

Trabajo de Investigación

Convocatoria Junio 2010

Título: Cistatina C como nuevo marcador del Filtrado Glomerular en población seleccionada.

Autor: Judith de la Torre Mckinney
Servicio de Nefrología HVH.

Director: Vicenç Fonollosa Pla
Médico Adjunto del Servicio de Medicina interna HVH.

Codirector: Alfons Segarra Medrano
Médico Adjunto del Servicio de Nefrología HVH.

ÍNDICE

Introducción	3
Hipótesis	10
Objetivos	10
Material y Métodos	10
Resultados	14
Discusión	20
Conclusión	22
Bibliografía	23

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC), constituye un importante problema socio-sanitario en la actualidad, con una incidencia y prevalencia crecientes en las últimas décadas, debido, en parte, al envejecimiento progresivo de la población sobretodo en los países desarrollados.

La IRC afecta a un porcentaje significativo de la población, ya que, algunos de los factores predisponentes para padecerla tienen una alta prevalencia en la población, como la Hipertensión arterial (HTA), la Diabetes Mellitus (DM), el envejecimiento y la enfermedad vascular. Además, se observa un aumento en el número de pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo debido a las mejoras clínicas que permiten el acceso de personas de mayor edad y con mayor comorbilidad. Son individuos, con mayor grado de discapacidad y dependencia, con el consiguiente aumento de demanda de recursos socio-sanitarios.

España presentó una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) de 125 pacientes por millón de población (146 pmp si consideramos la población mayor de 15 años), en el año 2007 según los datos del registro español de enfermos renales . A 31 de diciembre de 2007 se contabilizaron un total de 36.558 pacientes en tratamiento sustitutivo, en las CCAA que aportaron datos, la prevalencia total es superior a 1000 pacientes por millón de población.

La incidencia y el tipo de enfermedad renal primaria varían según la comunidad autónoma estudiada, siendo en todas ellas mayor el porcentaje de hombres respecto a mujeres.

La IRCT afecta sobre todo a la población de edad más avanzada, con un incremento en el riesgo a medida que aumenta la edad, siendo admitidos a tratamiento cada vez con mayor edad. Con una incidencia global de 125 pmp, se superan los 400 pmp en el grupo de edad de mayores de 75 años (1).

Los datos del Registre de malalts amb malaltia renal crónica" (RMRC) de Catalunya, de base poblacional y de declaración obligatoria, que recoge

información de todos los enfermos en tratamiento renal sustitutivo, indican una prevalencia de pacientes con IRCT tratados en torno a los 1052.9 pmp, con una incidencia de 136.1 pmp. Las tasas más altas tanto de incidencia como de prevalencia se encuentran en el grupo de edad comprendida entre 75 y 84 años (2).

El estudio NAHES III, realizado en EEUU detectó una prevalencia de ERC de 19 millones de personas, aproximadamente, un 11 % de la población. En España se realizó el estudio EPIRCE (3), de base poblacional en individuos mayores de 19 años, determinando la función renal mediante la fórmula de MDRD, detectando una prevalencia, para todos los grupos de edad, de 9.24 %.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la detección precoz de la enfermedad renal y la derivación rápida al nefrólogo enlentece la progresión de la IRC (4). En primer lugar, el nefrólogo debe realizar un despistaje de todas las causas de IRC para intentar llegar a un diagnóstico y actuar sobre las posibles causas tratables. Durante el seguimiento, se debe intentar controlar los factores de riesgo cardiovascular (HTA, Diabetes Mellitus, etc) que influyen notablemente en la progresión de la IRC. La administración de ciertos fármacos como IECAs o ARA II en pacientes con proteinuria, disminuye su excreción ayudando también a retrasar el deterioro de la función renal. En etapas avanzadas de la IRC el papel del nefrólogo es clave para prevenir y tratar todas las complicaciones derivadas de esta (anemia, osteodistrofia renal, malnutrición, acidosis), reduciendo así la morbi-mortalidad y el número de ingresos hospitalarios.

La IRC es un factor de riesgo cardiovascular, como se demuestra en estudios como el NHANES II o el Kaiser Permanente (5), no solo en pacientes en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, en los que el riesgo se multiplica por veinte, si no ya en fases iniciales de la IRC. El riesgo de eventos de tipo cardiovascular aumenta de forma gradual y progresiva a medida que se reduce el filtrado glomerular.

Por lo tanto, la IRC se presenta como un problema de salud pública creciente, con una carga asistencial y económica en aumento, y este hecho se hace más relevante a medida que avanza la edad.

