

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes diabéticos utilizando ecuaciones basadas en creatinina y en cistatina C

Vilche Juárez, Alejandro Mario¹; Fares Taie, Santiago²; Bollati, Marina²; Correa, Viviana^{1,2}

¹IUC, Instituto Universitario CEMIC, Valdenegro 4337, CABA, Argentina.

²Departamento de Análisis Clínicos, CEMIC, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Galván 4102, CABA, Argentina.

Contacto: Alejandro Vilche Juárez; E-mail: vilche.juarez_ale@hotmail.com

Resumen

La nefropatía diabética (ND) es la causa más importante de ingreso a hemodiálisis (en Argentina casi 4 de cada 10 pacientes incidentes son diabéticos). Para detectar tempranamente la ND se recomienda medir la excreción de albúmina. Sin embargo, la caída en el filtrado glomerular puede ocurrir sin albuminuria manifestándose sólo con deterioro del filtrado (como ocurre en pacientes con DM tipo 2). Por este motivo es necesario estimar, al menos anualmente la tasa de filtrado glomerular (TFG). La guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) KDIGO 2012 recomienda estimar la TFG con la ecuación CKD-EPI (2009) y utilizar la ecuación de TFG basada en cistatina C en caso de necesitar un test confirmatorio, o cuando la medición de creatinina no sea confiable. En la actualidad, la medición de cistatina C ha sido estandarizada y se disponen de métodos inmunológicos trazables, sin embargo, esta determinación no se emplea habitualmente en nuestro país. Los objetivos del presente trabajo fueron verificar la existencia de diferencias significativas al estimar la TFG con las ecuaciones CKD-EPI 2009, CKD-EPI cistatina C 2012 y CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012, comparándolas con la ecuación MDRD4-IDMS; y clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de ERC siguiendo las recomendaciones de KDIGO 2012. Se estudiaron 156 pacientes diabéticos (rango etario: 40-70 años) con hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ y primera orina de la mañana. Utilizando cistatina C como método confirmatorio en valores de TFG ligeramente y moderadamente disminuida, se confirmaron 10 pacientes con ERC. Otros 5 paciente con TFGCREA en estadio 2 fueron recategorizados a estadio 3A con TFGCYS, evidenciando ERC. En la población estudiada no se observaron cambios a nivel global en relación al riesgo según las normas KDIGO. Sin embargo, el análisis individual demostró cambios en 20, 13 y 5 pacientes utilizando la TFGCYS, TFGCYSCREA y TFGCKD respectivamente. Conclusiones: Se encontró que las ecuaciones que utilizan cistatina C para estimar TFG, recategorizan algunos de los pacientes evaluados con ecuaciones basadas en creatinina (MDRD4-IDMS y CKD-EPI). Esto tiene un impacto clínico importante en pacientes con TFGCREA entre 45 y 75 ml/min/1,73 m².

Palabras clave: nefropatía diabética, tasa de filtrado glomerular, cistatina C, enfermedad renal crónica, creatinina.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is the most frequent pathology in hemodialysis admission (in Argentina, almost 4 out of 10 hemodialysis patients are diabetic). To detect DN at early stages, it is recommended to measure albumin excretion. However, the glomerular filtration rate (GFR) can decrease without albuminuria and DN can only present a reduced GFR (as occurs in patients with type-2 diabetes). Thus, the GFR should be estimated at least once a year. The KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD) recommends 2009 CKD-EPI formulas to estimate GFR, using Cystatin C-based formulas whenever a confirmatory test is required, or when creatinine measurement is not reliable. At present, Cystatin C measurement has been standardized, and traceable immunological methods are available; however, these methods are not routinely used in Argentina. The aims of the present study were to verify significant differences in GFR estimated with 2009 CKD-EPI, CKD-EPI Cystatin C and CKD-EPI creatinine-cystatin C formulas, comparing them with the MDRD4-IDMS formula, and to classify patients into CKD risk groups following the recommendations of KDIGO 2012. Materials and Methods: 156 diabetic patients (age range 40-70 years) with glycated hemoglobin HbA1c $\geq 6.5\%$ and first morning urine. Using Cystatin C as a confirmatory test when GFR values were slightly and/or moderately decreased, 10 patients

were confirmed to have CKD and other 5 patients with GFR_{CREA} on stage 2 were reclassified to stage 3A with GFR_{CYS}, showing CKD. The study population showed no changes in relation to the global risk according to KDIGO standards. However, individual analysis showed changes in 20, 13 and 5 patients using GFR_{CYS}, GFR_{CYS}_{CREA} and GFR_{CKD} respectively. Cystatin C formulas used to estimate GFR re-categorized some of the patients evaluated using creatinine formulas (MDRD4-IDMS and CKD-EPI). This has an important clinical impact on patients with GFR_{CREA} between 45 and 75 ml/min/1.73 m².

Key Words: diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, cystatin C, chronic kidney disease.

Introducción:

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, caracterizada por la presencia de hiperglucemia, secundaria a defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

Aunque no es una enfermedad infecciosa esta patología ha alcanzado proporciones epidémicas. En 2014 la prevalencia mundial de la diabetes fue del 9 % entre los adultos mayores de 18 años¹. En Argentina se considera que si la incidencia se mantiene constante, en el 2020 habrá casi 3.500.000 diabéticos, lo que representa una prevalencia del 8,59 %².

