

LA CISTATINA C: MARCADOR DE UTILIDAD EN EL DAÑO RENAL EN PATOLOGÍAS Y/O POR EL USO DE FÁRMACOS

CYSTATIN C: USEFUL MARKER IN RENAL DAMAGE IN PATHOLOGIES AND/OR BY THE USE OF DRUGS

Darinet Rosell de la Torre^a (<https://orcid.org/0000-0001-0231-4206>)

Lizette Gil del Valle^b (<https://orcid.org/0000-0002-8455-5518>)

Yoanna Herrera Preval^a (<https://orcid.org/0000-0002-3937-7257>)

Grisel Del Toro García^a (<https://orcid.org/0000-0003-0762-2825>)

Angelica Reyes^b (<https://orcid.org/0000-0002-8363-0133>)

Teresa Rosell Guerra^b (<https://orcid.org/0000-0001-9246-5347>)

^a Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

^b Instituto "Pedro Kouri" (IPK). Autopista Novia del Mediodía km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba.

* lgil@ipk.sld.cu

Recibido: 25 de mayo de 2022;

Aceptado: 17 de agosto de 2022;

RESUMEN

Los índices utilizados en el laboratorio clínico dan evidencias de la función de órganos y sistemas en diferentes condiciones. Además permiten evaluar el efecto de los fármacos, las reacciones adversas y otros efectos que constituyen un aspecto importante de los ensayos clínicos y la estrategia de Farmacovigilancia. La filtración glomerular es el mejor índice para evaluar la función renal. La creatinina sérica es el marcador de filtración glomerular general, a pesar de estar sometido a varias fuentes de variabilidad. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular más sensible que la creatinina, particularmente para la identificación inicial de pequeñas disminuciones en la función renal. El objetivo del presente trabajo es una revisión bibliográfica utilizando como criterios de búsqueda: Cistatina C como biomarcador de la función renal, tipos y clasificación del daño renal, fármacos que producen daño renal agudo o crónico, diagnóstico diferencial y biomarcadores utilizados para determinar el daño renal. Se encontraron un total de 1430 artículos. Después de filtrados, 185 se determinaron como útiles y con suficiente calidad para ser utilizados. Definiciones actualizadas, aspectos generales relacionados con Cistatina C, su cuantificación en diversas condiciones y también su modificación durante el uso de diferentes medicamentos fueron evaluados y discutidos. El uso de cistatina C en ciertos grupos de pacientes como ancianos, niños, diabéticos o individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana parece proporcionar más información que la creatinina. Los biomarcadores utilizados en pruebas de laboratorio clínico para diagnóstico, pronóstico y monitoreo de pacientes con daño renal constituyen un tema de investigación actual.

Palabras clave: cistatina C, daño renal, creatinina, biomarcadores, laboratorio clínico.

ABSTRACT

The indices used in the clinical laboratory provide evidence of the organs and systems function in different conditions. They also allow evaluating the effect of drugs, adverse reactions that constitute important aspects of clinical trials and the Pharmacovigilance strategy. Glomerular filtration is the best index to assess kidney function. Serum creatinine is the general glomerular filtration marker, despite being subject to various sources of variability. Cystatin C is a low molecular weight protein more sensitive than creatinine, particularly for the initial identification of small decreases in renal function. The objective of this work is a bibliographic review using as search criteria: Cystatin C as a biomarker of kidney function, types and classification of kidney damage, drugs that cause kidney damage or failure, differential diagnosis and biomarkers used to determine kidney damage. A total of 1430 articles were found. After filtering, 185 were determined to be useful and of sufficient quality to be used. Updated definitions, general aspects related to Cystatin C, its quantification in various conditions and also its modification during the use of different medications were evaluated and discussed. The use of cystatin C in certain groups of patients such as the elderly, children, diabetics or individuals infected with the human immunodeficiency virus seems to provide more information than creatinine. Biomarkers used in clinical laboratory tests for diagnosis, prognosis and monitoring of patients with renal damage constitute a topic of current research.

Key words: cystatin C, kidney damage, creatinine, biomarkers, clinical laboratory.

INTRODUCCION

La lesión renal aguda (LRA) y la Enfermedad Renal Crónica (ERC) representan un importante problema de salud pública por su elevada incidencia, prevalencia, e importante morbi-mortalidad y coste socioeconómico (Soriano, 2004). Ambas tienen gran impacto a nivel mundial, agudizadas por un envejecimiento cada vez mayor de la población. Es por ello que el estudio de la función renal es transcendental en medicina, sin embargo, la ERC es mucho más prevalente en estadios más precoces, en los que sigue presentando un mal pronóstico, tanto por el riesgo aumentado de fallecimiento precoz de causa cardiovascular, como por el riesgo de progresión durante el necesario tratamiento renal sustitutivo (Levey y cols 2020).

Las enfermedades glomerulares se encuentran dentro de las primeras 15 causas de fallecidos en Cuba, según estadísticas presentadas por la Dirección de Registros Médicos del Ministerio de Salud Pública. En el año 2021 fallecieron 983 personas por enfermedades renales. Dentro de ellos 526 eran hombres y 457 mujeres (MINSAP 2021).

La Bioquímica Clínica es una actividad profesional que se desarrolla a la par de las innovaciones técnicas, de la investigación clínica y de los avances de la bioquímica y la biología molecular. Hay incesante búsqueda de nuevos marcadores bioquímicos y/o métodos analíticos, de mayor precisión e inexactitud, que faciliten el empleo de éstos en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades y terapias (Pagana & Pagana, 2015).

Dentro de estos indicadores aquellos que contribuyan a la detección precoz de la lesión renal en sus grados más leves serían muy útiles para orientar intervenciones de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo (Gameiro & Lopes, 2019) y retrasar así la aparición de la enfermedad renal crónica avanzada y la utilización de tratamiento sustitutivo (Espinosa y cols, 2013). Una de las causas principales que dificultan la detección precoz de la enfermedad renal progresiva es que cursa frecuentemente de manera asintomática, y es por dicha causa que cuando se realizan las pruebas de laboratorio para medir la función renal, ya el paciente está totalmente necesitado de tratamiento o trasplante (Chávez & García, 2014).

La función renal se determina en la práctica clínica mediante la estimación del filtrado glomerular (FG). La forma más precisa para medir el FG es utilizando una sustancia que se filtre libremente por el glomérulo, pero que no sea reabsorbida ni secretada por la nefrona (Terazón y cols, 2017). Se suele realizar midiendo la concentración de creatinina plasmática y su aclaramiento a través de la recogida de orina de 24 horas y a través de ecuaciones matemáticas a partir de las concentraciones de creatinina, actualmente en desuso (Gracia y cols, 2006).

Sin embargo, el uso de creatinina está limitado debido a las diferencias de concentraciones ocasionadas por variables como: masa muscular, etnia, edad y sexo (Cepeda y cols, 2007).

Se hace necesario pues un método alternativo que sustituya a la creatinina sérica como parámetro de medida rutinario de detección precoz de la insuficiencia renal en sus primeras fases. Dicho método debería ser más sensible y específico, aunque igualmente reproducible, técnicamente sencillo y económico (Contreras, 2017).

En los últimos tiempos se ha discutido las ventajas del uso de la cistatina C como marcador que determine el FG (Abarca y cols, 2020). Dado que la cistatina C es eliminada solo por la vía renal, su concentración plasmática es inversamente proporcional a la tasa de filtración glomerular (TFG). Estas características en conjunto han llevado a proponer a esta proteína como marcador ideal para valorar dicho proceso (Ferguson y col, 2015). Siendo útil su uso para la detección precoz de enfermedad renal, en pacientes pediátricos, geriátricos, pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diabéticos, oncológicos, con insuficiencia hepática, pacientes con trasplante renal, en diálisis y con enfermedades cardiovasculares, ya que en dichas patologías la enfermedad renal se correlaciona como un factor de riesgo (Yong y cols, 2017).

Varios estudios se han realizado para evaluar comparativamente la capacidad de cistatina C y de la creatinina para estimar la TFG (Khan y cols, 2020). Si bien, algunos autores plantean desempeño similar de ambos marcadores, existe consenso que la cistatina C posee características para ser superior como indicador en estadios iniciales (Inker y cols, 2012; Ebert & Shlipak, 2020).