Para detectar el mayor número de casos existentes se hace necesario una definición de enfermedad renal crónica válida y universal, por lo que en el año 2002, la National Kidney Foundation publicó las guías de práctica clínica K/DOQI (6) que definen la ERC como:

- Daño renal durante al menos 3 meses, definido por lesión renal, con o sin descenso del filtrado glomerular, diagnosticada por método directo (alteraciones histológicas en la biopsia) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o la proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en pruebas de imagen.
- Disminución de la función renal con filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ durante, al menos, tres meses, con o sin daño renal aparente.

Además, en estas guías se estratifica la ERC en diferentes estadios:

- Estadio I. Lesión renal con filtrado normal o elevado ($> 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
- Estadio II. Filtrado glomerular entre $60-89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
- Estadio III. Disminución moderada del filtrado glomerular ($30-59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
- Estadio IV. Disminución severa del FG ($15-29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
- Estadio V. Filtrado glomerular por debajo de $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

El filtrado glomerular (FG) es el parámetro que mejor refleja la función renal y la severidad de la insuficiencia renal crónica. El problema radica a la hora de elegir el mejor método para medir o estimar el Filtrado glomerular. En la práctica clínica, los métodos considerados como gold standar, con la máxima fiabilidad (aclaramiento de inulina, isótopos radioactivos) resultan técnicamente difíciles de realizar y de alto coste. El aclaramiento de creatinina (Cr) se considera fiable pero está muy condicionado a la correcta recogida de la orina de 24 horas.

Actualmente, en la práctica diaria se recomienda la medición de la creatinina y el cálculo de las ecuaciones basadas en ésta, como forma más sencilla y de menor coste para la estimación del filtrado glomerular. La creatinina no se

eleva en plasma hasta que el FG desciende por debajo del 50 % del valor normal, por lo que tiene escasa sensibilidad para detectar cambios de filtrado glomerular en etapas iniciales de la enfermedad. Además, tiene una tendencia a sobrevalorar el filtrado glomerular a medida que progresan la insuficiencia renal por el aumento de su secreción tubular (27), y sus concentraciones séricas están sujetas a variaciones según la edad, peso, sexo, masa muscular, el ejercicio físico y factores externos, sobretodo fármacos. Las ecuaciones para estimar el filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica, se diseñaron para corregir, parcialmente las limitaciones de la creatinina sérica, en función de parámetros demográficos (edad, sexo, y etnia) y antropométricos (peso, talla). Las más aceptadas han sido la de Cockcroft-Gault (CG) y el «Modification Diet Renal Disease» (MDRD). Esta última es la que más se utiliza en la actualidad, ya que en diferentes estudios realizados en los últimos años se muestra más precisa a la hora de calcular el FG y es la que se ha utilizado en los estudios poblacionales. (7). A pesar de sus ventajas prácticas, el uso de este tipo de ecuaciones tiene muchas limitaciones que deben tenerse en cuenta antes de utilizarlas como medida de referencia para el diagnóstico y clasificación de estadios de enfermedad renal crónica. Así pues, dado que el cálculo se basa en la creatinina sérica, la estimación del FG está condicionado por todos los factores que la pueden modificar. Por ello, su uso no es adecuado en situaciones de reducción de superficie corporal como amputación, amiotrofia, atrofia muscular o percentil de peso bajo y sus utilidad no ha sido validada en población de edad > 70 años con pluripatología crónica.

Otro factor limitante importante es que las poblaciones incluidas en los estudios que sirvieron de base para su desarrollo, estaban muy seleccionadas. Las fórmulas fueron desarrolladas principalmente en sujetos con insuficiencia renal y, por ello tienen su máxima utilidad en intervalos de filtrado glomerular entre 60 y 15 ml/min. Para valores superiores a 60 ml/min tanto MDRD como CG dan lugar a una infraestimación significativa del filtrado glomerular real medido con técnicas isotópicas.

El estudio MDRD, excluyó a pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con Cr superior a 7 mg/dl, y a aquellos que padecían otros procesos crónicos. Por otra parte, en el estudio original de

Cockcroft-Gault, el 90% de los pacientes eran varones a los que se les midió el aclaramiento de creatinina sin corrección a superficie corporal estándar.

Por ello, las ecuaciones solo son estimadores adecuados del filtrado glomerular en poblaciones y situaciones similares a las de los estudios originales.

Por estas razones, se hace necesario la búsqueda de un nuevo método, más sensible y específico e igual de sencillo de realizar y económico, que pudiera sustituir a la creatinina sérica como valor rutinario de detección precoz de la IRC en sus fases iniciales. En esta línea, las investigaciones se centran en nuevos marcadores endógenos, para evitar las limitaciones derivadas de los exógenos, muy fiables pero difíciles de aplicar (inulina, iohexol), entre los que se ha propuesto la Cistatina C.