La hiperglucemia crónica se asocia en el largo plazo con daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, entre ellos, el riñón. La nefropatía diabética (ND) es una complicación que en las etapas más tempranas se caracteriza por la presencia de alteraciones funcionales, pero puede evolucionar hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de albuminuria y proteinuria³.

Se estima que aproximadamente un 40-50 % de los pacientes con DM tipo 1 desarrollará nefropatía a los 15-30 años del inicio de la dolencia, y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) después de 8-10 años de la aparición de la proteinuria. En la DM tipo 2, casi la mitad de los casos presentará albuminuria en el momento del diagnóstico⁴.

La ND es la causa más importante de ingreso a hemodiálisis (en Argentina casi 4 de cada 10 pacientes incidentes son diabéticos), pero si la patología renal se tratase adecuadamente en etapas tempranas menos pacientes llegarían a diálisis crónica⁵. Para detectar tempranamente la ND se recomienda medir la excreción de albúmina, como screening, anualmente en los diabéticos tipo 1 con más de 5 años de duración de la enfermedad y en los tipo 2 desde el momento del diagnóstico⁶. Se considerará proteinuria clínicamente significativa cuando el cociente Albumina/Creatinina en muestra de orina sea mayor a 2,5 mg/mmol o 17 mg/g (hombres) y mayor a 3,5 mg/mmol o 25 mg/g (mujeres), según criterios establecidos por la guía NICE⁷ (National Institute for Health and Care Excellence).

La creatinina, producto de degradación de creatinafosfato, filtra libremente en el glomérulo y se excreta por el túbulo proximal. Su concentración es dependiente de la masa muscular, la edad, el sexo, la raza, pudiendo inducir errores en la cuantificación o estimación del filtrado glomerular. Para solucionar este inconveniente se desarrollaron ecuaciones que sobre la base de la concentración sérica permiten estimar la tasa de filtrado glomerular; la más empleada es la MDRD4-IDMS (4-variable Modification of Diet in Renal Disease, Isotope-Dilution Mass Spectrometry)⁸.

Se ha demostrado que la caída en el filtrado glomerular puede ocurrir sin albuminuria y la ND puede manifestarse sólo con deterioro del filtrado (como ocurre en pacientes con DM tipo 2)⁹. Por este motivo, es necesario estimar, al menos anualmente, la TFG. Las normas de la Guía de Práctica Clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomiendan estimar TFG con la ecuación CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y utilizar la ecuación de TFG basada en cistatina C en caso de necesitar un test confirmatorio, o cuando la medición de creatinina no sea confiable¹⁰. A pesar de esta recomendación, en Argentina, la ecuación más utilizada para estimar TFG es la que se basa en el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

La mayoría de las células nucleadas del organismo producen cistatina C a una tasa constante, esta filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares no retornando hacia el torrente sanguíneo. En ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja. Su concentración sérica no es influenciado por la raza, ni el sexo, ni la masa muscular⁸. Cistatina C es un biomarcador de daño renal cuya medición ha sido estandarizada¹¹. Desde el punto de vista analítico, este metabolito presenta algunas ventajas: alta estabilidad en suero¹², métodos de medida inmunológicos fácilmente automatizables (inmunoensayos) y un índice de individualidad bajo, que permite tener valores de referencia poblacionales útiles¹³. Su costo es alto y esto dificulta su implementación, pero si se generalizara su uso, incluyendo otras poblaciones de pacientes con ERC como la pediátrica, pacientes críticos, pacientes añosos, post-trasplante inmediato, etc; la economía de escala lograría disminuir el costo. Sus concentraciones dependen de la tasa metabólica, aumentando en el hipertiroidismo y en el tratamiento con tiroxina o con dosis altas de glucocorticoides. Se ha descrito que las concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en la concentración sérica de cistatina C¹⁴.

En los estadios iniciales de la insuficiencia renal, la ecuación MDRD basada en la creatinina sérica tiende a infraestimar la TFG, por ello no es útil en el diagnóstico de la enfermedad renal incipiente. La cistatina C como marcador de función renal es más sensible que la creatinina al detectar de forma precoz alteraciones en la función renal. La medida de cistatina C en suero en determinados grupos de pacientes como ancianos, niños o diabéticos parece aportar mayor información que la creatinina¹².

Su uso está particularmente recomendado en adultos con TFG_{CREA} (ecuaciones que utilizan creatinina) en el rango 45-59 ml/min/1,73 m² que no tienen marcadores de daño renal, para confirmar la ERC. Si la TFG_{CYS} (ecuaciones que utilizan cistatina C) o $TFG_{CYS-CREA}$ (ecuación combinada que utiliza cistatina C y creatinina) también es menor a 60 ml/min/1,73 m², se confirma el diagnóstico de ERC¹⁵.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1) Verificar si existen diferencias significativas al estimar la TFG en pacientes diabéticos con las ecuaciones CKD-EPI 2009 (TFG_{CKD}), CKD-EPI Cistatina C 2012 y CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012, comparándolas con la TFG estimada mediante la ecuación MDRD4-IDMS (TFG_{MDRD}), actualmente en uso en el laboratorio (ecuación recomendada por el consenso multidisciplinario argentino).

2) Clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de enfermedad renal crónica como recomienda la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012, basándose en la medición de albuminuria y la categoría de TFG estimada con las distintas ecuaciones.

