Correlación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo

DANIELA HERNÁNDEZ-ISLAS^{1*}, VÍCTOR HUGO GARCÍA-LÓPEZ², SAÚL HUERTA-RAMÍREZ³, ERNESTO BECERRA-TORRES³, ANA KAREN GARRO-ALMENDARO⁴, NAYELI XENDALI ARISTA-OLVERA¹, CÉSAR SÁNCHEZ-GONZÁLEZ¹, LAURA ELENA ZAMORA-CERVANTES¹ Y CÉSAR HERNÁNDEZ-ESTRADA⁵

¹Médico residente de cuarto año de medicina interna; ²Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Tláhuac; ³Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán; ⁴Médico internista; ⁵Jefe de Laboratorio Clínico del Hospital General de Tláhuac. Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La cistatina C ha demostrado ser más sensible para la detección inicial de la disfunción renal en comparación con la creatinina, ya que reflejan mejor la tasa de filtración glomerular (TFG). Este estudio intenta demostrar la relación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por las escalas CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) y MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo. **Objetivo:** Determinar la relación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo. **Material y método:** Ensayo transversal analítico, se estudiaron 30 pacientes del Hospital General de Xoco y Tláhuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se llevaron a cabo pruebas de laboratorio y se calcularon escalas de severidad y de estimación de la TFG. El análisis estadístico se realizó mediante los programas SPSS® 20 y STATA®. **Resultados:** Encontramos una correlación negativa entre la cistatina C y la puntuación en la CKD-EPI ($p = 0.0002$) y la MDRD ($p = 0.0002$), y positiva con los niveles de creatinina ($p = 0.0007$). Conclusiones: Existe una correlación positiva entre la concentración de cistatina C y la TFG valorada por CKD-EPI/MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo.

Palabras clave: Insuficiencia hepática crónica. Creatinina. Cistatina C. CKD-EPI. MDRD.

Correspondencia:

*Daniela Hernández-Islas

Medicina Interna

Hospital General Ticomán

Plan de San Luis, s/n

Col. La Purísima Ticomán, Gustavo A. Madero

C.P. 07330, Ciudad de México, México

E-mail: daniela.islas@outlook.com

Date of reception: 16-05-2018

Date of acceptance: 13-06-2018

DOI: 10.24875/HMCM.18000129

ABSTRACT

Background: Cystatin C has been shown to be more sensitive for the early detection of renal dysfunction compared to creatinine levels, reflecting better the glomerular filtration rate (GFR). This study attempted to demonstrate the relationship of cystatin C with GFR assessed by CKD-EPI and MDRD in patients with decompensated chronic liver failure secondary to alcoholism. **Methods:** In this cross-sectional analytical study, we included 30 patients from the General Hospitals of Xoco and Tláhuac from Mexico City's Health Department. Laboratory determinations were made, and the severity scale and GFR were estimated. Statistical analysis was performed using SPSS 20 and STATA program.

Results: We found a negative correlation between cystatin C, CKD-EPI ($p = 0.0002$) and MDRD ($p = 0.0002$), and a positive correlation with creatinine levels ($p = 0.0007$). **Conclusions:** There was a positive correlation between cystatin C and GFR determined by CKD-EPI / MDRD in patients with chronic liver failure secondary to alcoholism. (*Hosp Med Clin Manag.* 2018;11:64-72)

Corresponding author: Daniela Hernández-Islas, daniela.islas@outlook.com

Key words: Chronic liver failure. Creatinine. Cystatin C. CKD-EPI. MDRD.

INTRODUCCIÓN

El deterioro de la función renal se produce con frecuencia en pacientes con insuficiencia hepática, la lesión renal aguda (LRA) ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes hospitalizados con insuficiencia hepática aguda o crónica¹. Actualmente la creatinina sérica es el marcador más práctico, utilizado y aceptado para la estimación de la función renal en la práctica clínica, pero su determinación en pacientes con insuficiencia hepática puede ser inexacta, ya que subestima la disfunción renal debido a una menor producción de creatinina por parte del hígado y a la disminución en el consumo de proteínas, a la malnutrición proteica y a la pérdida de masa muscular que presentan estos pacientes².