La determinación de Cistatina C permite que la función renal de los pacientes pueda ser categorizada con mayor exactitud; el uso de esta en la medicina clínica, podría ayudar a ser más precisos en el diagnóstico de la ERC, y en el futuro, para orientar a los pacientes de alto riesgo en el tratamiento, con el fin de prevenir dicha enfermedad.

Las investigaciones acerca del uso de cistatina C como marcador renal a nivel internacional tienen un gran impacto, ya que se han realizado comparaciones con otros determinantes de fallo renal para demostrar su utilidad. Sin embargo, en Cuba no se han publicado trabajos de esta índole y son escasos los artículos que se aproximan a la temática de manera general, por lo que el objetivo del presente trabajo fue identificar los aspectos generales relacionados con el uso de la determinación de cistatina C como marcador precoz en la evaluación del daño renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática compilando información acerca de la utilización de la determinación de la Cistatina C como marcador precoz de daño renal, su importancia clínica en el uso de fármacos nefrotóxicos, y en algunas patologías.

Para seleccionar la información actualizada se utilizaron como criterios de búsqueda las siguientes palabras: bioquímica clínica y ensayos clínicos, cistatina C en la evaluación de la función renal, fármacos nefrotóxicos, enfermedades que causan daño renal, infección renal aguda e infección renal crónica, filtrado glomerular, biomarcadores de daño renal y su importancia. Las referencias fueron filtradas, rechazándose aquellas duplicadas, de otros idiomas excepto español e inglés, no ajuste al tema, insuficientes datos de origen, propaganda no científica o de cursos y congresos, presentaciones y comentarios, y aquellas que no tenían autorización para ser abiertas y leídas. Se analizaron tanto fuentes primarias como secundarias, se tuvo en cuenta las bases de datos Medline, PubMed, Cumed, SciELO, Lilacs, los motores de búsqueda Google y Google Scholar, BUCea, así como la Revista Nacional de Nefrología y diversos libros, donde se colocaron las palabras claves para la búsqueda de la información en artículos originales, tesis, reportes clínicos, otros artículos de revisión bibliográfica y revistas de elevado índice de citación publicados desde 1972 a 2021.

Además, se tuvieron en cuenta documentos impresos consultados en la biblioteca del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La metodología a seguir para identificar los reportes útiles, es representada en un diagrama de flujo (Figura 1).

Los resultados se presentan como integración de conceptos, definiciones y enumeración de evidencias relacionadas con las fuentes bibliográficas.

Para resumir la información sobre las ventajas de la determinación de cistatina C en la evaluación de la función renal, se utilizaron otros artículos de revisión bibliográfica como base en la elaboración y artículos originales y de actualización que complementen dichos resultados. Se excluyeron fuentes bibliográficas en las que los autores no encontraron ningún efecto significativo con respecto a la cistatina C.

Se realizó una valoración de la posible implementación de las pruebas basadas en cistatina C, en la dinámica de monitoreo actual de los pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron 1430 reportes de los cuales se consideraron útiles después del filtrado 185 de los cuales se reportan 93 en esta propuesta. De estos últimos, 82 fueron artículos de revista, 7 libros, tres conferencias, dos tesis y una base de datos (Figura 1).

Es de destacar que 8 de los autores identificados (Soriano Cabrera S., Espinosa-Sevilla A., Cepeda F.J., Filler G., Randers E., Grubb A.O., Séronie-Vivien S., Newman J.D.) contribuyeron a 41 de estos artículos y son de España, Australia y Suiza.

La búsqueda en las bases de datos referidas y sitios web con este tipo de información fue realizada en el Instituto de Farmacias y Alimentos (IFAL) y en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Esta búsqueda se realizó durante varias sesiones de trabajo en 5 meses (de enero a mayo). El acceso a los artículos estuvo influenciado por el lento y limitado acceso a internet. Algunos artículos de importancia relevante en la temática no pudieron ser revisados, debido a que requerían pago para su visualización lo que significa que la totalidad de los reportes empleados en esta revisión son de tipo libre. La información relacionada con esta temática es mucho más amplia. Primero se profundizó en la importancia clínica de la determinación de cistatina C como marcador precoz de lesión renal. Luego en la utilidad clínica de la cistatina C en los diferentes grupos poblacionales como ancianos, pacientes pediátricos, aquellos que padecen de ERC, pacientes neoplásicos y con insuficiencia hepática. Finalmente se clasificaron las distintas patologías y fármacos que ocasionan daño renal.

La bioquímica clínica comprende el estudio de los procedimientos de análisis químicos y su aplicación a los materiales biológicos. También la interpretación de los datos analíticos y su significación clínica. Además de la caracterización molecular de la estructura y funcionamiento de los órganos que integran los sistemas y las características de los componentes o procesos bioquímicos que pueden ser utilizadas como parámetros o criterios de evaluación funcional de los sistemas biológicos en el diagnóstico y/o monitoreo de la evolución de enfermedades y la respuesta a la terapia (Xi y cols 2018).

Las bases fisiológicas de la bioquímica clínica constituyen una necesidad en varios campos profesionales y académicos. Las bases bioquímicas de la enfermedad y el papel del laboratorio en la elaboración del diagnóstico y de pronóstico, y en el control de la evolución de la enfermedad resulta de suma importancia en la práctica clínica, por las crecientes posibilidades que ofrece para la elaboración precisa del diagnóstico y para una mejor comprensión de la enfermedad. Es por ello que tiene un papel protagónico en la medicina moderna, pues en muchos casos aporta datos decisivos para el diagnóstico, además existe un buen número de enfermedades que se definen y caracterizan a partir de criterios bioquímicos (Pagana & Pagana, 2015; Hernández, 2019).

Los sistemas biológicos de interés en bioquímica clínica son aquellos en los que se producen cambios bioquímicos relacionados con procesos patológicos o intervenciones, que puedan ser medidos. Sin embargo, no en todos los casos se puede acceder con facilidad.