Materiales y métodos

Se incluyeron en este estudio a 156 pacientes diabéticos (rango etario: 40 a 70 años); 104 masculinos (67%); 52 femeninos (33%) que concurren al laboratorio entre Noviembre de 2014 y Abril de 2015, con hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ y primera orina de la mañana.

El mismo día de ingreso del paciente se dosó: creatinina en suero (método Jaffé cinético con compensación CV= 3,2% nivel normal, 2,7% nivel patológico); hemoglobina glicosilada (Inmunoensayo turbidimétrico de inhibición); creatinina en orina (método Jaffé cinético con compensación) y albuminuria (método inmunoturbidimétrico CV= 9,2% nivel normal y 4,0% nivel patológico). Se calculó la relación albúminuria/creatininuria en todos los pacientes.

Una alícuota de suero de cada paciente se congeló a -20° C para dosaje de cistatina C (método inmunoturbidimétrico potenciado por partículas). Antes de cumplir los 120 días de almacenamiento los sueros fueron descongelados y procesados siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Todas las determinaciones se realizaron en un único instrumento Cobas 6000, módulo C-501, con reactivos dedicados (Roche Diagnostics).

Para el cálculo de la TFG se utilizaron las ecuaciones: MDRD4-IDMS, CKD-EPI creatinina 2009, CKD-EPI cistatina C 2012 y CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012.

Se clasificó a los pacientes en categorías de TFG y albuminuria según norma de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012, para cada una de las ecuaciones utilizadas^{10,16}.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 21.0. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba de χ^2 con $\alpha = 0,05$.

Resultados

Con los resultados de las mediciones de creatinina y cistatina C séricas se calculó la TFG de todos los pacientes con las cuatro ecuaciones descriptas. Cada paciente fue asignado a la categoría de TFG correspondiente (norma KDIGO) con cada una de las ecuaciones. La figura 1 muestra el número de pacientes de la muestra poblacional ubicados en la categoría de TFG correspondiente, considerando las distintas ecuaciones para la estimación de TFG.

Los resultados muestran que las ecuaciones que utilizan cistatina C para estimar la TFG, ubican más pacientes en categoría 1 que en categoría 2. Mientras que las ecuaciones que estiman TFG utilizando creatinina exclusivamente (MDRD4-IDMS y CKD-EPI 2009) ubican más pacientes en categoría 2 que en categoría 1. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Figura 1).

Se observa que TFG_{CKD} ubica más pacientes en categoría 1 que TFG_{MDRD} y menos en categoría 2. Esta diferencia es también estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla II).

Recordemos que la ecuación de TFG basada en el estudio MDRD presenta mayor exactitud diagnóstica para valores entre 15 y 60 ml/min/1,73 m². En pacientes con nefropatía incipiente o en pacientes con TFG superiores, subestiman el valor real del TFG¹².

El análisis individual de la TFG revela que de los 41 pacientes ubicados en estadio 1 por la TFG_{MDRD} , 6 son reclasificados al estadio 2 cuando se estima la TFG utilizando la TFG_{CYS} . En cambio con $TFG_{CYS-CREA}$ sólo 2 pacientes cambiaron de estadio, no reportándose cambios con la TFG_{CKD} (Tabla III).

Figura 1. Distribución de los 156 pacientes en categorías de TFG (Norma KDIGO) estimados con las distintas ecuaciones.

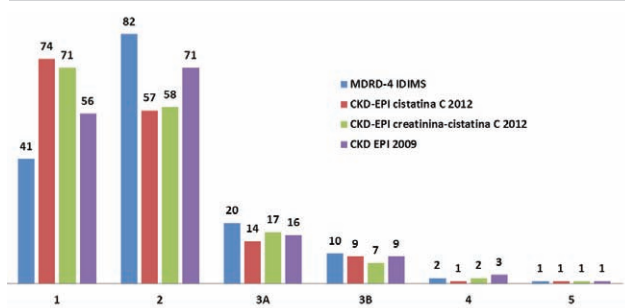


Figura 2. Pacientes con TFG entre 45-75 ml/min/1,73 m² con ecuaciones que utilizan creatinina reclasificados con la ecuación CKD-EPI cistatina C 2012.

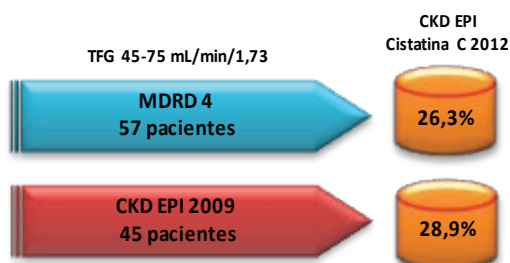


Tabla I. Categorías de TFG y de albuminuria según normas KDIGO 2012.

Categoría de TFG	TFG (mL/min/1.73m ²)	Estadio
1	≥ 90	Normal o alto
2	60 – 89	Descenso leve
3a	45 – 59	Descenso leve a moderado
3b	30 – 44	Descenso moderado a severo
4	15 – 29	Descenso severo
5	< 15	Falla renal

Categoría de Albuminuria	Albuminuria (mg/g)	Estadio
A1	< 30	Normal o ligeramente aumentado
A2	30 – 300	Moderadamente aumentado
A3	> 300	Severamente aumentado

Tabla II. Porcentaje de pacientes clasificados en las distintas categorías de TFG calculada con las diferentes ecuaciones.

