

Utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2

Tapia Arrazola, Graciela

Utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2

MEDISAN, vol. 23, núm. 3, 2019

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368460217008>

Utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2

Use of Cystatin C as early biomarker of renal damage in patients with diabetes mellitus type 2

Graciela Tapia Arrazola ^{1*}

Universidad de Ciencias Médicas, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-8041>

MEDISAN, vol. 23, núm. 3, 2019

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Recepción: 21 Enero 2019

Aprobación: 10 Marzo 2019

CC BY-NC

RESUMEN: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, en 144 pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, atendidos en el Laboratorio Clínico del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente Saturnino Lora Torres de Santiago de Cuba, de mayo de 2017 a igual de 2018, procedentes de la consulta de Endocrinología del propio hospital, con vistas a evaluar la utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal. En la investigación predominaron los pacientes de más de 50 años de edad y del sexo femenino, además de la hipertensión arterial como enfermedad asociada y la neuropatía periférica como complicación. Se concluyó que la cistatina C es útil como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, fundamentalmente si existen comorbilidades y complicaciones que pudieran conducir a la enfermedad renal crónica, lo que puede prevenirse.

Palabras clave: diabetes *mellitus* de tipo 2, enfermedad renal crónica, creatinina sérica, filtrado glomerular, cistatina C.

ABSTRACT: An observational, descriptive series of cases study, was carried out in 144 patients with diabetes mellitus type 2, assisted in the Clinical Laboratory of Saturnino Lora Torres Teaching Provincial Hospital in Santiago de Cuba from May, 2017 to the same month of 2018, who were from the Endocrinology Service of the same hospital, with the aim of evaluating the utility of the Cystatin C as early biomarker of renal damage. Patients older than 50 years of age and female sex, besides hypertension as associated disease and the outlying neuropathy as complication prevailed in the investigation. It was concluded that Cystatin C is useful as early biomarker of renal damage in patients with diabetes mellitus type 2, fundamentally if there are comorbidities and complications that could cause chronic renal failure, which can be prevented.

Key words: diabetes mellitus type 2, chronic renal disease, serum creatinine, glomerular filtrate, Cystatin C.

Introducción

En la actualidad las enfermedades no transmisibles constituyen una seria amenaza por su carácter epidémico; entre ellas, la diabetes *mellitus* es una de las entidades crónicas con mayor prevalencia en el mundo y se estima que para el 2025 aproximadamente 380 millones de personas la padecerán.^{1,2}

La diabetes *mellitus* y la hipertensión arterial son los dos factores de riesgo preponderantes en el desencadenamiento de la enfermedad renal

crónica en 50 a 60 %, o más, de los pacientes diagnosticados con esta dolencia, que hoy afecta a alrededor de 15 % de la población mundial y que implica la pérdida gradual y progresiva de la función renal. Otros factores de riesgo son la edad avanzada y el ser africano-americano.^{1,3}

Al respecto, en Cuba las enfermedades glomerulares y renales ocuparon el decimotercer lugar entre las primeras 35 causas de muerte en 2017.⁴

Recientemente se ha demostrado que la nefropatía diabética puede prevenirse y que también puede disminuirse su progresión significativamente mediante múltiples intervenciones, las cuales deben ser implementadas precozmente durante la evolución de la enfermedad, para así reducir la morbilidad y mortalidad por esta causa.⁵

Por otra parte, la tasa de filtrado glomerular es considerada como el índice general que mejor refleja la función renal, tanto en la salud como en la enfermedad; si no existe enfermedad renal, dicha tasa disminuye en su rango normal con la edad (particularmente a partir de los 70 años). Tal pérdida de la función renal por la edad puede acelerarse debido a condiciones morbosas, como la aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y falla cardíaca.^{6,7}

El índice de filtrado glomerular (IFG) se mide a partir de la depuración renal de una sustancia o un marcador desde el plasma. Así, se han utilizado sustancias exógenas y endógenas para conocer el filtrado glomerular; entre las exógenas se encuentra la inulina, considerada como el “*gold standard*”, de difícil implementación en la práctica habitual.^{6,7}

