudiar la naturaleza de la Cistatina C, su posible uso como nuevo parámetro para medir la función renal y compararlo con los tradicionalmente usados.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 NUEVO PARÁMETRO PARA MEDIR LA FUNCIÓN GLOMERULAR: CISTATINA C.

La sensibilidad diagnóstica de la concentración sérica de creatinina para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, como hemos visto, ya que su

concentración en suero no se eleva hasta que el FG no está por debajo del 50% del límite superior de referencia.

Por otra parte, el aclaramiento de creatinina calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y su excreción en orina de 24 horas es el procedimiento mayoritariamente utilizado para la medida del FG. Sin embargo, presenta inconvenientes tales como errores en la recogida de orina de 24 horas y la sobreestimación del FG debido a la secreción tubular de creatinina.

4.1.1 Características de la cistatina C

La cistatina C es descrita por primera vez en 1961 en líquido cefalorraquídeo y denominada proteína γ -traza. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13.33 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante.

La cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas. Además se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas. Confiere una carga positiva a pH fisiológico, la cistatina C se libera fácilmente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es metabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja (0.03-0.3 mg/l).

La concentración sérica de cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Altas concentraciones de cistatina C en hipertiroidismo y viceversa en hipotiroidismo. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de resultados de la medida de cistatina C.

Diversos estudios recogen que la concentración de cistatina C se puede elevar en tumores como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal.

Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban a la concentración sérica de cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una

relación entre la inflamación y la concentración de cistatina C. Se ha relacionado marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno con la función renal.

Se estudió como la edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el tabaco y la concentración de PCR están asociados con una concentración de cistatina C elevada independientemente de la función renal.

Asimismo se han descrito alteraciones en la concentración de cistatina C con el uso de corticosteroides y ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante.

4.1.2 Métodos de medida

El primer método, desarrollado por Lofberg y Grubb en 1979, estaba basado en la inmunodifusión radial simple. Entre 1979 y 1993 se desarrollaron diferentes métodos como enzimoimmunoanálisis, radioinmunoanálisis y fluorinmunoanálisis. En 1994 se desarrollan los primeros métodos de medida automatizados a través de aglutinación en fase líquida de partículas de látex o poliestireno uniformes, unidas covalentemente a anticuerpos policlonales frente a cistatina C. Los principios de medida se denominan PETIA y PENIA basados en turbidimetría y nefelometría, respectivamente.

4.1.3 Ecuaciones de estimación del Filtrado Glomerular basadas en la cistatina C.

Diversos estudios comparan estas ecuaciones con las de MDRD, C-G y Schwartz. Muchos de ellos muestran superioridad frente a las basadas en la medición de creatinina y mejor correlación con el método de referencia utilizado para la medida de FG.

A pesar de que las ecuaciones de estimación del FG basadas en la medida de cistatina C parecen tener una ventaja limitada frente a las de MDRD, ya que están desarrolladas en poblaciones con un número reducido de casos, pacientes con patologías muy específicas y distintos procedimientos de medida del FG, si podrían tener utilidad en pacientes trasplantados y pediátricos. En este sentido, se recomienda el uso de las ecuaciones de la cistatina C para la estimación de FG en niños, en lugar del uso de la ecuación de Schwartz que sobreestima el FG en pacientes con un FG bajo (<20 ml/min/1.73m²).

Recientemente se ha propuesto combinar el uso de ecuaciones basadas en la creatinina, cistatina C y variables como la edad, el sexo y la raza, ya que aumentan la exactitud y precisión en la estimación del FG.

4.1.4 Empleo en la práctica clínica de la cistatina C.

Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos.

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica. Esto es debido a que la cistatina C tiene una vida media más corta y una menor distribución a nivel corporal.

En estos pacientes la medida del nivel de función renal residual tiene una gran importancia en su seguimiento. Las membranas de alta permeabilidad usadas en estas técnicas eliminan la creatinina sérica pero solo son capaces de eliminar menos de un 30% de la cistatina C. Por lo tanto, la cistatina C correlaciona mejor con el nivel de función renal residual que la creatinina y con el de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda sometidos a terapias depurativas continuas.

Enfermedad renal crónica en estadios precoces (FG >60ml/min/1.73m²).