La Cistatina C (CsC) es una proteína de 13 kDa de peso molecular no glicosilada , que contiene 122 aminoácidos y es miembro de la familia de los inhibidores de la cisteína proteinasas (8). Su producción es constante por todas las células nucleadas y debido a su tamaño y a su naturaleza catiónica, se filtra libremente por el glomérulo. Una vez en la luz tubular, la CsC es reabsorbida y catabolizada por las células del epitelio tubular en condiciones normales, de manera que no se reincorpora al flujo sanguíneo ni aparece en la orina. Los rangos de normalidad de las concentraciones plasmáticas de CsC en los adultos oscilan entre 0.6 y 1.5 mg/l.

Se han realizado diversos estudios, en los últimos años , que demuestran la mayor sensibilidad de la CsC respecto a la creatinina , en diferentes grupos poblacionales.

Una de las posibles ventajas que parece tener la CsC sobre la creatinina es la mayor sensibilidad para detectar reducciones leves del FG. Por lo tanto sería un marcador más preciso para detectar una insuficiencia renal leve (9 ,10 ,11).

Herget-Rosenthal et.al. concluyen que la CsC es un buen marcador para detectar pacientes con Insuficiencia renal aguda y que detectaría cambios en el filtrado glomerular 1 o 2 días antes que la creatinina lo que permitiría hacer un diagnóstico precoz y prevenir la progresión. (12).

Estudios realizados en pacientes con DM tipo 2 y DM tipo 1, concluyen que la cistatina C es un marcador más sensible que la creatinina y el aclaramiento de la creatinina en la medición del filtrado glomerular. (13 ,14, 15).

También se ha sugerido, en pacientes con trasplante renal, como marcador más precoz de la recuperación de la función renal, particularmente en pacientes con retraso en el funcionamiento del injerto. (16, 17)

En los pacientes cirróticos con grado C de la clasificación de Child, la creatinina y las fórmulas basadas en ésta, sobreestiman el filtrado glomerular, debido a la reducción de masa muscular, la retención hídrica, y aparición de ascitis. Orlando i cols., en un estudio comparativo, concluyen que la CsC ofrece mayor sensibilidad a la hora de detectar el deterioro de la función renal en este tipo de pacientes. (18)

En la población pediátrica, en la que la edad y la masa muscular hacen de la creatinina un marcador impreciso, se ha documentado que la CsC es un marcador más preciso para detectar moderados descensos del filtrado glomerular. (19).

Aunque en un inicio se pensaba que los niveles de CsC no estaban influenciados por variables como la edad o el sexo, estudios posteriores ponen de manifiesto numerosos factores, independientes de la función renal, que interfieren en sus concentraciones plasmáticas. Se ha demostrado que tanto el sexo masculino, como la obesidad y el hábito de fumar elevan las concentraciones de CsC ajustadas a función renal (20, 21). Los pacientes mayores de 60 años presentan también concentraciones más elevadas, aunque se corresponde en gran parte con la reducción del filtrado glomerular.

Además la CsC se comporta como biomarcador de inflamación, correlacionándose con la Proteína C Reactiva (22). Las alteraciones en las hormonas tiroideas, aunque sean leves, modifican significativamente los niveles de CsC, de modo que el hipotiroidismo desciende los niveles y el hipertiroidismo los aumenta, justo al contrario de lo que ocurre con los niveles de creatinina. (23, 24).

Algunos tumores, como el carcinoma de colon y los melanomas, son capaces de sintetizar y segregar cantidades altas de CsC. (25)

Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra una asociación directa entre valores altos de CsC y el aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas. En este mismo estudio, la cistatina aparece como un factor predictor independiente de riesgo cardiovascular y de mortalidad por dicha causa en la población anciana. (26)

Aunque existen numerosas evidencias de que la CsC podría ser un biomarcador endógeno de la función renal, más preciso que la creatinina en algunas situaciones y poblaciones concretas como la insuficiencia renal leve, o en pacientes con reducción de la masa muscular, no existen suficientes estudios que demuestren esta utilidad en enfermedad renal avanzada o en pacientes ancianos.

En los últimos años se recomienda incluir el resultado del filtrado glomerular calculado por MDRD en base a la creatinina sérica en las analíticas de rutina. De esta manera se han incrementado de manera sustancial las interconsultas dirigidas desde otros servicios, y sobretodo, desde los centros periféricos, de pacientes con FG por debajo de 60 ml/min, muchos de ellos pacientes ancianos con creatinina sérica normal y sin evidencia de insuficiencia renal.

HIPÓTESIS

En individuos de edad superior o igual a 70 años, independientemente de la técnica utilizada para la medición de la creatinina, las ecuaciones de estimación del FG basadas en creatinina sérica, infraestiman el filtrado glomerular real medido por técnicas isotópicas, de manera proporcional a la edad y a la reducción de masa muscular total. Por este motivo, estas ecuaciones sobreestiman la prevalencia de insuficiencia renal crónica. En este colectivo, las ecuaciones basadas en los niveles de cistatina C, podrían ser estimadores más precisos del filtrado glomerular debido a su menor dependencia de factores no relacionados con el FG en relación a la creatinina sérica.