La depuración de creatinina proporciona una mejor estimación del IFG que la concentración sérica de creatinina, pero tiene entre sus inconvenientes que se requiere la recolección de orina de 24 horas, lo cual, además de engorroso, resulta impreciso para estimar el IFG debido a que puede existir una sobreestimación de este por la secreción tubular de creatinina. La creatinina sérica es utilizada universalmente para estudiar la función renal, pues es un soluto que se filtra libremente en el glomérulo; sin embargo, su concentración en suero no se eleva hasta que la filtración glomerular no está por debajo de 50 % del límite superior de referencia; asimismo, en esta influyen factores no renales, como la edad, la raza, el sexo, la masa muscular, entre otros. Las ecuaciones para la estimación del IFG a partir de la concentración de creatinina sérica y de variables demográficas y antropométricas presentan limitaciones en ciertos casos, como en niños, ancianos y pacientes en estado crítico.⁶⁻⁹

En los últimos años han surgido nuevos biomarcadores para detectar disminuciones del IFG de forma más precoz, entre ellos la cistatina C, descrita en 1961 en el fluido cerebroespinal, la cual ha sido identificada como un marcador más sensible que la creatinina, dado que su concentración no se encuentra condicionada por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas, y además presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Igualmente, su concentración en plasma es constante (aproximadamente 1 mg/L) a partir del año de vida, aunque en fluidos biológicos es baja, lo que hace que se requieran métodos de determinación de elevadas sensibilidad

y especificidad analíticas. Hoy día los métodos más frecuentemente utilizados para su cuantificación se basan en técnicas turbidimétricas y nefelométricas. También se ha notificado su utilidad en niños y pacientes con enfermedades graves, en los cuales es difícil realizar la depuración de creatinina.^{7,8,9}

Los planteamientos anteriores motivaron a efectuar este estudio, que se fundamentó en la importancia de detectar precozmente a aquellas personas con enfermedad renal y a los pacientes con gran probabilidad de presentar este padecimiento de manera crónica, en quienes todavía se pueden implementar estrategias para evitar su avance, si se dispone de un marcador endógeno como prueba automatizada, rápida y no invasiva para evaluar la función renal con valores más exactos, de manera que se facilite la pesquisa en situaciones de riesgo y la información pronóstica.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de series de casos, para evaluar la utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, atendidos en el Laboratorio Clínico del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente Saturnino Lora Torres de Santiago de Cuba, procedentes de la consulta de Endocrinología del Policlínico de Especialidades del propio hospital, en el período de mayo de 2017 a igual mes de 2018. El universo quedó conformado por 144 pacientes de 30 años y más, de ambos sexos, con niveles séricos de creatinina en el rango normal para su sexo y edad, y filtrado glomerular mayor de 60 ml/min en 1,73 m² de superficie corporal (sc) sin microalbuminuria.

Fueron excluidos de la investigación los pacientes con insuficiencia renal crónica, trasplante renal, disfunción tiroidea, virus de la inmunodeficiencia humana y neoplasias.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, complicaciones, filtrado glomerular calculado mediante la fórmula CKD-EPI^{6,7} del software Nefrocal. Como analitos figuraron la creatinina pap, el colesterol y los triglicéridos, determinados por el método enzimático, y la cistatina C, por el método inmunturbidimétrico.

Las muestras de sangre se extrajeron de una vena del antebrazo con jeringuillas plásticas desechables, previa asepsia del área, y se colectaron en tubos de cristal para el centrifugado (sin anticoagulante), que se efectuó a 2 500 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Al suero se le determinaron los triglicéridos, el colesterol total, la creatinina y la cistatina C, los que fueron procesados de inmediato en un analizador New Inlab 240. Se empleó el calibrador comercial ONECAL 2 para los analitos y los calibradores del equipo de cistatina C, ambos específicos de la aplicación.

En el procesamiento estadístico de la información se utilizó el porcentaje como medida de resumen.