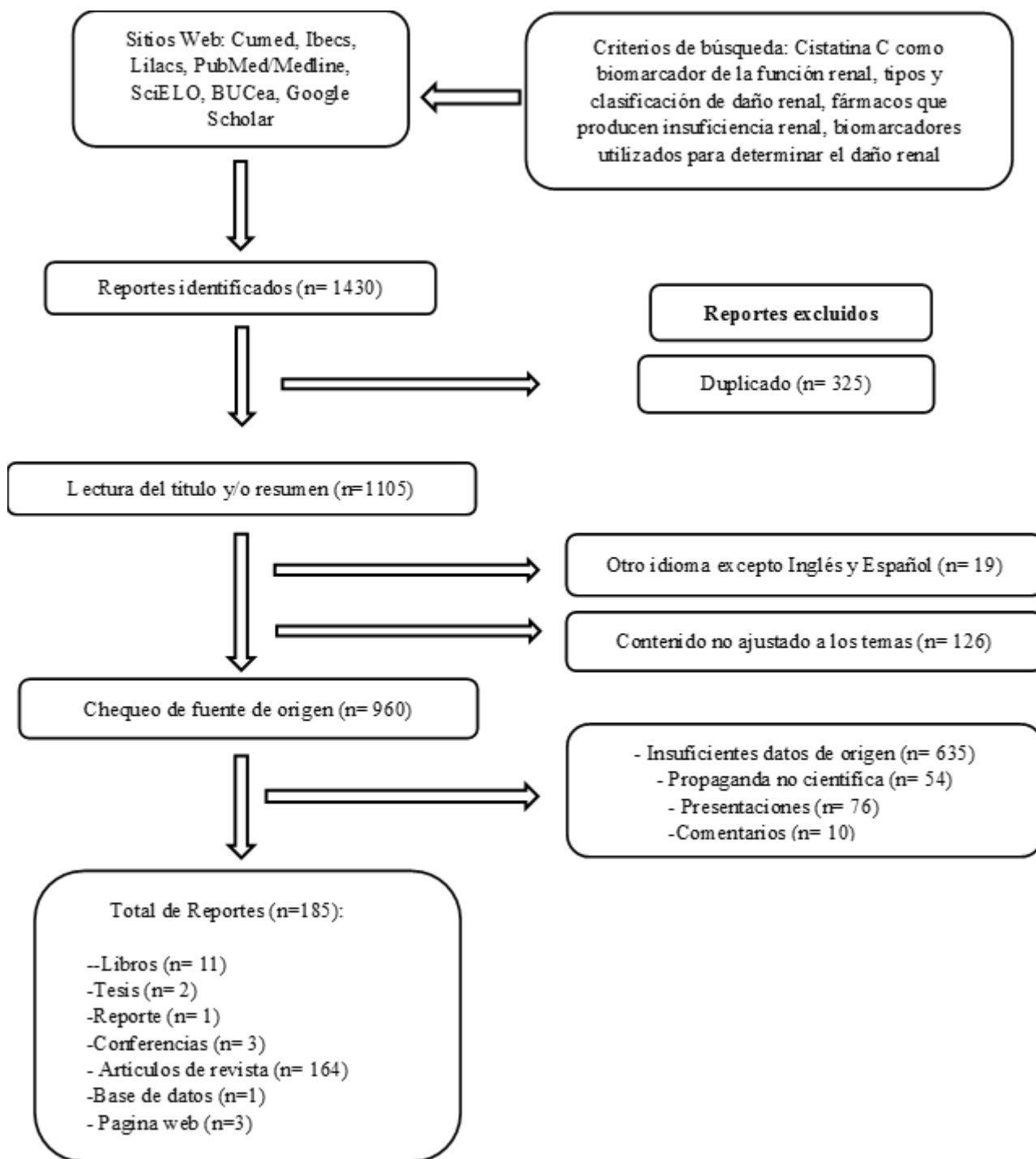


Fig. 1. Diagrama de flujo de los reportes identificados y evaluados sobre la base de los criterios de inclusión
Fuente: Búsqueda bibliográfica realizada de enero-mayo 2021, IFAL e IPK.

Así por ejemplo a la orina o la saliva, se puede acceder directamente, a otros se accede con métodos invasivos (sangre, líquido cefalo-raquídeo); mientras que existen otros a los cuales se puede acceder por métodos más complejos tales como biopsias (músculo esquelético, hígado, etc.) (Baynes y cols, 2019).

La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio constituyen una herramienta analítica en medicina, y en investigaciones tienen un papel fundamental en la evaluación de los individuos para determinar alteraciones que pueden constituir aspectos fisiopatológicos en las enfermedades y deben ser consideradas antes de iniciar cualquier tratamiento, para poder evaluar el efecto de este en el sistema. Posteriormente, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y de la posible toxicidad de los fármacos. Entre otras permite identificar problemas y determinar si hay que cambiar de fármacos, y a cuál, en caso de fracaso o riesgos relacionados con el tratamiento (Sánchez y Gutiérrez, 2008).

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el uso farmacológico recomiendan el uso de los datos clínicos y la determinación de diferentes parámetros en ensayos clínicos y para el seguimiento sistemático de la respuesta terapéutica. Aspecto que se mantiene integrado a otras disciplinas (OMS, 2021).

Existen índices de seguridad relacionados a la capacidad funcional de órganos y sistemas que se establecen en el laboratorio. Se ha propuesto una distinción entre seguridad y toxicidad del medicamento, ya que la toxicidad es una característica intrínseca del fármaco, en tanto, la seguridad es además una función de las condiciones de uso. También es importante considerar el efecto secundario como cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos (OPS, 2020).

La incidencia de LRA presentó un crecimiento anual del 10 % en la última década a nivel global. Este daño ocurre entre el 4 % al 20 % de los pacientes hospitalizados y hasta en un 30 % a 60 % de los pacientes con enfermedades críticas (James y Pannu, 2009). La mortalidad de LRA en la unidad de cuidados intensivos (UCI) oscila entre 40 %-50 %, y si para su tratamiento se requiere de terapia de sustitución renal (TSR), se eleva a 80 % (Metcalf y cols, 2002; Mehta y cols. 2004).

La LRA se ha demostrado que es un síndrome que comprende múltiples condiciones clínicas y su evolución se ve influenciada por la etiología, la severidad del daño, la duración, tratamiento y las condiciones basales del paciente (Singbartl y Kellum, 2012).

Se caracteriza por un rápido deterioro de la función renal, mantenido durante horas o días, con el consiguiente acúmulo de productos nitrogenados y pudiendo acompañarse de oligoanuria y fallo en la regulación del equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base (Abarca y cols, 2020).

Susceptibilidad a DRA:

- Sexo masculino, color de la piel negra.
- Comorbilidades: especialmente cardiovascular.
- Vitamina D baja, Ácido úrico alto, fosfatos alto.
- Infección por VIH
- Cambios estructurales por la edad: esclerosis vascular y glomerular.
- Tratamientos AINE, nefrotóxicos, cirugía cardiovascular.
- Obesidad
- Inflamación crónica/aguda: citocinas inflamatorias, sepsis.

La LRA ocurre cuando los riñones no pueden filtrar más los productos de desecho de la sangre y pueden acumularse niveles peligrosos de residuos, produciendo desequilibrios con impacto en el metabolismo de varios tipos de biomoléculas (Iavecchia y cols, 2015).

Puede ser mortal y requiere tratamiento intensivo. No obstante, puede ser reversible. Si no se presentan otros problemas de salud, puede recuperarse la función renal normal o casi normal (Herrera y cols 2006). Los abordajes terapéuticos están orientados a tratar las complicaciones. Por tal motivo, identificar al paciente susceptible y con riesgo para esta patología es un factor determinante en la evolución. Los modelos predictores de LRA ayudarían al médico a identificar pacientes que desarrollaran esta complicación, alentar a intensificar su cuidado y tomar acciones preventivas (Chávez y cols, 2014).

El uso de esquemas preventivos, es probablemente la estrategia más importante en el manejo de LRA que se acompaña o no de algunos síntomas como (Seijas y cols, 2014; Makris & Spanou, 2016):

- Producción reducida de orina
- Retención de líquidos
- Somnolencia
- Falta de aire
- Fatiga
- Confusión
- Náuseas

El origen de LRA puede ser diverso

- Se tiene un trastorno que reduce la velocidad del flujo sanguíneo hacia los riñones.
- Se sufre un daño directo a los riñones.
- Se bloquean los tubos para drenar la orina de los riñones (uréteres) y no se pueden eliminar los desechos del cuerpo a través de la orina.
- Estar hospitalizado, en especial, por una enfermedad grave que requiera cuidados intensivos
- Edad avanzada
- Diabetes
- Hipertensión Arterial (HTA)
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedades renales
- Enfermedades hepáticas

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses (Soriano, 2004, Mottola y cols, 2020).

De acuerdo al FG calculado o estimado con distintas fórmulas, se clasifica en los estadios que se recogen en la Tabla 1. Los estadios 1-3 constituyen lo que se conoce habitualmente como Enfermedad renal crónica (ERC). La Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) incluye los estadios 4 y 5. Estos últimos se definen por tanto como la ERC que cursa con descenso grave del filtrado glomerular ($FG < 30 \text{ mL/min}$). (Bhachu y cols, 2019).

La ERCA ha aumentado su incidencia y prevalencia en las últimas tres décadas en los programas de tratamiento de reemplazo de la función renal, no así el trasplante renal en Cuba que ha disminuido de manera exponencial (Garrido y cols, 2018).

Tabla I. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica.

Estadio*	FG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis. Fallo renal.

**Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.*

La ERC se detecta en la práctica clínica mediante análisis (FG estimado mediante ecuaciones a partir de la creatinina sérica, albuminuria y sedimento de orina). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con ERC en estadios 1-4 están sin diagnosticar, porque los programas de detección precoz no se aplican adecuadamente a pesar que llevan más de dos décadas en marcha, o porque son pacientes con ERC oculta (tienen enfermedad renal a pesar de que el valor absoluto de creatinina sérica está en el rango de normalidad del laboratorio) (Gracia y cols, 2006, Garrido y cols, 2018).

Actualmente, las principales causas que conllevan a una ERC son la diabetes y la HTA, que en conjunto representan aproximadamente el 60% de los pacientes en diálisis crónica (Ammirati, 2020).

El FG es el parámetro más comúnmente indicativo de la función renal, independientemente de que existen otras funciones como el balance y la homeostasis del agua y electrolitos, regulación ácido-base, eritropoyesis, metabolismo óseo y control de la tensión arterial, funciones también reguladas por el riñón y que, en ocasiones, deben ser evaluadas (Salvador y cols 2017).