OBJETIVOS

- 1.- Comparar la precisión de las ecuaciones derivadas de la creatinina , CG, MDRD-4 y MDRD-6, con la de la fórmula de Hoek derivada de la cistatina C en la estimación del filtrado glomerular en individuos mayores de 70 años, con creatinina sérica normal, remitidos para estudio ambulatorio de insuficiencia renal por evidencia de MDRD < 60 ml/min.
- 2.- Analizar la influencia de la edad, la presencia de comorbilidades asociadas y masa muscular total en la desviación de las estimaciones realizadas con cada método.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió una muestra de 40 pacientes consecutivos mayores de 70 años, que habían sido remitidos a consultas externas de nefrología, desde centros periféricos de asistencia primaria, por evidencia de MDRD < 60 ml/min con creatininas séricas menor o igual a 1.4 mg/dl.

Para cada enfermo se recogieron;

- Datos demográficos; edad en años, y el sexo (hombre/mujer).
- Antecedentes personales, preguntando al sujeto si presentaba diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, ACVA o enfermedad vascular periférica, registrando, en caso afirmativo, la antigüedad de dicho diagnóstico o del último episodio (en meses) y el tratamiento que estaba recibiendo en la actualidad para cada trastorno.
- Se realizó exploración física, recogiendo el peso (expresado en kilos y fracciones de 10 g) utilizando una misma báscula de consultas externas y la talla medida de pie (en centímetros). Los individuos se pesaron y tallaron descalzos con el paciente desprovisto de prendas de abrigo. Para la medición de la Presión arterial (PA) se realizaron 3 tomas con un intervalo de 3 minutos entre cada toma utilizando un esfigmomanómetro digital Omron. Como valor de PA se tomó el promedio de las tres mediciones.
- El cálculo de la masa muscular total, se realizó mediante la fórmula de Martin simplificada a área muscular del brazo (AMB):

$$MMT = TALLA \times (0.0125 + (0.0034 \times AMB))$$

- Todos los enfermos fueron estudiados sistemáticamente con determinación de proteinuria de 24 horas, ecografía renal y en caso de asimetría de tamaño renal, TAC-helicoidal y renograma isotópico en casos seleccionados.

Medición del Filtrado Glomerular y Estudio Bioquímico.

A todos los pacientes se les realizó una determinación de filtrado glomerular mediante dilución isotópica con ácido dietilentriaminopenta-acético marcado con TC 99 m (TC 99M DTPA).

Se obtuvo de todos ellos una muestra de sangre tras un ayuno mínimo de 12 horas, determinando la urea, creatinina, y cistatina C. La creatinina se midió mediante la técnica colorimétrica de Jaffé. La cistatina C se midió mediante el método de inmunonefelometría Dade - Behring.

Se calculó el filtrado glomerular de cada paciente según las fórmulas que se muestran a continuación, basadas en la creatinina sérica.

- Fórmula de Cockroft- Gault (ml / min):

$$\text{CG: } 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)} \times (0.85 \text{ en mujer}) / \\ 72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

- Fórmula de MDRD abreviada (MDRD-4) (ml/ min /1,73m2) :

$$\text{FG estimado} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times \\ (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

- Fórmula MDRD-6 (ml/min) :

$$175 \times (\text{Creat s})^{-0.999} \times (\text{Edad})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-0.170} \\ \times (\text{alb})^{0.318} \times 0.762 \text{ (mujer)}$$

Para el cálculo del filtrado glomerular basado en la cistatina se utilizó la Fórmula de Hoek

- $\text{FG} = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{cistatina C}$

Análisis estadístico.

Los datos se expresaron como media \pm DE. El FG medido por TC 99- DTPA se considera como estándar de referencia y se expresa en valores normalizados por 1,73 m². Para determinar la exactitud de cada una de las ecuaciones con respecto al estándar se analizaron los siguientes parámetros estadísticos. El sesgo, se determina mediante la diferencia de las medias y medianas con respecto al TC 99-EDTA. La precisión, se analiza mediante el método de Bland-Altman, determinando las medianas de las diferencias absolutas y porcentuales con respecto al TC 99-EDTA.

Para analizar la desviación entre la estimación del FG estimadas con las distintas ecuaciones y el filtrado glomerular de referencia, se realizó un análisis de regresión lineal en el que se considerará como variable dependiente el residual estandarizado para cada uno de los métodos, y se considera como posibles variables predictoras: edad, sexo, albúmina, diagnóstico de diabetes y masa muscular total. Con las variables estadísticamente asociadas a las desviaciones , se analizará un modelo de regresión múltiple con objeto de identificar los mejores determinantes de las desviaciones observadas.