Resultados

En la tabla 1 se evidencia que el grupo etario más frecuente fue el de 50 a 59 años, con 33,3 %, seguido de los grupos de 60 a 69 años, con 32,6 %, y de 70 y más, con 25,8 %. En cuanto al sexo, predominó el femenino, con 123 casos, para 85,4 %, y en este fue superior el porcentaje que comprendía las edades de 60 a 69 años (35,0).

Tabla 1
Pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 según edad y sexo

Grupo etario (años)	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 40	3	2,4			3	2,1
40 – 49	5	4,1	4	19,0	9	6,2
50 – 59	38	30,9	10	47,7	48	33,3
60 – 69	43	35,0	4	19,0	47	32,6
70 y más	34	29,6	4	14,3	37	25,8
Total	123	100,0	21	100,0	144	100,0

Al analizar las comorbilidades en estos pacientes, la hipertensión arterial resultó la enfermedad más frecuente, con 75,7 %, a la cual le siguieron la obesidad y, en menor cuantía, la dislipidemia, con 43,8 y 22,9 %, respectivamente.

Entre las complicaciones predominó la neuropatía periférica, con 59,3 %, seguida de la enfermedad vascular periférica, con 31,9 %, y la retinopatía, con 10,4 % (tabla 2). El tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* en que más aparecieron estas complicaciones osciló entre los 5 a 19 años, aunque algunas se presentaron muy tempranamente, como la neuropatía periférica, que se manifestó antes de los 5 años en 23,5 %.

Tabla 2
Pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 según complicaciones y tiempo de evolución

Complicaciones	Tiempo de evolución (años)						Total	
	Menos de 5		5 - 19		20 y más		No.	%**
	No.	%*	No.	%*	No.	%*		
Neuropatía	20	23,5	43	50,6	22	25,9	85	59,3
Enfermedad vascular periférica	7	15,2	24	52,2	15	32,6	46	31,9
Retinopatía			10	66,7	5	33,3	15	10,4
Enfermedad cerebrovascular			8	66,7	4	33,3	12	8,3
Pie diabético	2	20,0			3	60,0	5	3,5

La cistatina C elevada estuvo presente en 53,5 %. En relación con el filtrado glomerular, en 110 pacientes se hallaron valores de filtrado entre

60-89 ml/min en 1,73 m² de sc, para 76,4 %, de los cuales, 59,1 % también mostraron valores elevados de cistatina (tabla 3).

Tabla 3

Pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 según valores de cistatina C y filtrado glomerular

Cistatina C	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ² sc)				Total	
	60-89		90 y más		No.	%
	No.	%	No.	%		
Elevada	65	59,1	12	35,3	77	53,5
Normal	45	40,9	22	64,7	67	46,5
Total	110	100,0	34	100,0	144	100,0

De los pacientes con 50 y más años, 53,0 % presentó valores elevados de cistatina C y 79,5 %, cifras entre 60-89 ml/min en 1,73 m² de sc en el filtrado glomerular (tabla 4).

Tabla 4

Pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 según edad, valores de cistatina C y de filtrado glomerular

Grupo etario (años)	Cistatina C				Filtrado glomerular				Total
	Normal		Elevada		60-89		90 y más		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Menos de 50	5	41,7	7	58,3	5	41,7	7	58,3	12
50 y más	62	47,0	70	53,0	105	79,5	27	20,5	132
Total	67	46,5	77	53,5	110	76,4	34	23,6	144

Discusión

En este estudio predominaron el sexo femenino y las edades a partir de la quinta década de la vida, lo que coincidió con lo notificado por algunos autores, como Valdés y Camps,¹⁰ quienes obtuvieron una mayor frecuencia de las féminas, sobre todo en las edades por encima de los 50 años. En la bibliografía sobre el tema^{11,12} también se destaca una mayor afectación en las mujeres y se señala que a partir de los 45 años se incrementan las tasas de prevalencia.