TFG	CKD EPI 2009	MDRD-4 IDMS	CKD-EPI Cistatina C 2012	CKD-EPI Creatinina + Cistatina C 2012
1	35,90 %	26,30 %	47,40 %	45,50 %
2	45,50 %	52,60 %	36,50 %	37,20 %
3A	10,30 %	12,80 %	9 %	10,90 %
3B	5,80 %	6,40 %	5,80 %	4,50 %
4	1,90 %	1,30 %	0,60 %	1,30 %
5	0,60 %	0,60 %	0,60 %	0,60 %

Tabla III. Pacientes en estadio 1 según MDRD4-IDMS que se reclasifican con las ecuaciones que utilizan cistatina C.

PACIENTE	MDRD-4 IDMS		CKD-EPI cistatina C 2012		CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012		CKD EPI 2009	
	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio
48	152,20	1	89,24	2	105,27	1	124,00	1
73	93,42	1	76,13	2	85,76	2	94,61	1
120	105,82	1	86,54	2	92,43	1	96,12	1
126	112,61	1	86,22	2	94,79	1	97,96	1
136	93,71	1	79,92	2	86,47	2	91,50	1
139	137,40	1	89,28	2	99,18	1	107,37	1

Tabla IV. Pacientes en estadio 2 según MDRD-4 IDMS que se reclasificarían con las ecuaciones que utilizan cistatina C.

PACIENTE	MDRD-4 IDMS		CKD-EPI cistatina C 2012		CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012		CKD EPI 2009	
	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio
29	60,09	2	44,58	3B	52,67	3A	64,13	2
65	70,19	2	55,36	3A	64,31	2	75,86	2
71	63,62	2	58,93	3A	62,36	2	65,94	2
76	77,04	2	52,91	3A	66,82	2	87,56	2
154	68,52	2	40,37	3B	53,37	3A	73,09	2

La evaluación individual de los 82 pacientes ubicados en categoría 2 con la TFGMDRD, revela que 5 pacientes son reclasificados en estadio de descenso leve-moderado (3A) o moderado-grave (3B) cuando se utiliza la TFG_{CYS}. En cambio, con la TFG_{CYS-CREA}, se reclasifican 2 pacientes al estadio 3A. No sufren reclasificación con la TFG_{CKD} (Tabla IV).

En los otros pacientes ubicados en categoría 2 con la TFGMDRD, observamos que 37 pacientes pasan a la categoría 1 utilizando la TFG_{CYS}. Con la TFG_{CYS-CREA} son 32 pacientes los que se reclasifican a la categoría 1 y con la TFG_{CKD} se reclasifican 15 pacientes.

La TFG_{MDRD} ubica 20 pacientes en la categoría 3A (TFG= 45-59ml/min). Diez de estos pacientes (50%) son recategorizados

Tabla V. Pacientes en estadio 3A según MDRD4-IDMS, reclasificados con las otras ecuaciones (tabla superior). Pacientes que confirman el descenso de la TFG (tabla inferior).

PACIENTE	MDRD-4 IDMS		CKD-EPI cistatina C 2012		CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012		CKD EPI 2009	
	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio
19	55,54	3A	68,68	2	64,04	2	59,80	3A
21	58,40	3A	73,84	2	68,51	2	63,93	2
27	52,31	3A	112,69	1	83,63	2	59,25	3A
35	58,50	3A	66,03	2	63,95	2	61,74	2
68	49,29	3A	77,57	2	62,92	2	49,69	3A
69	49,31	3A	73,79	2	63,46	2	55,44	3A
98	48,67	3A	69,27	2	59,77	3A	51,31	3A
140	57,44	3A	60,04	2	59,56	3A	58,79	3A
143	55,82	3A	78,19	2	68,67	2	59,68	3A
150	52,88	3A	109,45	1	82,34	2	57,21	3A

PACIENTE	MDRD-4 IDMS		CKD-EPI cistatina C 2012		CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012		CKD EPI 2009	
	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio
7	56,94	3A	53,62	3A	56,33	3A	59,78	3A
24	49,33	3A	45,43	3A	48,09	3A	52,24	3A
39	58,99	3A	49,08	3A	54,92	3A	62,90	2
61	47,85	3A	50,22	3A	49,96	3A	50,85	3A
78	54,96	3A	58,47	3A	57,82	3A	57,41	3A
87	54,19	3A	52,24	3A	54,10	3A	56,77	3A
91	47,67	3A	54,92	3A	52,35	3A	50,80	3A
96	59,29	3A	59,16	3A	59,92	3A	60,29	2
145	51,37	3A	45,90	3A	48,54	3A	51,89	3A
157	49,62	3A	40,32	3B	45,51	3A	53,52	3A

al utilizar la TFG_{CYS}: 8 se ubican en estadio 2, y 2 pacientes en estadio 1. En los 10 pacientes que no sufrieron modificación de categoría, la TFG_{CYS} confirma el descenso de la TFG en categoría leve-moderado cumpliendo con la recomendación de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012 (Tabla V).

La TFG_{CYS-CREA} recategoriza a 8 pacientes en estadio 2, mientras que la TFG_{CKD} recategoriza a 2 pacientes en estadio 2 (Tabla V).