Se considera significación estadística una $p < 0,05$. Para el análisis de los datos estadísticos se utiliza el programa SPSS versión 13.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, 24 mujeres y 16 hombres con una edad media de 78 ± 9.2 años. Las características clínicas y comorbilidad de los enfermos estudiados se resumen en la Tabla I.

TABLA I

Variable	N	%
HTA	11	27.5
Cardiopatía isquémica	8	20
ECV	6	15
DM-2	5	12.5
EVP	2	5

HTA; Hipertensión arterial , ECV; enfermedad cerebrovascular, DM-2; Diabetes Mellitus tipo II,
EVP; Enfermedad vascular periférica.

Las características bioquímicas, los valores de PA y los valores de masa muscular calculados se resumen en la tabla II.

TABLA II

Variable	Media	Desviación estandar
TAS	138	15.2
TAD	89.4	9.6
Masa muscular	19.8	3.12
Cr	1.17	0.19
CsC	0,97	0,11
Ca	9.2	0.8
P	3.98	0.3
PTH	62	11.2
Proteinuria	190	

TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, Cr: creatinina, CsC: Cistatina C,

Ca: Calcio, P: fósforo, PTH: paratohormona.

La prevalencia de enfermos con valores de FG por Tc-DTPA inferior a 60 ml/min fue del 17.5%. 31 pacientes presentaban por ecografía, riñones de tamaño y morfología normal. 6 enfermos presentaban asimetría de tamaño renal con evidencia de cicatrices corticales en uno o ambos riñones por lo que se les practicó TAC helicoidal que mostró, en 5 de ellos arterias renales permeables y en un caso se apreció una estenosis inferior al 50% en la arteria renal derecha. 3 enfermos presentaban reducción bilateral de ambos riñones con pérdida de diferenciación córtico-medular. Estos datos indican que del total de 40 enfermos remitidos por evidencia de MDRD inferior a 60 ml/min solo 9 presentaban criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica.

Todos los enfermos que presentaron FGm inferior a 60 ml/min y alteraciones ecográficas diferenciables, presentaban también proteinuria.

En la Tabla III se resumen los valores del FG medido por Tc-DTPA y la media obtenida con cada una de las ecuaciones así como la diferencia entre el valor real y el estimado.

TABLA III

	FG DTPA	MDRD-4	MDRD -6	CG	CISTATINA C
MEDIA	66,6 ± 8,79	43,26 ± 7,38	46,29 ± 8,7	45,27 ± 9,2	58,8 ± 9,8
DESV		-19 ± 6,7	-18,8 ± 9,2	-21,5 ± 4,46	-6,47 ± 4,9

Los resultados indican que todas las ecuaciones basadas en creatinina cometen un significativo error por infraestimación, mientras que la ecuación por cistatinaC proporciona resultados mucho más precisos.

En la Figura 1 , se representan los graficos de Bland Altman para CG, MDRD-4 y Cistatina C. La linea continua representa el sesgo y las lineas discontinuas el IC del 95%.

En la Tabla IV se resumen los resultados del análisis de regresión múltiple en los que se analizan los determinantes independientes del error de estimación con ecuaciones de creatinina.