Los estilos de vida poco saludables llevan al aumento de la prevalencia de la diabetes *mellitus* de tipo 2.¹¹⁻¹³ La comorbilidad más frecuente en esta serie fue la hipertensión arterial y además se halló asociación, aunque en un menor porcentaje, de la obesidad y la dislipidemia, lo que concordó con el estudio epidemiológico de Pérez Díaz,¹⁴ donde se concluye que la población obesa presenta una mayor afectación por hipertensión arterial y dislipidemia, así como mayores índices de masa corporal y de resistencia a la insulina, con mayor tasa de proteinuria y, por ende, "peor" función renal. De igual modo, Gorriz Teruel y Navarro González¹⁵ refieren que la

hipertensión arterial resultó ser el factor de riesgo que más descompensó la función renal en los pacientes diabéticos.

Respecto a las complicaciones, los hallazgos de este casuística revelaron una primacía de la neuropatía periférica, lo que se correspondió con lo obtenido por Jiménez Rodríguez y León Sierra,¹⁶ pues en su estudio de pacientes con diabetes de tipo 2 esta fue la complicación crónica más frecuente. Cabe señalar que en la bibliografía revisada^{1,2,10,12} se plantea que las complicaciones relacionadas, a largo plazo, con la diabetes *mellitus*, es decir, la retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis acelerada; implican una morbilidad significativa en forma de ceguera prevenible, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de las extremidades y enfermedad cardiovascular de aparición precoz.

En el grupo de pacientes con filtrado glomerular entre 60-89 ml/min en 1,73 m² de sc, más de 50 % también presentó valores elevados de cistatina C. Tales resultados se correspondieron con los publicados por López Gómez *et al*,¹⁷ quienes encontraron que al disminuir el filtrado glomerular, los valores de cistatina C aumentaron en 51,7 % y que también existió microalbuminuria. Debe destacarse que la microalbuminuria se presenta aislada en 6,4 % y asociada a la elevación de cistatina C en 23,8 %; resultados que son interpretados como daño vascular y renal temprano, y que han permitido concluir que la determinación de cistatina C con asociación a la microalbuminuria o sin esta, en pacientes con riesgo, puede mejorar la detección de daño renal en estadios precoces.¹⁸

Asimismo, se han publicado artículos^{7-9,17} donde se correlaciona la cistatina C con la albúmina de la orina en pacientes que han presentado una reducción manifiesta o subclínica del IFG -ya sea por diabetes *mellitus* de tipo 2, hipertensión arterial esencial, nefropatía no diabética, trasplante renal o cirrosis hepática- y, de esta manera, se ha evidenciado un la existencia de un daño renal importante (por ejemplo de 60-90 ml/min en 1,73 m² de sc), en comparación con las determinaciones séricas de creatinina o la depuración de esta.

Zhou *et al*,¹⁹ en un metaanálisis, encontraron una alta sensibilidad y especificidad (0,88 y 0,85, respectivamente) de la cistatina C sérica para la predicción de la nefropatía diabética y concluyeron que resulta un predictor significativo de esta complicación en los pacientes con diabetes *mellitus*, así como una prueba más conveniente para estimar la tasa de filtración glomerular.

Se encontró que los valores de cistatina C se elevaron de manera más evidente en pacientes del grupo etario de 50 y más años, lo que resultó similar a lo hallado por López Gómez *et al*¹⁷ en su investigación, donde los integrantes del grupo de riesgo mostraron un aumento de los valores de cistatina C al incrementarse la edad a partir de los 50 años, mientras que, por el contrario, en el grupo de control estos valores permanecían constantes al aumentar la edad, lo que sugiere que el incremento de la cistatina C, más que dependiente de la edad, es dependiente del tiempo de evolución de la enfermedad y de su control.

Por otra parte, Martínez Islas y Domínguez²⁰ refieren que los valores de cistatina C se incrementan considerablemente en pacientes mayores de 50 años que padecen diabetes *mellitus* de tipo 2, a pesar de estar metabólicamente controlados, lo que confirma lo planteado acerca de que la cistatina C no es una prueba cuyo valor sea dependiente de la edad.