Cada riñón contiene aproximadamente 106 unidades capilares llamadas glomérulos encargadas de realizar la función de filtrado sanguíneo. Se define FG al líquido procedente de la ultrafiltración del plasma sanguíneo a través de las paredes del penacho de capilares incluidos en la cápsula de Bowman de los glomérulos renales. Representa el 20% del plasma que atraviesa los glomérulos (120 a 130 mL/min en los dos riñones, en un adulto normal) y contiene la misma concentración de glucosa, cloro, sodio, urea, fosfatos, creatinina, ácido úrico y también vestigios de proteínas de bajo peso molecular que el plasma. La ultrafiltración separa el agua y los cristaloides del plasma de las células sanguíneas y macromoléculas, que se mantienen en la circulación glomerular (Salvador y cols 2017).

El término biomarcador fue utilizado por primera vez en 1989 y hace referencia a un indicador medible de una condición biológica y un proceso de enfermedad específico. En el año 2001 se estandarizó la definición de biomarcador, para convertirse en una característica medible que evalúa un proceso biológico normal, y permite reconocer un estado patológico y además evaluar la influencia de una intervención terapéutica. Se utiliza el término biomarcador para describir un indicador diagnóstico que se puede medir y se utiliza para evaluar cualquier riesgo de alteración por enfermedad u otros (Warnock and Peck, 2010; Espinosa y cols 2013). Los biomarcadores pueden ser exógenos (como aclaramiento de inulina que se elimina exclusivamente por filtración, no es reabsorbida ni excretada y no se metaboliza) o endógenos (la creatinina y la urea). La creatinina se filtra en forma incompleta (sólo el 90% en un individuo sano), otro marcador como la urea, que es filtrada y parcialmente reabsorbida, también tiene el problema de ser influenciada por causas renales (volumen minuto urinario) y extrarrenales (proteínas de la dieta). Otros son la β -2 microglobulina, proteína ligada a retinol y, últimamente cistatina C (Huidobro y cols, 2021).

La cistatina C es descrita por primera vez en 1961 en líquido cefalorraquídeo y denominada proteína γ -traza. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13,3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Pertenece a la familia 2 de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la cistatina C es el inhibidor endógeno de la cisteína proteasa más importante (Beker y cols 2018).

La cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas (B, H, L y S) que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular (Benoit y cols, 2020; Den Bakker y cols, 2018). Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas (Ogawa-Akiyama y cols, 2018).

El catabolismo de la cistatina C ocurre casi completamente en el riñón, siendo aclarada de la circulación mediante FG. Teniendo en cuenta que la membrana del glomérulo está recubierta de proteoglicanos cargados negativamente y que las sustancias con peso molecular mayor de 69.000 no se filtran; el bajo peso molecular y el punto isoeléctrico de 9,3 que le confiere a la cistatina C una carga positiva a pH fisiológico, hacen que esta se filtre libremente por el glomérulo, siendo después reabsorbida en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por tanto, aumentos de la cistatina C en sangre, dado que una vez filtrada no pasa por reabsorción a la sangre, indican una disminución del FG. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0,03 – 0,3mg/L (Ogawa-Akiyama y cols, 2018).

Debido a sus características fisiológicas y a que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta, la cistatina C se ha propuesto como marcador de FG desde 1985. Además, diversos estudios, así como un meta análisis sugieren su superioridad frente a la creatinina en la estimación del FG (Inker y cols, 2012).

La concentración sérica de cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Se han descrito concentraciones elevadas en pacientes con hipertiroidismo y disminuidas en pacientes con hipotiroidismo, respecto al estado eutiroideo, a la inversa de lo que sucede con la creatinina (Hou y cols, 2018; Den Hollander y cols, 2003; Tapper y cols, 2021). Esta alteración en la producción de la cistatina C se explicaría como una consecuencia del recambio celular y metabólico presente en la disfunción tiroidea (Wiesli y cols, 2003).

Diversos estudios reportan que la concentración de cistatina C también se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastático, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal (Leto y cols, 2018; Terpos y cols, 2009)

Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban la concentración sérica de cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una relación entre la inflamación, evaluada como proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno y la concentración de cistatina C. La edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el hábito de fumar y la concentración de PCR se reportan asociados con una concentración de cistatina C elevada independientemente de la función renal. Sin embargo, otros autores no encuentran asociación entre el hábito de fumar y la concentración de cistatina C (Khan y cols, 2020). Asimismo, se ha descrito una relación entre la PCR o el factor de necrosis tumoral con la cistatina C y el riesgo cardiovascular. La discrepancia existente entre los diferentes estudios podría explicarse en parte por la heterogeneidad de los mismos (diferencias de tamaño y grupos de población estudiadas, métodos de medida del FG) (Cepeda y cols, 2010; Benoit y cols, 2020).

También se han descrito alteraciones en la concentración de cistatina C con el uso de corticosteroides y ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante (Kar y cols, 2018).

En cuanto a las consideraciones analíticas la cistatina C presenta una estabilidad en suero de dos días a temperatura ambiente, una semana a 4°C, 1-2 meses a -20°C y al menos seis meses a -80°C. Los ciclos de

congelación y descongelación no parecen afectar su estabilidad (Contreras, 2017; Huidobro y cols, 2021). En orina no existe uniformidad de conceptos respecto a la estabilidad de la cistatina C. algunos autores señalan que la estabilidad no es buena debido a su degradación por enzimas proteolíticas (Beker y cols, 2018; Huidobro y cols, 2021). Otros autores afirman que la cistatina C es estable en orina y no requiere la adición de conservantes (Hilde y cols, 2012).

El primer método de determinación de cistatina C en fluidos biológicos, desarrollado por Löfberg y Grubb en 1979, estaba basado en una inmunodifusión radial simple. Entre 1979 y 1993 se desarrollaron diferentes métodos de medida basados en enzimoimmunoanálisis, radioimmunoanálisis y fluorimmunoanálisis, que mejoraban la sensibilidad analítica. Todos estos procesos eran lentos, poco sensibles para detectar concentraciones bajas y poco precisos, no válidos como procedimientos de rutina (Huidobro y cols, 2021).

En 1994 se desarrollan los primeros métodos automatizados basados en una aglutinación en fase líquida de partículas de látex o poliestireno uniformes, unidas covalentemente a anticuerpos policlonales. Los principios de medida se denominan PETIA (inmunoanálisis turbidimétrico de unión a partículas) y PENIA (inmunoanálisis nefelométrico de unión de partículas) ambos precisos, rápidos y convenientes para usarse de forma rutinaria (Contreras, 2017).

Los procedimientos disponibles utilizan dos tipos de anticuerpos distintos: un anticuerpo policlonal de conejo y un anticuerpo policlonal de ave, recientemente introducido (Benoit y cols 2020). Dicho anticuerpo presenta la ventaja de no establecer reacciones cruzadas con el factor reumatoide, debido a la distancia filogenética entre aves y mamíferos (Blirup-Jensen y cols, 2008). Los calibradores empleados hasta ahora son de naturaleza distinta y están constituidos bien por cistatina C humana purificada urinaria, bien por cistatina C humana recombinante producida en *E. coli*. Los métodos según los anticuerpos presentan diferencias de afinidad y especificidad (Benoit y cols 2020).

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y el Instituto de Referencia de Materiales y Medidas (IRMM) impulsaron la creación de un grupo de trabajo para la estandarización de la cistatina C. Se elaboró una preparación primaria de referencia con cistatina C humana recombinante pura y homogénea con una concentración de 5200mg/L. Posteriormente se elaboró un material secundario de referencia con una concentración de cistatina C entre 5-6mg/L. La matriz de este material está constituida por una mezcla de sueros humanos preparada de la misma forma que el material certificado de referencia ERM-DA 470, utilizado para la medición inmunoquímica de proteínas humanas en suero (Keevil y cols.; 1998).

La prueba ideal, desde el punto de vista de la variación biológica, debe tener una variación intraindividual pequeña (CVi) y una individualidad (II) baja para que los valores de referencia poblacionales sean útiles (Fraser, 2003). Para estos índices existen discrepancias publicados para la cistatina C como CVi del 13,3% y un II de 1,64, por lo que los valores de referencia basados en la población son útiles y no es necesaria la estratificación. Según los datos de este estudio, si se tienen en cuenta los II de la creatinina y de la cistatina C, ésta última presenta mejores cualidades como marcador de cribado, mientras que la creatinina es mejor parámetro para el seguimiento de cambios en el individuo con enfermedad renal confirmada (Reinhard y cols, 2009).