En los estadios iniciales de la insuficiencia renal, las ecuaciones basadas en la creatinina sérica tienden a infraestimar el FG, por ello no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en su segundo estadio. Una proporción pequeña de enfermos con ERC evolucionan hacia enfermedad renal terminal con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. Asimismo, suele asociarse a enfermedad cardiovascular y a una mayor mortalidad, que es más patente a medida que la función renal se halla más deteriorada.

El hecho de diagnosticar la ERC en estadios incipientes permite al clínico iniciar de forma precoz toda una serie de medidas encaminadas a frenar o estabilizar la progresión de dicha enfermedad así como a tratar a conciencia los factores de riesgo cardiovascular que puedan coexistir en estos pacientes para prevenir los eventos cardiovasculares. De gran interés es el uso de la cistatina C en pacientes con hipertensión arterial y con diabetes (tipo 1 y tipo 2) para un diagnóstico precoz de la enfermedad renal y evitar en lo posible su progresión y su comorbilidad.

En el campo de la diabetes mellitus, recientemente se han publicado varios artículos que correlacionan la cistatina C con la albumina en orina y objetivan que ambos marcadores se hallan involucrados independientemente, pero de forma aditiva, en la mortalidad de

los pacientes adultos afectos de diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha visto que la correlación entre la concentración de cistatina C sérica y la de albúmina en orina ya se detecta aunque la concentración de albúmina en orina no se encuentre alterada o se haya normalizado con tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo que pequeños cambios en el FG detectados por elevaciones de la concentración sérica de cistatina C nos permiten diagnosticar la afección renal de la diabetes mellitus tipo 2 en fase todavía más incipiente.

Finalmente, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pasan previamente por un periodo de pre-diabetes, en el que pueden presentar ligeras alteraciones de la función renal no detectables por los métodos tradicionales. En el Western New York Study realizado en 1.455 pacientes no diabéticos ni pre-diabéticos con una edad media de 56 años y seguidos durante una media de 2 años, se objetivó que los pacientes que presentaban concentraciones séricas de cistatina C más elevadas en el análisis basal tenían un riesgo 3 veces superior de progresar a pre-diabetes (mientras que la creatinina sérica o la albúmina en orina no eran capaces de detectar este deterioro incipiente de la función renal que presagia o se desarrolla en paralelo con la condición de pre-diabetes).

Recientemente se han publicado diversos trabajos que demuestran que los pacientes mayores de 65 años y con concentraciones de cistatina C elevadas (con creatinina sérica normal y FG estimado por encima de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) a largo plazo presentan mayor morbimortalidad cardiovascular que los pacientes con concentraciones de cistatina C dentro del rango de la normalidad. Dicho hallazgo ha hecho plantear si existe un enlace fisiopatológico directo entre la cistatina C y la enfermedad cardiovascular; aunque lo más probable es que todo esté relacionado con la detección precoz de la enfermedad renal y las consecuencias cardiovasculares que dicha patología conlleva.

Pacientes pediátricos.

La estimación del FG basado en la medida de la creatinina sérica y la talla es un procedimiento generalizado en la evaluación de la función renal en la población infantil. Sin embargo, está sometido a las limitaciones de la creatinina descritas a lo largo de la revisión. La concentración sérica de cistatina C no se afecta significativamente por los cambios en la masa muscular, lo cual es una ventaja frente a la creatinina en la valoración de la función renal en la población pediátrica.

La creatinina se halla muy elevada en el neonato debido a la inmadurez renal, disminuye sus valores hasta el año de vida y posteriormente se incrementa hasta el año de vida y posteriormente se incrementa hasta la edad adulta, siendo más difícil detectar un deterioro en la función renal con la creatinina que con la cistatina C.

Diversos estudios recogen la utilidad de la cistatina C en diferentes situaciones clínicas: en el seguimiento de la progresión del fallo renal en ERC, en fases iniciales del fracaso renal agudo y en pacientes con baja masa muscular.

Pacientes con edad avanzada.