La TFG_{MDRD} ubica 10 pacientes en categoría 3B. Tres de estos pacientes son recategorizados al ser evaluados con las TFG_{CYS} y TFG_{CYS-CREA}. La TFG_{CYS} ubica a estos tres pacientes en la categoría 2, mientras que la TFG_{CYS-CREA} los ubica en la categoría 3A. No observamos reclasificación con la TFG_{CKD} (Tabla V).

Los estadios 4 y 5 de TFG no fueron analizados por contener escasa cantidad de pacientes.

Las guías KDIGO recomiendan el uso de la cistatina C como método confirmatorio del descenso de la TFG calculada con las ecuaciones que utilizan creatinina. Si se utiliza en los pacientes con una TFG de entre 45-75 ml/min, entre los que se encuentran 57 pacientes con la TFG_{MDRD} y 45 con TFG_{CKD}, observamos que un 26,3 % (15) y 28,9 % (13) de pacientes respectivamente cambian de estadio con la TFG_{CYS}, evidenciando un impacto en la decisión clínica.

La albuminuria se evaluó en una muestra aislada de primer orina de la mañana mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina. Los resultados clasificaron a 117 pacientes en categoría A1 de albuminuria (<30 mg/g de creatinina), 30 pacientes en categoría A2 (30-300 mg/g de creatinina) y 9 pacientes en categoría A3 (>300 mg/g de creatinina).

En la figura 3 se muestra el número de pacientes diabéticos con pronóstico de riesgo de ERC bajo, moderado, alto y muy alto, utilizando la TFG calculada con las distintas ecuaciones y la categoría de albuminuria de cada paciente.

Análisis del comportamiento de las distintas ecuaciones en el cuadro de pronóstico de riesgo de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012 (Figura 4):

• **Riesgo bajo:** La TFG_{MDRD} ubicó 99 pacientes con riesgo bajo. La TFG_{CYS} recategorizó a 1 paciente en riesgo moderado. No se evidenciaron cambios con las otras ecuaciones.

• **Riesgo moderado:** La TFG_{MDRD} ubicó 33 pacientes con riesgo moderado. La TFG_{CYS} recategorizó a 9 pacientes en riesgo bajo, 2 en riesgo alto y 2 en riesgo muy alto. La TFG_{CYS-CREA} recategorizó 7 pacientes en riesgo bajo y 2 en riesgo alto. La TFG_{CKD} recategorizó a 3 pacientes en riesgo bajo.

• **Riesgo alto:** La TFG_{MDRD} categorizó en riesgo alto a 14 pacientes. La TFG_{CYS} recategorizó a 1 paciente en riesgo bajo y 2 en riesgo moderado. La TFG_{CYS-CREA} recategorizó a 2 pacientes en riesgo moderado. La TFG_{CKD} recategorizó a 1 paciente en riesgo moderado y a otro en riesgo muy alto.

• **Riesgo muy alto:** La TFG_{MDRD} ubicó 10 pacientes en muy alto riesgo. La TFG_{CYS} recategorizó a 1 paciente en alto riesgo y 2 en riesgo moderado. La TFG_{CYS-CREA} recategorizó a 2 pacientes en riesgo alto. La TFG_{CKD} no evidenció ningún cambio en los riesgos (Figura 5).

Análisis individual del riesgo de los 5 pacientes en categoría 2 de TFG_{MDRD} que fueron reclasificados al utilizar las otras ecuaciones:

• **CKD-EPI cistatina C:** Observamos que 2 pacientes con riesgo moderado pasaron a riesgo muy alto, 2 de riesgo moderado a riesgo alto y 1 paciente de riesgo bajo a riesgo moderado.

• **CKD-EPI creatinina-cistatina C:** Observamos que 2 pacientes pasaron de riesgo moderado a riesgo alto.

• **CKD-EPI 2009:** No se produjeron modificaciones en el riesgo (Tabla VII).

Análisis individual del riesgo de los 10 pacientes en categoría 3A, según la TFG_{MDRD}, que fueron reclasificados al utilizar las otras ecuaciones:

• **CKD-EPI cistatina C:** Observamos que 9 pacientes pasaron de riesgo moderado a riesgo bajo y 1 paciente de riesgo alto a riesgo moderado.

• **CKD-EPI creatinina-cistatina C:** 7 pacientes pasaron de un riesgo moderado a un riesgo bajo y 1 paciente paso de un riesgo alto a riesgo moderado.

• **CKD-EPI 2009:** En 2 pacientes se cambió el riesgo moderado a riesgo bajo (Tabla VIII).

Análisis individual del riesgo de los 3 pacientes en estadio 3B de TFG con la TFG_{MDRD}, que fueron reclasificados al utilizar las otras ecuaciones:

• **CKD-EPI cistatina C:** Observamos que 2 pacientes con riesgo muy alto fueron reclasificados a riesgo moderado y 1 paciente de riesgo alto a riesgo bajo.

• **CKD-EPI creatinina-cistatina C:** 2 pacientes fueron reclasificados de riesgo muy alto a riesgo alto y 1 paciente de riesgo alto a riesgo moderado.

• **CKD-EPI 2009:** No se evidenciaron cambios de riesgo (Tabla IX).

Figura 3. Pronóstico de riesgo de ERC con las distintas ecuaciones agrupadas según su riesgo.