Existe publicado un amplio intervalo de valores de referencia según la edad y el sexo (Galteau y cols, 2001). Las diferencias entre los mismos se deben fundamentalmente al método de medida, tipo de anticuerpo, calibrador y población seleccionada. En recién nacidos la concentración sérica de cistatina C se encuentra significativamente elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas. Dicha concentración disminuye progresivamente, alcanzando los valores de adulto en el primer año de vida; por lo tanto, se puede utilizar en niños mayores de un año el mismo rango de referencia que en adultos (Roos y cols, 2007; Leion, y cols, 2017).

A pesar de encontrar en la literatura valores de referencia ligeramente diferentes según la edad y el sexo, la mayoría de los autores recomiendan utilizar un único rango de referencia para edades comprendidas entre 1-50 años, y estratificados por edad, los menores de 1 año y mayores de 50 años (Ebert y cols, 2020; Grubb y cols, 2005).

Roos y cols, 2007 reportan en un metaanálisis una mayor sensibilidad (81%) y similar especificidad (88%) diagnóstica en la detección de daños en la función renal para la cistatina C comparada con la creatinina en suero (69 y 88%, respectivamente). Dharnidharka y cols, 2002 muestran en otro metaanálisis una correlación con los métodos de referencia de estimación del FG superior para el recíproco de la cistatina C respecto al recíproco de la creatinina ($r=0,816$ y $r=0,742$ respectivamente) y una mayor área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para la cistatina C de 0,926 (IC del 95%: 0,892-0,960) respecto a 0,837 (IC del 95%: 0,796-0,878) para la creatinina.

Actualmente no existe un acuerdo sobre qué ecuación basada en la medida de cistatina C es la más adecuada para la estimación del FG, debido en parte a la falta de estandarización del método de medida de la cistatina C y a la heterogeneidad de los estudios realizados (Stevens y cols, 2008).

La cuantificación de sustancias endógenas como proteínas en orina, creatinina y depuración de esta última en orina de 24 horas es lo más utilizado para valorar la TFG (Font y cols, 2).

La cistatina C, al ser una sustancia endógena producida de forma constante que se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe y cataboliza en su totalidad en el túbulo renal siendo su concentración en orina prácticamente inexistente⁸⁸, es un potencial marcador de FG, puesto que su eliminación es exclusivamente por FG (Grubb, 2001).

Se ha propuesto la cistatina C como marcador más sensible que la creatinina del FG, especialmente en situaciones en las que existe reducción moderada del mismo, pudiendo ser ventajosa en esos rangos en que la creatinina no detecta el descenso del FG. Existen estudios que demuestran el beneficio de la utilización de los niveles de cistatina C respecto a los niveles de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina en diversas enfermedades renales como por ejemplo la nefropatía IgA refiriendo la posibilidad de predecir el pronóstico de una manera más temprana en estos pacientes (Jovanic y col, 2003).

Los niveles de cistatina C se ven incrementados antes que los de creatinina en pacientes con varias patologías glomerulares, por lo que puede proporcionar un diagnóstico precoz del deterioro y descenso del FG frente a la creatinina (Shimizu-Tokima y cols, 2002). Los metaanálisis sugieren que la cistatina C puede ser mejor marcador para la estimación del filtrado glomerular frente a la creatinina (Laterza y cols, 2002; Roos y cols, 2007).

La medida de cistatina C en suero en determinados grupos de pacientes como ancianos, niños o diabéticos parece aportar mayor información que la creatinina. Sin embargo, presenta alteraciones en su concentración sérica por factores diferentes al FG. Actualmente no hay evidencia científica suficiente que justifique el cambio de las ecuaciones de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina por la medida de la concentración sérica de cistatina C en la evaluación de la función renal (Shardlow y cols, 2017).

Los niños constituyen otro grupo de pacientes en los que la creatinina no es adecuada para detectar leves reducciones en el FG, ya que la edad y la masa muscular lo dificultan. De acuerdo con los resultados, los niveles de cistatina C en suero parecen ser una herramienta útil para la identificación de niños con reducción del FG (elevada sensibilidad) y para la exclusión de niños con FG normal (elevada especificidad) (Uemura y cols, 2009).

En población adulta una revisión sobre el tema, demuestra que la cistatina C es al menos tan buen marcador como la creatinina, encontrando en varios estudios la característica de la mayor sensibilidad a pequeños cambios del FG. Asimismo, se ha visto que en el caso de la detección temprana del fallo renal agudo se adelantaría uno o dos días respecto al aumento de creatinina sérica (Herget-Rosenthal y cols, 2004).

También se ha sugerido como marcador precoz en pacientes con trasplante renal, particularmente en pacientes con retraso en el funcionamiento del injerto (Christenson y cols, 2003). Otros autores han estudiado el papel de la cistatina C como marcador del FG en pacientes con descompensación hepática de los cuatro marcadores comparados (creatinina, aclaramiento de creatinina, cistatina C y fórmula de C-G) la cistatina C es la que ofrece mayor sensibilidad en detectar el deterioro renal en pacientes cirróticos (Orlando y cols, 2002).

La valoración de la función renal en los pacientes hospitalizados cobra importancia tanto desde el punto de vista pronóstico, como a la hora de valorar y ajustar los distintos esquemas terapéuticos en pacientes ancianos y polimedicados. Por ser una medición directa y no una estimación como son las ecuaciones, podría ser una herramienta muy valiosa para el seguimiento o incluso para valorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal (Faverio y cols, 2014; Davis y cols, 2015).

Los inconvenientes que podría presentar la medición de la cistatina C serían su elevada variabilidad intraindividual y su alteración en ciertas patologías como la enfermedad tiroidea, al igual que su elevado coste con respecto a la creatinina (Shardlow y cols, 2017;).

Por otra parte, uno de los principales retos en la evaluación del daño renal en el paciente, es que cursa durante muchos años de manera asintomática, y es en esta etapa subclínica en la que ya se están produciendo alteraciones a nivel del endotelio vascular renal, que, de no ser detectadas a tiempo, conllevarían a un aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular y renal crónica. En este aspecto, todos los esfuerzos están dirigidos hacia la detección precoz mediante el desarrollo de métodos diagnósticos. Es en esta fase que los biomarcadores de daño renal, específicamente la cistatina C, pudieran representar una opción diagnóstica de utilidad (Perk y cols, 2012).

A pesar de que la cistatina C no contribuye todavía a la estratificación de la ERC, la medida de su concentración sérica por sí sola proporciona una estimación del FG, al menos tan exacta como la de la creatinina ajustada por edad, sexo y color de la piel. Se sugiere que la cistatina C podría ser un marcador adecuado para identificar la enfermedad renal leve en amplios grupos de población y para valorar su progresión,

y sobre todo en situaciones en las que las fórmulas son poco precisas o no es recomendado su utilización (Cepeda y cols, 2007, Shlipak y cols, 2013). Futuros estudios serán necesarios para confirmar si podrá sustituir a la creatinina sérica.

La infección por el VIH puede causar enfermedad renal debido a la infección de las células renales. Esto se conoce como Nefropatía Asociada al VIH (VIHNA). Tomar algunos medicamentos para tratar la infección con el VIH u otros problemas de salud también pueden producir enfermedad renal. La tasa de enfermedad renal en pacientes con VIH ha disminuido significativamente desde la aparición de la terapia antirretroviral (TAR). Sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas con VIH padece enfermedad renal. Los problemas renales no necesariamente causan síntomas de enfermedad. Es importante hacerse pruebas de orina rutinariamente para ver si existe alguna alteración en los pacientes VIH.

En poblaciones con un porcentaje elevado de individuos de color de piel negra, la VIHNA se ha convertido en una causa frecuente de ERC y nefropatía terminal que requieren diálisis, y es un factor de progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) y a la muerte (Odden y cols, 2007; Gupta y cols, 2004).