En el contexto de una caída aguda de la TFG, la creatinina es insensible a pequeñas disminuciones de la función renal³. Estas deficiencias de la creatinina se magnifican en pacientes con cirrosis, ya que tienen un mayor volumen de distribución de líquidos y una producción de creatinina disminuida secundaria a la atrofia muscular y la disfunción hepática, disociando aún más la creatinina de la TFG. La precisión de la creatinina en la filtración glomerular disminuye con el empeoramiento de las etapas de la cirrosis y puede verse aún más comprometida por la elevación de la bilirrubina⁴. Las ecuaciones utilizadas para el cálculo del filtrado glomerular son ampliamente utilizadas para la población general, pero tienden a sobreestimar la función renal en cirróticos, por lo cual no han sido validadas para este grupo de pacientes^{4,5}.

Por lo tanto, actualmente hay gran interés en investigar nuevos biomarcadores de lesión renal para el diagnóstico precoz, diagnóstico diferencial y pronóstico en la LRA. Además de los marcadores urinarios estudiados en la actualidad, se han introducido en los últimos años nuevos marcadores séricos⁶, entre ellos la cistatina C⁷, una proteína producida en todas las células nucleadas y filtrada libremente por el glomérulo, casi completamente reabsorbida y catabolizada por el túbulo proximal⁸.

Las concentraciones de cistatina C en suero han demostrado ser más sensibles para la detección inicial de la disfunción renal en comparación con la creatinina y reflejan la TFG independientemente de la masa muscular, el nivel de bilirrubina, el sexo, la edad y la composición corporal^{9,10}. En la LRA, la cistatina aumenta de manera más rápida que la creatinina. Se ha visto que la cistatina se asocia con la duración, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad a corto y largo plazo en la LRA. Los pacientes que presentan aumento tanto de la cistatina C como de la creatinina experimentan peores resultados que aquellos que presentan aumento en cualquiera de los marcadores de manera aislada^{11,12}.

También es más sensible que la creatinina para detectar disminuciones leves en la TFG basal y es superior en la predicción de fracaso renal agudo o mortalidad a los tres meses¹³. Los pequeños cambios en los niveles de cistatina C al inicio de la LRA pueden reflejar mejor la función renal que los niveles de creatinina, que pueden continuar oscilando durante varios días antes de

mostrar una clara tendencia al empeoramiento o recuperación renal¹⁴.

Por lo tanto, este estudio intenta demostrar la relación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por las escalas CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada, particularmente en los pacientes en los que la insuficiencia hepática es secundaria al consumo crónico de alcohol, ya que es una de las causas más frecuente de cirrosis en nuestra población.

Pregunta de investigación

¿Existe relación entre la cistatina C y el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo?

Hipótesis

La hipótesis alternativa es que existe relación entre la cistatina C y el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo, mientras que la hipótesis nula es que no existe tal relación.

Objetivos

El objetivo general del estudio es determinar si existe relación entre la cistatina C y el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo.

Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Determinar las características demográficas en la población con insuficiencia hepática crónica descompensada.
2. Determinar el valor de la TFG en pacientes con enfermedad hepática crónica.
3. Calcular el valor promedio de cistatina C en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada.
4. Calcular el valor promedio de creatinina sérica en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada.

5. Determinar la causa de la descompensación en la enfermedad hepática crónica.

6. Determinar la población con enfermedad hepática crónica descompensada con deterioro de la función renal.

Los objetivos secundarios son los siguientes:

1. Determinar el grado de Child-Pugh en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo.
2. Comparar los valores de cistatina C en los distintos grados de Child-Pugh con las puntuaciones CKD-EPI y MDRD y los valores de creatinina.
3. Comparar los valores de cistatina C en los distintos grados de ascitis con las puntuaciones CKD-EPI y MDRD y los valores de creatinina.
4. Ocupar escala *Acute Kidney Injury* (AKIN) para determinar el grado de lesión renal en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada.
5. Identificar el motivo de alta en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo.
6. Identificar el punto de corte del valor de la cistatina C en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo.
7. Identificar la correlación entre valores de creatinina y de cistatina C en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo.
8. Identificar la correlación entre los valores de cistatina C y CKD-EPI, MDRD, lactato, exceso de base y MELD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo.

Tamaño muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula $n = \frac{(Z\alpha)^2(p(1-p))}{(d)^2}$, donde p = prevalencia poblacional (20%), d = diferencia entre valor esperado y error estable (15% = 0.15) y $Z\alpha^2$ = desviación estándar a usar.