Finalmente, la autora de esta investigación considera que la cistatina C es útil como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, fundamentalmente cuando existen comorbilidades y complicaciones de la diabetes, independientemente del control glucémico; además, contribuye a prevenir la progresión hacia la enfermedad renal crónica, por lo que se recomienda incorporarla a los análisis de la función renal en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra: OMS; 2016. p. 1-88 [citado 08/05/2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=4692D16FC423FAE3D2128E6B72ABDF56?sequence=1>
2. Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud. Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria. 3 ed. Madrid: Harcourt; 2013.
3. Quiñones Boderó ME. Comorbilidades y factores de riesgo en pacientes de 40 a 70 años con insuficiencia renal crónica [tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2018 [citado 08/10/2018]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31084/1/CD%202568-%20QUI%c3%91ONEZ%20BODERO%2c%20MAURICIO%20E%20DILBERTO.pdf>
4. Cuba. Ministerios de Salud Pública; Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017. Situación de salud en Cuba. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 08/05/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronic-o-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
5. Chea Vine R. Nefropatía. Nefropatía diabética. En: Bases de la Medicina Clínica. Santiago de Chile: Universidad de Chile; [s.a.] [citado 08/05/2018]. Disponible en: http://www.basesmedicina.cl/nefrologia/12_12_nefropatia_diabetica/12_10_nefropatia_diabetica.pdf
6. Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, et al. Evaluación del volumen de filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica en la Argentina. Nefrología Argentina. 2013 [citado 08/05/2018];10(1). Disponible en: http://nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2012/volumen10_1/evaluacion_del_volumen.pdf
7. Carvajal Carvajal C. El laboratorio clínico en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Med Leg. Costa Rica. 2016 [citado 18/03/2018];33(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152016000100190&script=sci_arttext
8. Zúñiga Romero N, Ponce Rosas E, Jiménez Galván I, Acevedo Giles O, Vicenteño Ayala H. Determinación de Cistatina C como factor

- pronóstico de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Arch Med Fam. 2016 [citado 08/05/2018];18(3):55-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2016/amf163b.pdf>
9. Barba Evia JR. Marcadores de índice de filtración glomerular: Cistatina C. Rev Mex Patol Clin. 2008 [citado 08/05/2018];55(3):49-156. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt083e.pdf>
10. Valdés Ramos E, Camps Arjona MC. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. Rev Cubana Med Gen Integr. 2013 [citado 08/05/2018];29(2):121-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000200003
11. Conesa del Río JR, Conesa González AI. Diabetes Mellitus. Fundamentos de la terapia dietética para su control metabólico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.
12. Fundación Española del Corazón. Diabetes y riesgo cardiovascular [citado 18/03/2018]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/preencion/riesgo-cardiovascular/diabetes.html>
13. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Ginebra: OMS; 2018. [citado 08/06/2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
14. Alfonso Otero González, de Francisco AOG, Gayoso P, García López F. Obesidad y función renal. Datos del estudio epidemiológico: Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España. Estudio EPIRCE. Nefrología. 2018 [citado 19/06/2018];38(1):92-108. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952018000100107&script=sci_arttext&tlng=en
15. Gorrioz Teruel JL, Navarro González JF, Mora Fernández C, Martínez Castela A. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Sociedad Española de Nefrología. 2016;1-8. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-factores-progresion-enfermedad-renal-cronica-105>
16. Jiménez Rodríguez C, León Sierra LP. Evaluación del control metabólico y nutricional en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 en tercer nivel Hospital El Tunal de Bogotá. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2016 [citado 24/01/2018]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/55479/7/CarolinaJim%C3%A9nezRodr%C3%ADguez.2016.pdf>
17. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, Sande Medel F, Alejo S. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. Nefrología. 2013 [citado 08/05/2018];31(5):560. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000500007
18. Fernández García M, Coll E, Ventura Pedret S, Bermudo Guitarte C, Cárdenas Fernández MC, Cortés Rius M, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev Lab Clín. 2011 [citado 08/05/2018];4(1). Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1888400810000917.pdf?locale=es_ES&searchIndex

19. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2016 [citado 08/05/2018];41(6):919-28. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/452593>
20. Martínez Islas KH, Domínguez JS. Utilidad clínica de la Cistatina C como marcador de función renal. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2003 [citado 08/05/2018];48(4):216-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2003/bc034e.pdf>

Notas de autor

*

Autor para la correspondencia. Correo electrónico:
gtapia@infomed.sld.cu