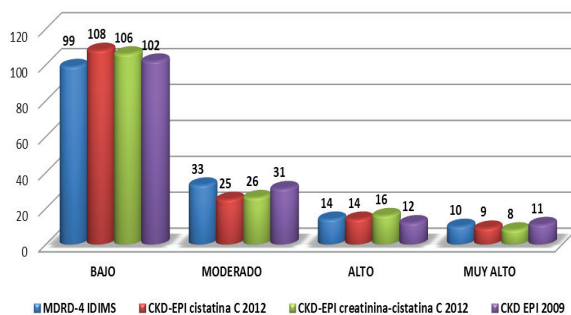


Figura 4. Evaluación del pronóstico de riesgo expresado en el cuadro de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012.

Pronóstico de ERC por categoría de TFG y albuminuria: KDIGO 2012		Categoría de albuminuria persistente Descripción y rango												
		A1 Normal a ligeramente aumentado <30 mg/d				A2 Moderadamente aumentado 30-300 µg/d				A3 Severamente aumentado >300 µg/d				
		MDRD-4	Cistatina	Cst-Creat	CKD-EPI	MDRD-4	Cistatina	Cst-Creat	CKD-EPI	MDRD-4	Cistatina	Cst-Creat	CKD-EPI	
G1	Normal o alta	≥90	34	64	60	45	5	8	9	8	2	2	2	3
G2	Ligeramente disminuido	60-89	65	44	46	57	15	11	10	13	2	2	2	1
G3a	Ligera a moderada disminución	45-59	13	6	7	10	6	7	9	5	1	1	1	1
G3b	Moderada a severamente disminuido	30-44	4	3	3	3	4	4	2	4	2	2	2	2
G4	Severamente disminuido	15-29	1	0	1	2	0	0	0	0	1	1	1	1
G5	Falla renal	<15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1

Verde: bajo riesgo (sin otro marcador de enfermedad renal, sin ERC); Amarillo: Moderado incremento del riesgo; Naranja: Alto riesgo; Rojo: Muy alto riesgo

Figura 5. Comportamiento del riesgo según la ecuación MDRD4-IDMS frente a las ecuaciones CKD-EPI cistatina C, CKD-EPI creatinina-cistatina C y CKD-EPI 2009.

RIESGO	MDRD-4 IDMS	CKD-EPI cistatina C 2012	CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012	CKD EPI 2009
BAJO	99	BAJO	98	99
		MODERADO	1	0
		ALTO	0	0
		MUY ALTO	0	0
MODERADO	33	BAJO	9	7
		MODERADO	20	24
		ALTO	2	2
		MUY ALTO	2	0
ALTO	14	BAJO	1	0
		MODERADO	2	2
		ALTO	11	12
		MUY ALTO	0	0
MUY ALTO	10	BAJO	0	0
		MODERADO	2	2
		ALTO	1	0
		MUY ALTO	7	8

Discusión

El análisis estadístico global revela diferencias significativas en la distribución de pacientes en las distintas categorías, siendo MDRD4-IDMS la ecuación que ubica menos pacientes en categoría 1 de TFG, seguida de la TFG_{CKD}. Las ecuaciones que usan cistatina C son las que más pacientes ubican en categoría 1, es decir, sin alteración de la función renal.

El análisis individual revela que las ecuaciones que emplean cistatina C, clasifican a los pacientes en categorías superiores (con mayor TFG), a excepción de los pacientes ubicados en categoría 2 por MDRD4; estos últimos pueden ser reclasificados en categorías inferiores al utilizar ecuaciones con cistatina C. Este hallazgo avala la recomendación de utilizar ecuaciones con cistatina C en pacientes con TFG cercanas a 60 ml/min/1,73 m² (estimadas con MDRD4-IDMS) ¹⁵.

La ecuación MDRD surgió de un estudio realizado en pacien-

Tabla VI. Pacientes en estadio 3B según MDRD4-IDMS que se reclasificarían con las otras ecuaciones.

PACIENTE	MDRD-4 IDMS		CKD-EPI cistatina C 2012		CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012		CKD EPI 2009	
	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio	TFG	Estadio
47	43,70	3B	67,88	2	55,10	3A	43,98	3B
118	35,75	3B	83,56	2	55,76	3A	36,19	3B
128	41,41	3B	72,13	2	56,40	3A	44,10	3B

Tabla VII. Pacientes en estadio 2 de TFG según MDRD4-IDMS que se reclasificarían con las ecuaciones que utilizan cistatina C en la evaluación del riesgo.

Paciente	MDRD-4 IDMS	CKD-EPI cistatina C 2012	CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012	CKD EPI 2009
29	MODERADO	MUY ALTO	ALTO	MODERADO
65	MODERADO	ALTO	MODERADO	MODERADO
71	MODERADO	ALTO	MODERADO	MODERADO
76	BAJO	MODERADO	BAJO	BAJO
154	MODERADO	MUY ALTO	ALTO	MODERADO

Tabla VIII. Pacientes en estadio 3A según MDRD4-IDMS, reclasificados por las otras ecuaciones, evaluación del riesgo.

Paciente	MDRD-4 IDMS	CKD-EPI cistatina C 2012	CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012	CKD EPI 2009
19	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO
21	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO
27	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO
35	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO
68	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO
69	ALTO	MODERADO	MODERADO	ALTO
98	MODERADO	BAJO	MODERADO	MODERADO
140	MODERADO	BAJO	MODERADO	MODERADO
143	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO
150	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO

Tabla IX. Pacientes en estadio 3B según MDRD4-IDMS que se reclasificarían con las otras ecuaciones, evaluación del riesgo.