Así,

$$n = \frac{(3.84)(0.20(1 - 0.20))}{(0.15)^2}$$

$$n = \frac{(3.84)(0.16)}{(0.022)} = \frac{0.614}{0.022} = 28 \text{ pacientes}$$

El tamaño de la muestra fue de 30 pacientes.

Criterios

Criterios de inclusión:

- Ser mayor de 18 años.
- Presentar insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo descompensada.

Criterios de no inclusión:

- Presentar síndrome hepatorenal.
- Tener daño renal previamente documentado.
- Padeecer insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tener diagnóstico previo de hipertiroidismo.
- Contar con diagnóstico previo de hipotiroidismo.
- Estar en tratamiento con glucocorticoides.
- Diagnóstico previo de carcinoma hepatocelular.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que desean abandonar el estudio por razones personales.
- Pacientes que no aceptan toma de muestra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo transversal analítico, en el que la muestra estudiada fue obtenida con el consentimiento de pacientes mexicanos provenientes del Servicio de Urgencias y hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco y del Hospital General de Tláhuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México entre agosto del 2017 a febrero del 2018 con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica descompensada, previa

autorización por el Comité de ética del Hospital General de Xoco. A cada paciente se le realizaron pruebas de laboratorio al ingreso, previa firma de consentimiento informado, para determinación de la cistatina C por medio de inmunturbidimetría, la creatinina, gasometría arterial, y se calculó CLIF-SOFA, Child-Pugh, MELD, MELD-Na, la puntuación CKD-EPI y la MDRD; se analizó la correlación entre cistatina C y creatinina, MDRD, CKD-EPI, lactato, MELD, SOFA y exceso de base.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis para distribución de la población a partir de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, así como análisis descriptivo de las características demográficas y medidas de tendencia central. Para la estadística inferencial, se realizó la prueba de Pearson o Spearman y se calculó el coeficiente de regresión beta en correlación con valores séricos de cistatina C. La diferencia de medias se analizó con la prueba U de Mann-Whitney para variables de distribución no paramétrica.

Los cálculos se realizaron por medio del SPSS® Statistics 20 y el STATA®, considerándose un valor estadísticamente significativo aquel con grado de significación (p) < 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada, de los cuales 27 (90%) fueron hombres y tres mujeres (10%), con una media de edad de 46.9 ± 13.4 años. De estos pacientes, el 40% presentó LRA al ingreso, siendo el tipo III de AKI el más común. La principal causa de descompensación de la insuficiencia hepática fue por sangrado del tubo digestivo alto (26.6%), seguida de encefalopatía hepática (20%), hepatitis alcohólica y supresión etílica (16.6%) (Tabla 1).

Dos pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la insuficiencia hepática, nueve (30%) ingresaron con encefalopatía hepática, 15 (50%) con ascitis leve y el resto con ascitis moderada-severa (Tabla 2). En cuanto a característica bioquímicas, se encontró un valor medio de hemoglobina de 10.5 ± 2.9 , un lactato de 1.85 (intervalo de confianza [IC] 95%: $1.5 \div 2.8$), creatinina de 1.1 (IC 95%: $0.7 \div 1.5$) y cistatina C de 1.25 (IC 95%: $0.91 \div 1.69$) (Tabla 3).

Tabla 1. Motivo de ingreso

Motivo de ingreso	Población (n = 30) (%)
Sangrado tubo digestivo	8 (26.6%)
Encefalopatía hepática	6 (20%)
Supresión etílica	5 (16.6%)
Hepatitis alcohólica	5 (16.6%)
Trasgresión	2 (6.6%)
Proceso infeccioso	2 (6.6%)
Peritonitis bacteriana espontánea	2 (6.6%)

Tabla 2. Características demográficas

Características n = 30	Valores (%) (DE)
Sexo	
Masculino	27 (90%)
Femenino	3 (10%)
Edad	46.9 ± 13.4
Motivo alta	
Vivos	28 (96.6%)
Defunción	2 (3.4%)
Ascitis	
Ascitis leve	15 (50%)
Ascitis moderada-severa	15 (50%)
Encefalopatía	
Sin encefalopatía	21 (70%)
Con encefalopatía	9 (30%)
AKIN	
Sin lesión	18 (60%)
Con lesión	12 (40%)
Sin nefrotóxicos	30 (100%)

Datos demográficos de la población representados por valores de mediana.

DE: desviación estándar; AKIN: *Acute Kidney Injury*.