El envejecimiento deteriora progresivamente la función renal aunque esto no se acompañe de un incremento simultáneo de la concentración sérica de creatinina, mientras que si existe un aumento de la concentración sérica de cistatina C. Por ello, en pacientes de edad avanzada estaría indicado usar ecuaciones para estimar el FG basadas en la creatinina sérica (puesto que incluyen la edad en su estimación y compensaría el discreto aumento de la concentración de creatinina) o ecuaciones basadas en la cistatina C para evaluar el grado de disfunción renal.

7. CONCLUSIONES

La medida de la concentración sérica de cistatina C por sí sola proporciona una estimación del FG al menos tan exacta como la de creatinina, ajustada por edad, sexo y raza en pacientes con ERC.

Es un marcador precoz en la detección de la insuficiencia renal aguda.

La medida de la cistatina C añade información de interés en pacientes con valores de FG entre 20-60 ml/min/1.73m² donde el uso de la ecuación MDRD es inadecuado, serán individuos con alteraciones en la masa muscular, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática y enfermedad renal crónica agudizada. Será más útil en pacientes diabéticos y de edad avanzada.

La cistatina C proporciona ciertas ventajas respecto a la creatinina y a las ecuaciones de estimación de FG basadas en ella en la población pediátrica.

Entre sus limitaciones encontramos la alteración de su concentración por factores distintos al FG como son la disfunción tiroidea, cáncer y tratamientos farmacológicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- De Arriba G., Quiroga B., Rodríguez-Palomares J.R, Protocolo de valoración de la función glomerular y tubular. *Medicine*. 2015; 11(81):4879-81.
- Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Métodos para la estimación de la función renal. *Medicina Clínica*. 2007;129:513-518.
- Dehesa López E., Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *El Residente*. Vol. 3 Número 3. Septiembre-Diciembre 008 pp 73-78.
- Mallafre i Anduig J, González Álvarez M T. *Nefrología: Conceptos Básicos En Atención Primaria*. Marge Books; 2009.
- Laso Guzmán FJ. *Introducción a La Medicina Clínica: Fisiopatología y Semiología*. 2ª ed. Ámsterdam ; Barcelona [etc.]: Elsevier Masson; 2010.
- Alonso Á, Melgosa M. La cistatina C para la valoración de la función renal en pediatría. *Anales de Pediatría Continuada*. 2005;3:239-243.
- Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología*. 2006;26:64-73.
- Arreola-Guerra J, Rincon-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Perez T, Correa-Rotter R, Nino-Cruz J. Performance of MDRD-IDMS and CKD-EPI equations in Mexican individuals with normal renal function. *NEFROLOGIA*. 2014;34:591-598.
- Sandilands E, Dhaun N, Dear J, Webb D. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British Journal Of Clinical Pharmacology* [serial online]. October 2, 2013;76:504-515. Available from: Academic Search Premier, Ipswich, MA. Accessed January 23, 2017.
- Inker, L. A., M.D., Schmid, C. H., PhD., Tighiouart, H., M.S., Eckfeldt, John H, M.D., PhD., Feldman, H. I., M.D., Greene, T., PhD., . . . Levey, A. S., M.D. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine*, 367(1), 20-9.
- Shlipak, Michael G, M.D., M.P.H., Matsushita, Kunihiko, M.D., PhD., Ärnlöv, Johan, MD, PhD, Inker, L. A., M.D., Katz, R., D.Phil, Polkinghorne, Kevan R, FRACP, M.ClinEpi, PhD., . . . Gansevoort, Ron T, M.D., PhD. (2013). Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England Journal of Medicine*, 369(10), 932-43.
- Herget-Rosenthal, S., MARGGRAF, G., HÜSING, J., GÖRING, F., Pietruck, F., Janssen, O., . . . Kribben, A. (2004). Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*, 66(3), 1115-22.
- Knight, E. L., VERHAVE, J. C., Spiegelman, D., Hillege, H. L., ZEEUW, D. D., Curhan, G. C., & de Jong, P., E. (2004). Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*, 65(4), 1416-21.
- Herget-Rosenthal S, MARGGRAF G, HÜSING J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115-22.
- Fernández García M., Coll E., Ventura Pedret S., Bermudo Guitarte C., Cardenas Fernández M.C., Cortés Rius M., Rodríguez González T., Valldecabres Ortiz C., Viedma Contreras J.A., Zapico Muñoz E. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin*. 2011; 4(1):50-62.