Tabla 2. Uso de la cistatina C según el filtrado glomerular

Filtrado glomerular	Marcador	Indicación
FG 60-90 mL/min/1,73m ²	Cistatina C	Pacientes de edad avanzada, hipertensos, DM tipo 1 y 2, VIH
FG 20-60 mL/min/1,73m ²	MDRD	Adultos
	Schwartz	Niños
	Cistatina C	Pesos extremos, síndrome nefrótico, amputados, enfermedades neuromusculares, insuficiencia hepática, ERCA
FG <20mL/min/1,73m ²	Cl creatinina+Cl urea/2	Mayores de 60 Años HTA Diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular Antecedentes familiares de ERC

Fuente: Tabla adaptada de Galteau y cols, 2001.

Leyenda: Cl: aclaramiento; DM: diabetes mellitus; ERCA: enfermedad renal crónica agudizada; FG: filtrado glomerular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, MDRD (ecuación según Modification of Diet in Renal Disease por sus siglas en inglés).

La HTA es una de las causas principales de ERCA, también llamada enfermedad renal en estado terminal. Las personas con ERCA deben recibir un trasplante de riñón o someterse a tratamientos de diálisis; es decir, tratamientos regulares para purificar la sangre y elevar su calidad de vida. La HTA ha sido reconocida como marcador de riesgo cardiovascular global (RCV), y existe la evidencia de que la elevación de la presión arterial (PA) daña los riñones por estrechamiento de la luz de las arteriolas por hialinización y esclerosis. La nefrosclerosis es la consecuencia renal más característica de la enfermedad hipertensiva. Hasta 30 % de los hipertensos desarrollarán, aunque de forma lenta, una ERC (Shlipak y cols, 2005; Go y cols, 2014).

La diabetes mellitus junto con la HTA son las dos enfermedades que con más frecuencia contribuyen al fallo renal, razón por la que estas patologías requieren un control periódico de las funciones renales (Anavekar y Pfeffer, 2004; Foley y cols, 2005).

Los medicamentos pueden producir diferentes efectos adversos en el cuerpo humano, algunos son notables a simple vista como, por ejemplo, una erupción, mientras que otros que afectan estructuras internas del cuerpo, son más difíciles de detectar. En particular, muchos de ellos causan daño a los riñones, los cuales son uno de los órganos más importantes, pero también del más sensible a los fármacos (Cangiano, 2012).

Analgésicos -Tanto el consumo agudo en altas dosis, como el consumo crónico (6 o más tabletas diarias por 3 años) pueden condicionar daño renal. Suelen usarse para dolores de diferentes etiologías. Entre ellos están el ácido acetil salicílico, paracetamol y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como ibuprofeno, naproxeno e indometacina. Generalmente, estos no son nocivos, pero el uso continuo e indiscriminado, especialmente si se utilizan en combinación, puede causar fallo renal y una nefritis intersticial (Cangiano, 2012).

Antiinflamatorios- La LRA por AINE se observa en pacientes que ya padecen de alguna ERC o de Insuficiencia Cardíaca avanzada. En dichas patologías el consumo de altas dosis de estos fármacos influye en el equilibrio de la circulación intrarenal. Este daño en general suele ser reversible si es identificado a tiempo (Rodríguez, 2014).

Antibióticos - Algunos antibióticos pueden ser nefrotóxicos, como los aminoglicosidos, que deben usarse con mucha cautela para evitar el daño renal. Los factores de riesgo de nefrotoxicidad por aminoglicosidos incluyen edad avanzada y daño renal persistente. Además, influyen la presencia de hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, enfermedad hepática y sepsis. Es recomendable hacer ajustes en la dosis para evitar daño renal permanente. Otros antibióticos que pueden causar daño renal son cefalosporina, vancomicina y ciprofloxacina (Rodríguez, 2014).

Contraste radiográfico - El uso de medio de contraste con yodo para hacer estudios radiológicos puede causar daño en los riñones provisional o irreversible. Pacientes con diabetes e hipertensión son más propensos a LRA. Se ha recomendado el uso de solución salina intravenosa para hidratar a los pacientes adecuadamente antes de recibir el contraste o usar acetil-cisteína antes y después del procedimiento. Sin embargo, hay pacientes que no reaccionan favorablemente a estas medidas preventivas.

Anticonvulsivantes- En las personas que sufren de convulsiones, el médico debe solicitar controles periódicos para evaluar la función renal, ya que algunos anticonvulsivantes como la Fenitoína y la Trimetadiona pueden causar LRA (Cangiano, 2012).

Otros productos - El litio para tratar condiciones bipolares, la anfotericina B, algunos fármacos para tratar cáncer como el cisplatino (agente quimioterapéutico muy efectivo que se utiliza para tratar tumores de ovarios, testículos, cabeza y cuello), tienen como efecto adverso la toxicidad e inflamación que producen a nivel renal. Otros medicamentos utilizados en quimioterapia también dañan el riñón, por ejemplo, Interferones, Carboplatino, Quinina, Ciclosporina, entre otras. Los diuréticos pueden también causar daño renal. Es importante reconocer este problema y monitorear la función renal en el uso de los mismos. También medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inmunosupresores, bloqueadores β -adrenérgicos y bloqueantes de los canales de calcio pueden causar dicho daño que puede revertirse con el uso de esteroides y otras combinaciones (Gonzalez y cols, 2008).

La prescripción concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de receptor de angiotensina II (ARA II) junto con un diurético y un AINE (incluido los inhibidores de la COX2), se conoce como “triple whammy”. Esta asociación de fármacos se ha visto que incrementa el riesgo de fallo renal hasta un 30%, siendo este aumento de riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (Rodríguez, 2014).

La TAR, combina fármacos que a largo plazo ocasionan daño a los riñones en los pacientes VIH+ (Tabla 3). (Overton y cols, 2009; Coloma y cols, 2008).

La TAR ha influido en cambios en la evolución de los pacientes VIH, entre los que están, junto con la mejoría de parámetros inmuno-virológicos y disminución de la morbimortalidad, el desarrollo de complicaciones que requieren un seguimiento y monitorización. Una de ellas es la nefropatía que afecta a más del 20% de los pacientes VIH siendo especialmente importante que cerca del 75% de los casos con enfermedad renal no son diagnosticados. La prevalencia de enfermedad renal en la población VIH es superior a la existente en la población general y cuando se estratifica la prevalencia de enfermedad renal de acuerdo a los diferentes grados de deterioro de la función renal, se observa que entre 3 y 10% de la población VIH presenta un deterioro de la función renal estadio 3 o superior (Tabla 1). La prevalencia de HTA en estos pacientes oscila entre el 12 y el 34%, y es un factor predictor de mortalidad que también puede influir en la enfermedad renal (Brown y cols, 2005; Gazzarus y cols, 2003).

Conocer el FG es importante para los pacientes con infección por VIH ya que muchos fármacos de TAR requieren ajustes de dosis/frecuencia y, además, si existe ERC es conveniente seguir su evolución y su tasa de progresión en el tiempo. En general, es necesario modificar las dosis o el intervalo de todos los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos, (ITIAN), excepto en el caso del abacavir que no se elimina significativamente por el riñón (Overton y cols, 2009).

Las manifestaciones de toxicidad son variadas e incluyen cuadros de presentación aguda y de disfunción crónica asintomática. Los cuadros mejor caracterizados son los asociados con algunos inhibidores de la proteasa (IP), como el indinavir (IDV), tenofovir (TDF) y los ITIAN, especialmente con TDF. El IDV puede producir nefrolitiasis y nefropatías por depósito intratubular de cristales, mientras que la toxicidad de los ITIAN se produce preferentemente por disfunción tubular debida a la acumulación intracelular del fármaco y puede manifestarse por diversas alteraciones tubulares que pueden conformar un síndrome de Fanconi, con o sin LRA. La exposición a IDV o TDF se ha asociado también con LRA (Gupta y cols, 2004).

Tabla 3. Toxicidad renal de los ART

Fármaco ARV	Toxicidad
Abacavir	Nefritis intersticial aguda asociada a reacción de hipersensibilidad a abacavir (origen idiosincrásico, alérgico)
Atazanavir	Nefrolitiasis, nefritis intersticial aguda
Didanosina	Disfunción tubular proximal
Enfuvirtida	Glomerulonefritis membranoproliferativa
Estavudina	Disfunción tubular proximal
Indinavir	Nefrolitiasis, nefritis intersticial aguda
Lamivudina	Disfunción tubular proximal
Nelfinavir	Nefrolitiasis
Ritonavir	Insuficiencia renal
Tenofovir	Disfunción tubular proximal, necrosis tubular aguda, insuficiencia renal

Fuente: Tabla adaptada de Levey, 2020

Se recomienda una evaluación de FG antes del inicio del tratamiento, a las 4 semanas y a los 6 meses, y posteriormente anual, si se mantiene dentro de la normalidad. En el caso de los pacientes que empiezan tratamiento con TDF se recomienda una evaluación de la función renal con periodicidad mensual durante el primer año de tratamiento y posteriormente cada 3 meses (Levey y cols 2020).