Tabla 3. Características bioquímicas

Laboratorio	Valores
Hemoglobina	10.5 ± 2.9
Lactato	1.85 (1.5 ÷ 2.8)
Albumina	2.1 (1.1 ÷ 3.9)
Sodio	132 (128 ÷ 135)
INR	1.67 (1.3 ÷ 1.93)
Glucosa	112 (91 ÷ 135)
Creatinina	1.1 (0.7 ÷ 1.5)
Cistatina C	1.25 (0.91 ÷ 1.69)
Bilirrubina total	5.05 (2.4 ÷ 11.5)
Déficit de base	-3.8 (-7.3 ÷ -2.2)
Microhematuria	
Sin microhematuria	26 (86.7%)
Con microhematuria	4 (13.3%)

INR: índice Internacional Normalizado.

Tabla 4. Escalas de gravedad

Escala	Valores
MELD	21.2 ± 7.9
MELD NA	23.1 ± 7.24
CLIF-SOFA	8.6 ± 2

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; MELD-NA: *Model for End-stage Liver Disease and Sodium*; CLIF-SOFA: *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*.

Se calcularon las escalas de MELD Y MELD-Na, con una media de 21.2 ± 7.9 y 23.1 ± 7.24 respectivamente, y un CLIF-SOFA de 8.6 ± 2 (Tabla 4).

Se encontró una correlación negativa entre la cistatina C y la puntuación CKD-EPI (r : -0.61; r^2 : 0.40; p = 0.0002; IC 95%: -51 ÷ -18), así como con la MDRD (r : -0.52; r^2 : 0.27; p = 0.0002; IC 95%: -76 ÷ -17) y una correlación positiva con los niveles de creatinina (r : 0.58; r^2 : 0.33; p = 0.0007; IC 95%: 0.3 ÷ 1.0); también se correlacionó la cistatina C con la escala de MELD (r : 0.47; r^2 : 0.22; p = 0.008; IC 95%: 1.5 ÷ 9.4) y SOFA (r : 0.43; r^2 : 0.19; p = 0.01; IC: 0.25 ÷ 2.3), siendo estadísticamente significativo. La correlación entre la cistatina C y el lactato y el exceso de base no alcanzó significancia estadística

Tabla 5. Correlación de cistatina C con CKD-EPI, MDRD, creatinina, lactato, exceso de base, MELD y SOFA

Variable	Variables	r	r ²	Beta	p	IC 95%
Cistatina C	CKD-EPI	-0.61	0.40	-34	0.0002	-51 ÷ -18
	MDRD	-0.52	0.27	-47	0.0002	-76 ÷ -17
	Creatinina	0.58	0.33	0.66	0.0007	0.3 ÷ 1.0
	Lactato	0.24	0.06	1.02	0.17	-0.48 ÷ -2.5
	Exceso de base	0.024	0.0006	-0.17	0.9	-2.9 ÷ 2.6
	MELD	0.47	0.22	5.48	0.008	1.5 ÷ 9.4
	SOFA	0.43	0.19	1.28	0.01	0.25 ÷ 2.3

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Scores*.

Figura 1. Correlación negativa entre cistatina C y la TFG calculada por CKD-EPI en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo. CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; TFG: tasa de filtrado glomerular. **Figura 2.** Correlación negativa entre cistatina C y la TFG calculada por MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo. MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

($p > 0.05$) (Tabla 5) (Figs. 1-3). Se calculó el coeficiente de regresión beta (coeficiente de regresión estandarizado) de cistatina C con CKD-EPI, observándose que por cada mg/l que aumenta la cistatina C, disminuye 34 ml/min/1.73 m² la TFG en los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada; así mismo, se encontró también un coeficiente de regresión beta de -47 en el caso de la MDRD, y cuando se comparó con la creatinina, se encontró que por cada mg/l que aumenta la cistatina C, aumenta 0.66 mg/dl la creatinina (Tabla 5).

Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar la mediana del rango de cistatina C en pacientes con LRA (1.56; IC 95%: 1.28 ÷ 2.27) y sin LRA (1.07; IC 95%: 0.75 ÷ 1.25) ($p = 0.0001$) (Tabla 6). Se comparó la correlación de la cistatina C en pacientes con ascitis leve con la puntuación CKD-EPI ($r: 0.68$; $r^2: 0.46$; IC 95%: -58.7 ÷ -12.9; $p = 0.004$), la puntuación MDRD ($r: 0.66$; $r^2: 0.44$;

Figura 3. Correlación positiva entre cistatina C y creatinina en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo.