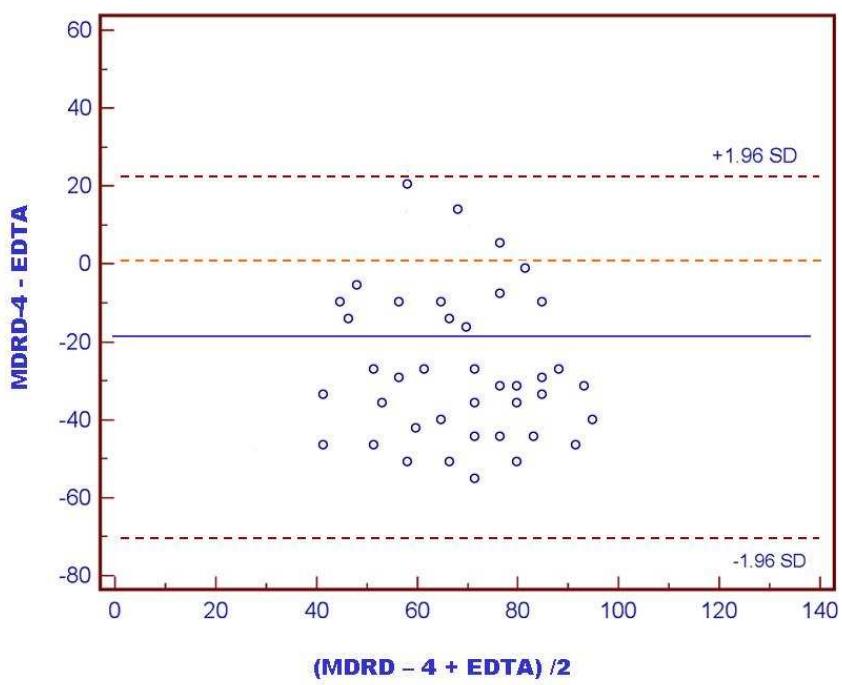
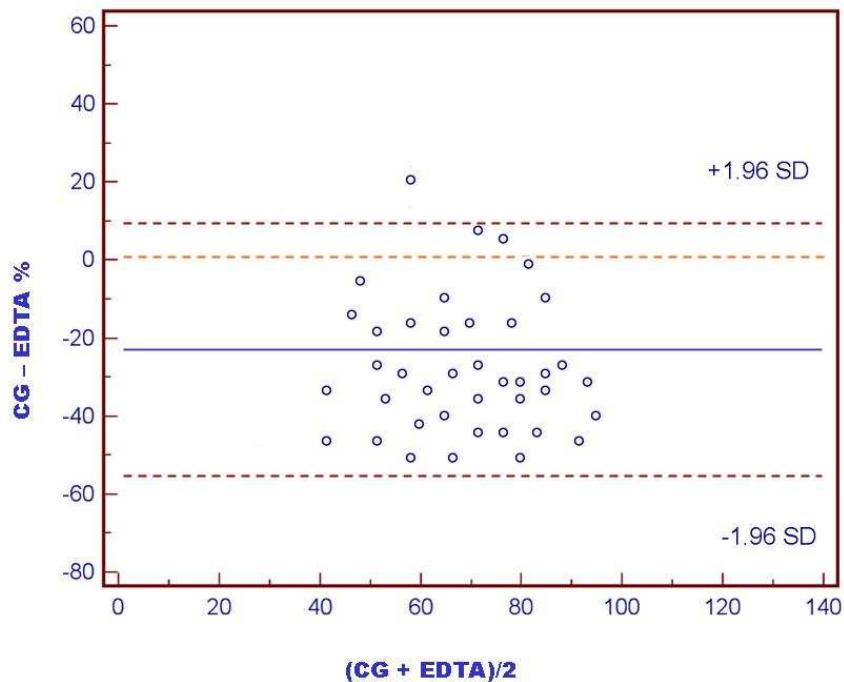
Coefficients^a

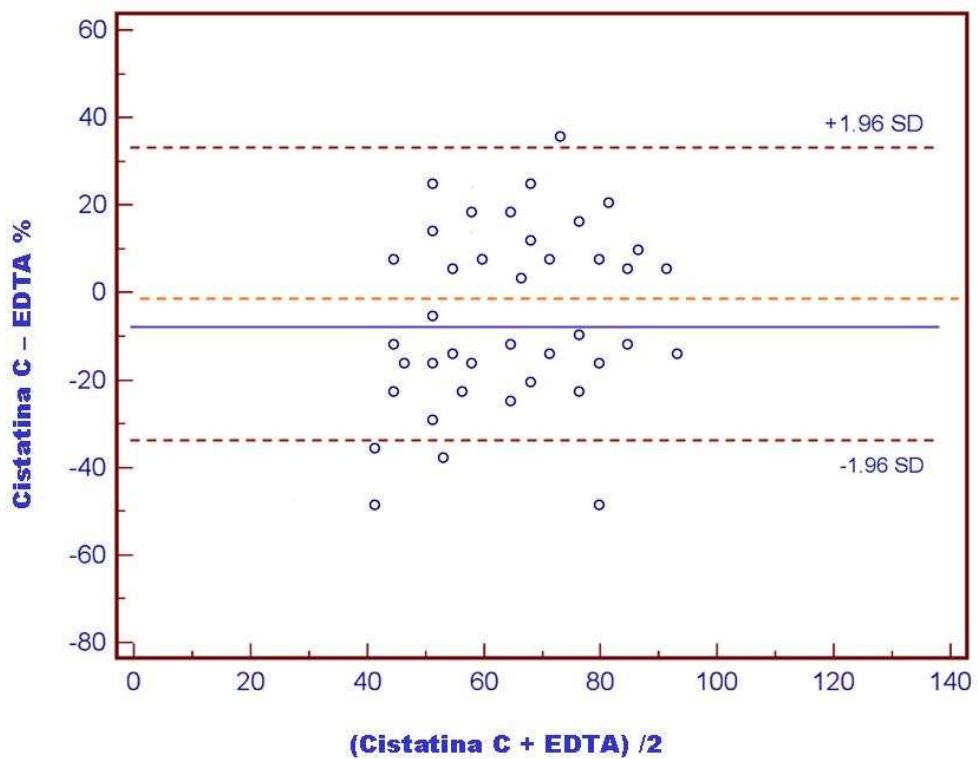
Model	Unstandardized Coefficients			Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta			
1 (Constant)	-33,776	10,735			-3,146	,003
EDAD	,373	,104	,274		-1,320	,020
SEXO	2,014	1,757	,249		-1,146	,026
MASAMUS	-1,217	,279	-,565		4,354	,000