La utilización de la determinación de cistatina C como marcador precoz de daño renal es una disciplina relativamente nueva y de amplio estudio en los últimos años, es por ello que varios países a nivel mundial han incorporado esta, no solo en la investigación, sino también en la práctica clínica. Estas investigaciones están permitiendo identificar marcadores de progresión de daño renal que pueden ayudar a estratificar el riesgo individual de sufrir determinados acontecimientos adversos en los pacientes que reciben tratamiento a corto y/o largo plazo, con el fin de establecer el tratamiento adecuado y si este debe ser sustituido, en caso de que cause reacciones adversas a medicamentos (RAM) o dañe alguna función en el organismo.

Considerando las limitaciones financieras de nuestro país, se recomienda valorar de manera activa la incidencia de eventos adversos y fallas terapéuticas relacionadas con los tratamientos, así como estudios de monitoreo de concentraciones de fármacos en sangre que visualicen la magnitud de sus complicaciones, y realizar estudios operacionales y de coste/efectividad para valorar el impacto y la factibilidad de realizar este tipo de diagnóstico.

CONCLUSIONES

Se identificaron evidencias que esclarecen la utilidad de cistatina C como parámetro de medición del filtrado glomerular comparado con la creatinina en diferentes patologías y con el uso de fármacos que ocasionan daño renal. Con la aplicación en el laboratorio clínico de pruebas basadas en cistatina C para predecir y confirmar daño renal, se podría evitar tanto la aparición de reacciones adversas, como el abandono de la toma de medicamentos y optimizar la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca Rozas, B., Mestas Rodríguez, M., Widerström Isea, J., Lobos Pareja, B., & Vargas Urra, J. (2020). Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Medwave*, 20(5):e7928.
- Al-Saegh, R. M. A., Mohanad, M. A., Khudhair, N. J., & Al-Mukhtar, M. A. R. (2021). Using urinary Interleukin-18 as a potential marker for early detection of acute kidney injury in intensive care unit. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 32(2), 341-347.
- Ammirati, A. L. (2020). Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66, s03-s09.
- Anavekar NS, Pfeiffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney international Supplement*. 2004 Nov(92):S11-5.
- Base de datos de variación biológica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular [Internet]. 2010 Available from: http://www.seqc.es/es/Sociedad/7/51/102/Base_de_datos_de_Variacion_biologica.
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2019). *Bioquímica médica*. Elsevier.
- Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., & Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International urology and nephrology*, 50(4), 705-713..

- Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., & Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International urology and nephrology*, 50(4), 705-713.
- Benoit, S. W., Ciccia, E. A., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert review of molecular diagnostics*, 20(10), 1019-1026.
- Bhachu, H. K., Cockwell, P., Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Kyte, D., & Calvert, M. (2019). Cross-sectional observation study to investigate the impact of risk-based stratification on care pathways for patients with chronic kidney disease: protocol paper. *BMJ open*, 9(6), e027315.
- Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindström V, Schmidt C, Althaus H (2008). Standardization of cystatin C: Development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest.*;68(41):67-70.
- Brown T, Cole S, Li X, Kingsley L, Palella F, Riddler S. (2005) Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort Study *Arch Intern* 165:1179-87.
- Cangiano J. (2012) Artículos Médicos. Fármacos, hierbas y otros productos que causan daño renal. *Nefrología* 3: 1110-20.
- Cepeda F, Fernández E, Pobes A, Baños L. (2007) Utilidad de la cistatina C en el ámbito hospitalario. Comparación con los distintos métodos de valoración renal. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 27(2):169-74
- Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marin-Iranzo R, Fernandez-Rodriguez E, Riesgo-Garcia A, Garcia-Casas J, et al. (2010) Cystatin C and cardiovascular risk in the general population. *Revista espanola de cardiologia*. 63(4):415-22.
- Chávez Iñiguez J, García García G. (2014). El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción. 5(3):134-42.
- Christenson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H. (2003) 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.
- Coloma Conde A, Álvarez Albarrán M, Roca-Cusachs Coll A, Domingo Pedrol P, Puig M. Campmany (2008) Prevalencia de hipertensión arterial y anomalías lipídicas en pacientes VIH *Medicina clinica* 131:681-4.
- Contreras Alarcón P. La Cistatina C como nuevo marcador del fallo renal [maestría]: Universidad Complutense; 2017.
- Davis G, Chandler M. (2015) Comparison of creatinina clearance estimation methods in patients with trauma. *Creatinina Methods: Am J Hosp Pharm* 1028-32.
- Den Bakker, E., Gemke, R., van Wijk, J. A., Hubeek, I., Stoffel-Wagner, B., & Bökenkamp, A. (2018). Combining GFR estimates from cystatin C and creatinine—what is the optimal mix?. *Pediatric Nephrology*, 33(9), 1553-1563.
- Den Hollander J, Wulkan R, Mantel M, Berghout A (2003). Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction. *Clin Chem* 49:1558-9.
- Ebert, N., & Shlipak, M. G. (2020). Cystatin C is ready for clinical use. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 29(6), 591-598.
- Espinosa Sevilla A, Amezcua Macías A, Ruiz Palacios P, Rodríguez Weber F, Díaz Greene E. (2013) Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Med Int Mex* 29:513-7.
- Faverio, P., Aliberti, S., Bellelli, G., Suigo, G., Lonni, S., Pesci, A., & Restrepo, M. I. (2014). The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *European journal of internal medicine*, 25(4), 312-319.
- Ferguson, T. W., Komenda, P., & Tangri, N. (2015). Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(3), 295-300.
- Filler, G., Priem, F., Lepage, N., Sinha, P., Vollmer, I., Clark, H., & Jung, K. (2002). β -Trace protein, cystatin C, β 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clinical chemistry*, 48(5), 729-736.
- Foley RN, Wang C, Collins AJ. (2005) Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clinic proceedings* 80(10):1270-7.
- Font, R., Prats, M., Martínez Vea, A., Gutiérrez, C., Bardají, A., Lalana, M., ... & Camps, J. (2009). Existe relación entre los niveles de cistatina cy el estado inflamatorio, ¿el estrés oxidativo y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica? *Nefrología*, 29(3), 228-235.
- Fraser C. Variación biológica: de la teoría a la práctica. In: Ricós C, editor. *Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*; España 2003.
- Galteau M, Guyon M, Gueguen R, Siest G (2001). Determination of serum cystatin C: Biological variation and reference values. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 39(5):850-7.