Paciente	MDRD-4 IDMS	CKD-EPI cistatina C 2012	CKD-EPI creatinina-cistatina C 2012	CKD EPI 2009
47	ALTO	BAJO	MODERADO	ALTO
118	MUY ALTO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
128	MUY ALTO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO

tes con ERC establecida y no ajusta bien a valores altos de TFG por lo que se recomienda informar como $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ los resultados superiores a esta cifra¹⁷. Esta limitación impide distinguir entre categorías 1 y 2 con la TFG_{MDRD} . De esta manera, un paciente con $\text{TFG} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ podría tener un ligero descenso en su TFG, oculto por la forma de expresión de este resultado. La TFG_{CKD} y las que usan cistatina C no presentan este inconveniente, reflejando precozmente la disminución de la tasa de filtrado glomerular.

Las recomendaciones sobre el manejo y el tratamiento de la ERC expresadas en las guías KDIGO se basaron en la revisión sistemática de los estudios relevantes por grupos de trabajo de expertos internacionales en nefrología y un equipo de expertos en medicina basada en la evidencia^{18,19}.

La norma de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012 define ERC como una anomalía en la estructura o en el funcionamiento renal presente por más de 3 meses, con implicaciones en la sa-

Tabla X. Porcentaje de pacientes sin ERC en la población estudiada.

Fórmula	Número de pacientes de pacientes sin ERC	% de pacientes sin ERC
MDRD4	123	78,9
CKD-EPI cistatina C	131	83,9
CKD-EPI crea-cist	129	82,7
CKD-EPI 2009	127	81,4

► Ecuación 2009 CKD-EPI creatinina

Género	Creatinina	Ecuación
Fem.	$\leq 0,7 \text{ mg/dl } (\leq 62 \text{ mmol/l})$	$144 \times (\text{SCr}/0,7)^{0,329} \times 0,993^{\text{Edad}} [x 1,159 \text{ Raza Negra}]$
Fem.	$> 0,7 \text{ mg/dl } (> 62 \text{ mmol/l})$	$144 \times (\text{SCr}/0,7)^{1,209} \times 0,993^{\text{Edad}} [x 1,159 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$\leq 0,9 \text{ mg/dl } (\leq 80 \text{ mmol/l})$	$141 \times (\text{SCr}/0,9)^{0,411} \times 0,993^{\text{Edad}} [x 1,159 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$> 0,9 \text{ mg/dl } (> 80 \text{ mmol/l})$	$141 \times (\text{SCr}/0,9)^{1,209} \times 0,993^{\text{Edad}} [x 1,159 \text{ Raza Negra}]$

► Ecuación 2012 CKD-EPI cistatina C

Género	Cistatina C sérica	Ecuación
Femenino y Masculino	$\leq 0,8 \text{ mg/l}$	$133 \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Edad}} [x 0,932 \text{ Femenino}]$
Femenino y Masculino	$> 0,8 \text{ mg/l}$	$133 \times (\text{SCys}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Edad}} [x 0,932 \text{ Femenino}]$

► Ecuación 2012 CKD-EPI creatinina-cistatina C

Género	Creatinina	Cistatina C sérica	Ecuación
Fem.	$\leq 0,7 \text{ mg/dl } (\leq 62 \text{ mmol/l})$	$\leq 0,8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Fem.	$> 0,7 \text{ mg/dl } (> 62 \text{ mmol/l})$	$> 0,8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,248} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Fem.	$> 0,7 \text{ mg/dl } (> 62 \text{ mmol/l})$	$\leq 0,8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Fem.	$> 0,7 \text{ mg/dl } (> 62 \text{ mmol/l})$	$> 0,8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,601} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$\leq 0,9 \text{ mg/dl } (\leq 80 \text{ mmol/l})$	$\leq 0,8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$\leq 0,9 \text{ mg/dl } (\leq 80 \text{ mmol/l})$	$> 0,8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,207} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$> 0,9 \text{ mg/dl } (> 80 \text{ mmol/l})$	$\leq 0,8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$
Masc.	$> 0,9 \text{ mg/dl } (> 80 \text{ mmol/l})$	$> 0,8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,601} \times (\text{SCys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Edad}} [x 1,08 \text{ Raza Negra}]$

► Ecuación MDRD4-IDMS

Genero	Ecuación
Femenino	$175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} [x 0,742 \text{ Mujer}] [x 1,212 \text{ Raza Negra}]$
Masculino	$175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} [x 1,212 \text{ Raza Negra}]$

lud del paciente. Y especifica que en ausencia de evidencia de daño renal (albuminuria, sedimento patológico, anomalías detectadas por histología o estudios por imágenes, etc.) ni la categoría 1 ni la 2 cumplen con los criterios para diagnosticar ERC¹⁰.

Podemos afirmar entonces que en la población estudiada el 78,9 % de los pacientes no tienen ERC si se estima la TFG_{MDRD} , pero ese porcentaje asciende al 81,4 % con las otras ecuaciones. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa con el número de pacientes estudiados [Tabla X].

La norma de la guía de práctica clínica para evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica, KDIGO 2012 aconseja el uso de la TFG_{CKD} . Comprobamos entonces que estimando TFG con la TFG_{MDRD} (usada actualmente en nuestro laboratorio) se subestima el número de pacientes con ERC. Este inconvenien-

te ha sido planteado ya por otros autores²⁰.