a. Dependent Variable: DESVMDRD

Como puede apreciarse, las tres variables responsables del error de estimación obtenido con ecuaciones basadas en creatinina son, por orden de importancia, el sexo, masa muscular y edad.

Figura 1





DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha analizado la validez y la precisión de las ecuaciones MDRD, CG y de una ecuación basada en cistatina C para la estimación del FG en individuos ancianos que fueron remitidos desde centros de asistencia primaria para estudio de enfermedad renal crónica por evidencia de un valor de MDRD-4 inferior a 60 ml/min y creatinina sérica normal.

Los resultados de nuestro estudio confirman que en esta situación, las ecuaciones basadas en la creatinina sérica infraestiman sistemáticamente el FG medido por técnicas isotópicas. La infraestimación es mayor con la fórmula de Cockcroft-Gault que con las fórmulas de MDRD-4 y MDRD-6, y en todos los casos aumenta con la edad, es mayor en mujeres y se relaciona con la pérdida de masa muscular de forma independiente.

La estimación del FG mediante una ecuación basada en CsC proporciona resultados mucho más precisos. El hecho de que los niveles de CsC no se encuentren influenciados por la masa muscular hacen de esta un mejor marcador en la población anciana, donde existe una importante pérdida de masa muscular que se hace más evidente a medida que avanza la edad, lo que explicaría, en parte, los resultados de nuestro estudio.

Estos resultados concuerdan con los descritos en estudios previos en los que se ha analizado la exactitud y precisión de ecuaciones basadas en cistatina en individuos ancianos con diversos grados de insuficiencia renal (28). En comparación con dichos estudios, el sesgo de las ecuaciones basadas en creatinina en nuestros enfermos es cuantitativamente mayor, lo que puede ser explicado por haber incluido individuos con creatinina sérica normal en los que tanto las ecuaciones MDRD como CG tienden a infraestimar el FG real en mayor medida que en enfermos con creatinina sérica elevada. Esta diferencia, ha sido demostrada en diversos estudios y se debe fundamentalmente a que las ecuaciones MDRD se desarrollaron para la estimación del filtrado glomerular en enfermos con insuficiencia renal crónica y, por ello, infraestiman sistemáticamente la función renal en individuos con función renal normal.

Así como en la población anciana, otras poblaciones con masa muscular reducida podrían beneficiarse del cálculo del filtrado glomerular con este marcador endógeno, como los niños, los pacientes desnutridos o caquécticos, pacientes con enfermedades neurológicas o musculares, amputados, o con insuficiencia hepática.

El estudio tiene limitaciones que deben ser destacadas. En primer lugar, para la estimación del FG mediante CsC se utilizó una única ecuación que no ajusta por variables demográficas. Así mismo, se utilizó un único método para la medición de la CsC. Dada la variabilidad descrita en los niveles de CsC en función del método de medición utilizado, los resultados de nuestro estudio podrían ser distintos utilizando otros métodos y el mismo razonamiento es aplicable para la estimación del FG mediante creatinina. Por otra parte, debe considerarse que la determinación de la CsC también se encuentra influenciada por variables ajenas al filtrado glomerular como son la edad, el sexo, el peso, la altura, el tabaquismo, los niveles elevados de PCR y la patología tiroidea entre otros. En el presente estudio no se ha analizado la influencia de dichas variables en las desviaciones entre FGm y estimado a partir de los niveles de cistatina pero la escasa desviación observada indica que su influencia no parece tener un significado clínico relevante. A pesar de ello, debe considerarse que el tamaño muestral de nuestro estudio es reducido, por lo que sería necesario analizar la influencia de dichas variables en futuros estudios incluyendo un mayor número de individuos.

Los resultados de nuestro estudio, tienen implicaciones prácticas . Del total de enfermos que fueron remitidos para estudio por presentar valores de MDRD-4 inferiores a 60 ml/ min, sólo el 17.5 % presentaban un FG real compatible con enfermedad renal crónica estadío III. En total 9, presentaban signos evidentes de nefropatía evidenciables por la presencia de alteraciones ecográficas y proteinuria. Estos datos indican que la valoración en asistencia primaria de la función renal únicamente basada en los valores de MDRD conlleva la remisión a centros hospitalarios de un gran número de enfermos sin criterios reales de enfermedad renal crónica lo que motiva una sobrecarga de los centros asistenciales y un aumento de los costes económicos derivado del estudio de estos enfermos. La práctica de una ecografía renal y una proteinuria

combinada con la determinación del FG resultaría en una derivación más eficiente de enfermos a centros de atención especializada.