- Gameiro, J., & Lopes, J. A. (2019). Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. *Annals of intensive care*, 9(1), 1-10.
- Garrido Blanco, R., Arroyo Priego, E., Arana Ruiz, A. I., López Zamorano, M. D., Tierno Tendero, C., & Crespo Montero, R. (2018). Calidad de vida y enfermedad renal crónica avanzada. Influencia del aclaramiento renal. *Enfermería Nefrológica*, 21(4), 359-367.
- Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P. (2003) Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic síndrome *J Hypertens*. 21: 1377-82.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. (2014) Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 21;129(3):28-9.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, Sequera P. Bernis (2008) Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 73:940-6.
- Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. (2006) Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. *Nefrología* 26(6):658-65.
- Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G (2005). Simple cystatin C based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan Barratt prediction equations for children. *Clinical chemistry* 51:1420-31.
- Gupta S, Mamlin B, Johnson C, Dollins M, Topf J, Dube M. (2004) Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV infected patients. *Clin Nephrol* 61:1-6.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney international*. 66(3):1115-22.
- Hernández, Á. G. (Ed.). (2019). *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. Elsevier Health Sciences.
- Herrera Gutiérrez M, Seller Pérez G, Maynar Moliner J, Sánchez Izquierdo J. (2006) Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal. *Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico*. *Med Intensiva* 30:260-7.
- Hilde R, Betjes M, Bakker J (2012). Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clean Kidney*;5(3):102-8.
- Hou, Z., Mu, Z., Zhang, J., Fan, H., & Hou, J. (2018). Correlation of Blood Lipid Profile, Blood Lipid Ratio and Cystatin C in Patients with Hyperthyroidism. *Advances in Social Science, Education and Humanities Research*, 132: 53-57
- Huidobro, J. P., Guzmán, A. M., & Tagle, R. (2021). Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular. *Revista médica de Chile*, 149(1), 98-102.
- Iavecchia, L., Cereza García, G., Sabaté gallego, M., Vidal Guitart, X., Ramos Terrades, N., Torre, J. D. L., & Agustí Escasany, A. (2015). Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. *Nefrología (Madrid)*, 35(6), 523-532.
- Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T. & Levey, A. S. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine*, 367(1), 20-29.
- James M, Pannu N. (2009) Methodological considerations for observational studies of acute kidney injury using existing data sources. *Journal of nephrology*. May-Jun;22(3):295-305.
- Jovanović, D., Krstivojević, P., Obradović, I., Đurđević, V., & Đukanović, L. (2003). Serum cystatin C and β 2-microglobulin as markers of glomerular filtration rate. *Renal failure*, 25(1), 123-133.
- Kar, S., Paglialunga, S., & Islam, R. (2018). Cystatin C is a more reliable biomarker for determining eGFR to support drug development studies. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(10), 1239-1247.
- Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW (1998). Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clinical chemistry*. Jul;44(7):1535-9.
- Khan, I., Khan, A. H., Adnan, A. S., Naqvi, A. A., ur Rehman, A., Ahmad, N., & Bitar, A. N. (2020). Comparison of cystatin C and creatinine-based estimated glomerular filtration rate equations among elderly chronic kidney disease patients attending a tertiary care hospital: A prospective cross-sectional study. *Clinical nephrology*, 93(5), 217.
- Leion, F., Hegbrant, J., den Bakker, E., Jonsson, M., Abrahamson, M., Nyman, U., & Grubb, A. (2017). Estimating glomerular filtration rate (GFR) in children. The average between a cystatin C-and a creatinine-based equation improves estimation of GFR in both children and adults and enables diagnosing Shrunken Pore Syndrome. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 77(5), 338-344.

- Leto, G., Crescimanno, M., & Flandina, C. (2018). On the role of cystatin C in cancer progression. *Life sciences*, 202, 152-160.
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Dorman, N. M., Christiansen, S. L., Hoorn, E. J., Ingelfinger, J. R. & Winkelmayer, W. C. (2020). Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney international*, 97(6), 1117-1129.
- Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *The clinical biochemist reviews*, 37(2), 85.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. (2004) Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international*. 66(4):1613-21.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al. (2002) Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 95(9):579-83.
- MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública de Cuba. 2021.
- Mottola, C., Girerd, N., Duarte, K., Aarnink, A., Giral, M., Dantal, J. & Girerd, S. (2020). Prognostic value for long-term graft survival of estimated glomerular filtration rate and proteinuria quantified at 3 months after kidney transplantation. *Clinical kidney journal*, 13(5), 791-802.
- Odden M, Bacchetti P, Szczech L, Sidney S, Grunfeld C. (2007) Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection. *Intern Med*. 167(3):2213-9.
- Ogawa Y, Goto T, Tamasawa N, Matsui J, Tando Y, Sugimoto K (2008). Serum cystatin C in diabetic patients. Not only an indicator for renal dysfunction in patients with overt nephropathy but also a predictor for cardiovascular events in patients without nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 79:357-61.
- Ogawa-Akiyama, A., Sugiyama, H., Kitagawa, M., Tanaka, K., Onishi, A., Yamanari, T., & Wada, J. (2018). Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. *PloS one*, 13(3), e0193695.
- OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH 2021:91-153.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No 5. 2020:78.
- Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, et al. (2002) Diagnostic value of plasma Cystatin C as a glomerular filtration marker in descompensated liver cirrhosis. *Clinical chemistry* 48:850-8.
- Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy KE (2009). Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine* 10(6):343-50.
- Pagana, K., & Pagana, T. (2015). Laboratorio clínico: Indicaciones e interpretación de resultados. Editorial El Manual Moderno.
- Pasala, S., & Carmody, J. B. (2017). How to use serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 102(1), 37-43.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 33(13):1635-701.
- Reinhard M, Erlandsen E, Randers E (2009). Biological variation of cystatin C and creatinine. *Clin Lab*. 69:831-6.
- Rodríguez A. Insuficiencia renal inducida por fármacos. Comentarios en insuficiencia renal inducida por fármacos: La Triple Whammy. 2014.
- Roos J, Doust J, Tett S, Kirkpatrick C. (2007) Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children. A meta-analysis. *Clinical biochemistry* 40:383-91.
- Salvador, C. L., Hartmann, A., Åsberg, A., Bergan, S., Rowe, A. D., & Mørkrid, L. (2017). Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: comparing a novel equation with commonly used equations in this population. *Transplantation direct*, 3(12).
- Salvador, C. L., Tøndel, C., Rowe, A. D., Bjerre, A., Brun, A., Brackman, D., & Mørkrid, L. (2019). Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine-and cystatin C-based equations. *Pediatric Nephrology*, 34(2), 301-311.
- Sánchez V, Gutierrez F. (2008) Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (I y II): neurotoxicidad, hepatotoxicidad, acidosis láctica, daño renal y otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26(6):24-33.

- Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente J. (2014) Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva* 38(6):376-85.
- Shardlow, A., McIntyre, N. J., Fraser, S. D., Roderick, P., Raftery, J., Fluck, R. J., ... & Taal, M. W. (2017). The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: a primary care cohort study. *PLoS medicine*, 14(10), e1002400.
- Shimizu-Tokiwa, A., Kobata, M., Io, H., Kobayashi, N., Shou, I., Funabiki, K., & Tomino, Y. (2002). Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron*, 92(1), 224-226119.
- Shlipak M, Sarnak M, Katz R, Fried L, Seliger S, Newman A, et al. (2005) Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J* 352:2049-60.
- Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. (2013) Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*. 5;369(10):932-43.
- Singbartl K, Kellum J. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international*. 2012 May;81(9):819-25.
- Soriano Cabrera S. (2004) Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 24: 27-34.
- Stevens L, Coresh J, Schmid C, Feldman H, Froissart M, Kusek J. (2008) Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases* 51:395-406.
- Szczzech, L. A., Hoover, D. R., Feldman, J. G., Cohen, M. H., Gange, S. J., Goozé, L., & Anastos, K. (2004). Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*, 39(8), 1199-1206.154.
- Tapper, M., McGrowder, D. A., Dilworth, L., & Soyibo, A. (2021). Cystatin C, vitamin D and thyroid function test profile in chronic kidney disease patients. *Diseases*, 9(1), 5.
- Terazón Miclín, O., Vinent Terazón, M. A., & Pouyou Semanat, J. (2017). Determinación del grado de enfermedad renal crónica en pacientes hipertensos. *MediSan*, 21(1), 19-26.
- Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, Kastritis E, Christoulas D, Pouli A, et al. (2009) Cystatin C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica*. 94(3):372-9.
- Uemura, O., Ushijima, K., Nagai, T., Yamada, T., Hayakawa, H., Shinkai, Y., & Kuwabara, M. (2009). Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: relationship to body length. *Clinical and experimental nephrology*, 13(6), 585-588.
- Warnock D, Peck C. (2010). A roadmap for biomarker qualification. *Nat Biotechnol* 28:444-5.
- Wiesli P, Schwegler B, Spinaz G, Schmid C (2003). Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim* 338(1):87-90.
- Yong, Z., Pei, X., Zhu, B., Yuan, H., & Zhao, W. (2017). Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Scientific reports* 7(1), 1-11.
- Zi, M., & Xu, Y. (2018). Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunology letters* 196, 80-90.

CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA

Darinet Rosell de la Torre : Conceptualización, investigación, redacción del borrador original.

Yoanna Herrera Preval: Curación de datos, investigación, redacción del borrador original.

Grisel Del Toro García: Metodología, investigación, revisión y edición.

Teresa Rosell Guerra: Metodología, curación de datos, revisión y edición.

Angélica Ma. Reyes Pérez: Análisis formal, redacción del borrador original y edición.

Lizette Gil del Valle: Conceptualización, supervisión, revisión y edición.