La TFG se utiliza también para evaluar la progresión de la ERC. Un cambio en la categoría de TFG, provocado por la disminución del filtrado, implica el reconocimiento de la progresión de la enfermedad^{10,16}. La figura 1 muestra que el número de pacientes en cada categoría varía significativamente con el uso de las distintas ecuaciones.

El pronóstico de cada paciente con ERC se estima evaluando el riesgo del individuo en base a: 1) causa de ERC, 2) categoría de TFG, 3) categoría de albuminuria y 4) otros factores de riesgo y comorbilidades. En diabéticos tipo 1 y tipo 2, la albuminuria es un factor predictor de desarrollo de nefropatía y factor de riesgo cardiovascular²¹. La disminución de la albuminuria se asocia a una reducción en los acontecimientos cardiovasculares y renales²². Sin embargo, ni las categorías de TFG, ni las categorías de albuminuria por sí solas pueden definir el pronóstico de un paciente con ERC. Pero la asociación entre ambas variables independientes entre sí, determina el riesgo y lo clasifica como bajo, moderado, alto y muy alto^{23,19}.

En la población de pacientes diabéticos estudiados, la estimación de TFG con las ecuaciones basadas en cistatina C clasifican a los pacientes en categorías de TFG más altas que con MDRD4-IDMS y con CKD-EPI 2009. En los pacientes con TFG_{MDRD} cercana a 60 ml es recomendable realizar el cálculo con ecuaciones que contemplen cistatina C ya que esta estimación puede clasificar al paciente en una categoría inferior, señalando precozmente la presencia de ERC.

Utilizando cistatina C como método confirmatorio en valores de TFG ligeramente y moderadamente disminuida, se confirmaron 10 pacientes con ERC. Otros 5 paciente con TFG_{crea} en estadio 2 fueron recategorizados a estadio 3A con TFG_{CYS}, evidenciando ERC. Esto evidencia su utilidad en situaciones que requieran confirmación.

Las diferentes clasificaciones de la TFG según la ecuación y marcador utilizado, producen un cambio en el pronóstico del riesgo de los pacientes. En la población estudiada TFG_{CYS} evidencia 20 cambios de pronósticos de riesgo, la TFG_{CYS-CREA} produce 13 cambios y la TFG_{CKD} produce 5 cambios en la evaluación del riesgo comparándola con la TFG_{MDRD}.

Se concluye también que es imprescindible que la estimación de la TFG se realice siempre con la misma ecuación para poder evaluar la estabilidad o la progresión de la ERC en cada individuo.

Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014.
2. Sánchez M, Pagliari S, Acrogliano P, Schneider D, Belloni D. Prevalencia de la Diabetes en la República Argentina: Proyecciones Utilizando Simulación Dinámica. Conf. Pap. 2010.
3. Chiarelli F, Trotta D, Verrotti A, Mohn A. Kidney involvement and disease in patients with diabetes. *Panminerva Med* 2003;45,23–41.
4. Navarro-González J, Mora-Fernández C, Gorriz Teruel J, Martínez-Castelao A. Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética. Año 2016.
5. San EC, Rosa G, San D. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2013. Año 2014.
6. Care, F. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015. *Diabetes Care* 2015;38.
7. Alegre J, Alles, A, Angerosa M, Bianchi M. Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013;47.
8. Morales L, Pe JI. La cistatina C: una proteína para la insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 2011;136,158–162.
9. Dieuzeide G. Guías de Práctica Clínica para el Manejo de la Diabetes Tipo 1.
10. Journal O, Society I. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease 2013;3.
11. Grubb A, Blirup-jensen S, Zegers I, Working, I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471 / IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48,1619–1621.
12. Fernandez García M, Coll E, Ventura Pedret S, Bermudo Guitarte C. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin* 2011;4,50–62.
13. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. 2009;69,831–836.
14. Fraga Rodriguez G, Huertes Diaz B. Evaluación Básica De La Función Renal En Pediatría. *Asoc. Esp. Pediatr* 2014;1,21–35.
15. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379,165–180.
16. Gómez JML. 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* 2011;31, 560–566.
17. Alles A. Detección precoz de Enfermedad Renal Crónica. 2010;44.
18. Gorostidi M. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34,302–316.
19. Gómez-huelgas R. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34,34–45.
20. Delanaye P, Cohen P. Formula-Based Estimates of the GFR: *Nephron Clin Pr*. 2008;110,48–54.
21. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J. Intern. Med*. 2003;254,45–66.22. Gerstein, H. C., Hoogwerf, B. & Rashkow, A. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure. *JAMA* 286, 421–426 [2001].
22. Gerstein HC, Hoogwerf B, Rashkow A. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure. *JAMA* 2001;286,421–426.
23. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.

- Kidney Int. Suppl. 2, [2012].
24. Delanaye P. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population : impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013:14.
 25. Kilbride HS, Stevens PE. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2012;61,57–66.
 26. Barba Evia JR. Marcadores de índice de filtración glomerular: Cistatina C. *Rev Mex Patol Clin* 2008;55,149–156.
 27. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. *Clin. Chim. Acta* 2002;316, 165–170.
 28. Keren-Happuch M, Domínguez J. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003;48,216–222.
 29. Randers E, Erlandsen E, Pedersen O, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin. Nephrol.* 2000;54,203–209.