CONCLUSIÓN

Las fórmulas basadas en creatinina sérica infraestiman el filtrado glomerular. Esta infraestimación se relaciona con la edad, el sexo y la masa muscular. El análisis conjunto de MDRD-4, ecografía renal y proteinuria permitiría definir unos criterios más eficientes de remisión de los enfermos con sospecha de enfermedad renal crónica a los centros de atención especializada.

La cistatina C es una prueba totalmente automatizada, rápida, no invasiva, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica. Además, al no estar sus niveles influenciados por la masa muscular, hace que sea una buena alternativa para valorar la función renal en grupos poblacionales seleccionados en los que existe un defecto de la producción endógena de creatinina. La cistatina C es un marcador endógeno más sensible que la creatinina sérica para estimar el cálculo del filtrado glomerular en pacientes ancianos con niveles de creatinina sérica normal. No obstante existen una serie de desventajas en su utilización como son; el mayor coste de la técnica, la gran variabilidad intraindividual y la influencia de factores extrarrenales, que se tienen que tener en cuenta. Por ello es necesario realizar nuevos estudios para determinar en qué condiciones sería de elección su utilización.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Informe registro español de enfermos renales 2007. www.Senefro.org.
- 2.- Registre de malalts Renals de Catalunya. Informe estadístic 2004.
- 3.- Otero A, Ganoso P, García F, De Francisco ALM, et.al. Epidemiology of chronic renal disease in de Galician Population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int.* 2005; 68 (Suppl 99) ; S 9-16.
- 4.- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
- 5.- Alan S. Go, Glenn M. Chertow et. al, Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *Kaiser Permanente. NEJM*, vol 351: 1296-305, sep 2004.
- 6.- National Kidney Foundation . K/DOQI clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. *AM. J Kidney Dis.* 2002.
- 7.- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: a more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
8. Arias I.M, Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. *Nefrología*. Volumen 25. Núm 3. 2005
- 9.- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48: 699-707, 2002
- 10.- Dharnidharka VR, Charles Kwon C, Stevens G: Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-226, 2002.
- 11.- Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A: Serum Cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36: 29-34, 2000.
- 12.- Herget-Rosenthal, Günter Marggraf, Johannes Hüsing, Frauke Göring, Frank Pietruk, Onno Janssen, Thomas Philipp, Andreas Kribben. Early detection of acute renal failure by serum Cystatin C. *Kidney Int.* 66 (3): 1115-22, 2004.
- 13.- Michele Mussap, Michele Dalla Vestra, Paola Fioretto, Alois Saller, Mariacristina Varagnolo, Romano Nosadini and Mario Pleban. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 61: 1453-1461; doi:10.1046/j.1523-1755.2002.

- 14.- Harmoinen APT, Kouri TT & Wirta OR. *et al* Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999; 52: 363-370.
- 15.- Buyschaert M, Joudi I, Wallemacq P, Michel P. Hermans: Performance of serum Cystatin C versus creatinine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Vol 16; 4: 1320-1321, 2003.
- 16.- Christenson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H: Serum Cystatin C is more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurement of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol* 94: 19-27, 2003.
- 17.- Poge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, Gerhardt T, Klehr H, Sauerbruch T, Woitas RP: Cystatin as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 26: 55-60, 2003.
- 18.- Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, Padrini R, Palatani P: Diagnosis value of plasma Cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 48: 850-858, 2002.
- 19.- Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K. Beta-trace protein, Cystatin C, beta 2 microglobulin and creatinine compared for detecting impairment glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 48 (12): 2297-8, 2002.
- 20.- Galteau MM, Guyon M, Guerguen R, Siest G : Determination of serum Cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 39: 850-857, 2001.
- 21.- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 65: 1416-1421, 2004.
- 22.- Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L: Cystatin C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med* 118: 1416, 2005.
- 23.- Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum Cystatin C. *Kidney Int* 63: 1944-1947, 2003.
- 24.- Wiesli P, Schwegler B, Spinas GA, Schmid C: Serum Cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 338: 87-90, 2003.
- 25.- Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N: Serum Cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 44: 2556-2557, 1998.
- 26.- Shlipak MG, Sarnak MJ, Ronit Katz, Fried L, Seliger L, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of Death and Cardiovascular events among elderly persons. *NEJM* 352, 2049-60, may 2005.
- 27.- Perrone RD, Madias NE, Levey AS; Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1992.