Tabla 6. Diferencias entre valores de cistatina C y LRA

Variable	Sin LRA	Con LRA	p
*Cistatina C	1.07 (0.75 ÷ 1.25)	1.56 (1.28 ÷ 2.27)	0.001

*Variable de distribución no paramétrica. Se registra la mediana y el percentil 25-75. Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Witney.
LRA: lesión renal aguda.

Tabla 7. Correlaciones entre valores de cistatina C por grado de ascitis

Variable	Variable	r	r ²	Beta	p	IC 95%
Cistatina C en pacientes con ascitis leve	CKD-EPI	0.68	0.4679	-35.8	0.004	-58.7 ÷ -12.9
	MDRD	0.57	0.33	-55.17	0.02	-98.3 ÷ 7.9
	Creatinina	0.66	0.44	0.68	0.006	0.22 ÷ 1.14
Cistatina C en pacientes con ascitis moderada y severa	CKD-EPI	0.56	0.32	-33.4	0.02	-62.6 ÷ 14.3
	MDRD	0.44	0.29	-37.5	0.09	-82.3 ÷ 7.2
	Creatinina	0.46	0.22	0.62	0.07	-0.6 ÷ 1.31

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

Tabla 8. Correlaciones valores de cistatina C por grupo Child-Pugh

Variable	Variable	r	r ²	Beta	p	IC 95%
Cistatina C en pacientes con Child-Pugh B	CKD-EPI	0.81	0.67	-61	0.003	-95.3 ÷ -26.7
	MDRD	0.72	0.52	-93	0.01	-165 ÷ -21.6
	Creatinina	0.70	0.50	0.99	0.02	0.19 ÷ 1.79
Cistatina C en pacientes con Child-Pugh C	CKD-EPI	0.54	0.30	-25.6	0.01	-44.5 ÷ -6.66
	MDRD	0.43	0.19	-31.2	0.05	-62.5 ÷ -0.007
	Creatinina	0.50	0.26	0.52	0.01	0.95 ÷ 0.96

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

IC 95%: -98.3 ÷ 7.9; p = 0.02) y la creatinina (r: 0.66; r²: 0.44; IC 95%: 0.22 ÷ 1.14; p = 0.006), encontrando una correlación positiva entre ellas estadísticamente significativa. También se correlacionó la cistatina C en pacientes con ascitis moderada-severa con la puntuación CKD-EPI (r: 0.56; r²: 0.32; IC 95%: -62.6 ÷ 14.3; p = 0.02), la MDRD (p = 0.09) y la creatinina (p = 0.07), encontrando solamente correlación significativa con la puntuación CKD-EPI (Tabla 7).

Se encontró que la TFG valorada mediante CKD-EPI y MDRD disminuye más en pacientes con ascitis leve (coeficiente de regresión beta de -35.8 para la CKD-EPI y de -55.17 para la MDRD) en comparación con los pacientes en quienes se midió la cistatina C y presentaban ascitis moderada-severa (coeficiente de regresión beta para la CKD-EPI de -33.4 y de -37.5 para la MDRD) (Tabla 8). Se comparó la cistatina C en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B y CKD-EPI (r: 0.81; r²: 0.67; IC 95%: -95.3 ÷ -26.7; p = 0.003), MDRD (r: 0.72; r²: 0.52; IC 95%: -165 ÷ -21.6; p = 0.01) y creatinina (r: 0.70; r²: 0.50; IC 95%: 0.19 ÷ 1.79;

p = 0.02), con la de los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C, CKD-EPI (r: 0.54; r²: 0.30; IC 95%: -44.5 ÷ -6.66; p = 0.01), MDRD (r: 0.43; r²: 0.19; IC 95%: -62.5 ÷ -0.007; p = 0.05) y creatinina (r: 0.50; r²: 0.26; IC 95%: 0.95 ÷ 0.96; p = 0.01), encontrando una mejor correlación en pacientes que tienen insuficiencia hepática Child-Pugh B (Tabla 8).

En pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B se calculó el coeficiente de regresión beta, encontrando que por cada mg/l que aumenta la cistatina C, disminuye 61 ml/min/1.73 m² la TFG por CKD-EPI y 93 ml/min/1.73 m² por MDRD; aumentando 0.99 mg/dl la creatinina, comparado con el coeficiente de regresión beta de los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C, en quienes estos valores son menores (Tabla 8).

DISCUSIÓN

Dentro de la literatura universal se han realizado diversos estudios en los que se intenta relacionar los valores

de cistatina C con las alteraciones en los valores séricos de creatinina y grado de insuficiencia hepática determinado por Child-Pugh, como marcador temprano de daño renal (LRA o síndrome hepatorenal).

Gerbes, et al.¹⁵ realizaron una comparación entre los valores de cistatina vs. creatinina en dos grupos a partir de la TFG (>70 vs. 40-69 ml/min), encontrando que la cistatina presenta una ventaja en el diagnóstico de daño renal, con una sensibilidad del 69% respecto a los valores de creatinina y urea séricas. En nuestro estudio, se determina que el valor de cistatina tiene una inferencia dentro de la TFG, donde por cada mg/l de aumento en su valor, presenta una disminución en la tasa de 34 ml/min/1.73 m² en CKD-EPI y de 47 ml/min/1.73 m² en MDRD, en pacientes con insuficiencia hepática.

Martínez Islas, et al.¹⁶ determinaron un punto corte en población sana mexicana de cistatina C en 1.3 ± 0.84 y concluyeron que esta es un marcador fiable en personas asintomáticas con riesgo de presentar lesión renal. Otros estudios, como el de Croda-Todd, et al.¹⁷, encontraron un punto de corte en pacientes sanos de 0.44 también en población mexicana; sin embargo, se han realizado pocos estudios para determinar sus valores séricos en población con insuficiencia hepática secundaria a etilismo. Pöge, et al.¹¹ realizaron una comparación con diversas técnicas para determinar la TFG en pacientes con insuficiencia hepática, a partir de diversas fórmulas (Cockcroft Gault vs. MDRD vs. Fórmula Hoeck vs. Fórmula Larsson), frente al estándar de oro por el aclaramiento de inulina, demostrando que estas sobreestiman los valores reales de filtrado glomerular. En el estudio se asignan valores séricos de cistatina C en 1.15 mg/l (0.67-3.14) y se descarta el uso de la cistatina C como estimador de la insuficiencia renal; sin embargo, la fórmula utilizada, de Hoeck y Larsson, parte del cálculo de la TFG por fórmula de Cockcroft Gault, la cual sobreestima el valor de la TGF.

Nuestro estudio se ocupó solo del valor de la cistatina C y su relación como marcador de lesión renal temprano, en pacientes con y sin lesión; dentro de los valores séricos obtenidos se reportaron sin lesión renal 1.06 ± 0.37 vs. con lesión renal 1.84 ± 0.78 , con valor de p estadísticamente significativo. Se observó que los valores séricos son menores en los pacientes sin lesión renal e insuficiencia hepática a los reportados en la literatura universal (1.15 y 0.44 mg/l), así como en

comparación con los pacientes con alteración hepática (1.3 mg/dl); esta diferencia puede justificarse, ante la hipótesis de que los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar daño renal de forma subclínica, secundario a diversas etiologías, como la nefropatía secundaria a cilindros biliares, consumo de alcohol, glomerulonefritis asociadas a virus de hepatitis C o B (crioglobulinemia), ascitis, sangrado del tubo digestivo secundario a hipertensión portal, retención hídrica, etc., que condicionen que los valores séricos de cistatina C se vean disminuidos en el paciente hepático, lo que permite usar este marcador de forma temprana para pacientes con mayor riesgo de presentar LRA, ante cambios mínimos en su valor sérico.

En conclusión, nuestros datos sugieren que la cistatina C tiene utilidad para estimar la TFG en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo, debido a que se encontró una correlación positiva con las puntuaciones CKD-EPI y MDRD; también demuestra que el valor de la cistatina C tiene inferencia en el aumento del valor de la creatinina, ya que por cada mg/ml de cistatina elevada, se aumenta el valor de creatinina en 0.66 mg/dl, recordando las escalas existentes para determinar la presencia de la LRA, (AKI y RIFLE), en las que un incremento en el valor de la creatinina con respecto al basal de 0.3 mg/dl indica la presencia de lesión renal, que podría ser tratada y prevenida si se tomara como factor de riesgo una elevación discreta en el valor de cistatina C, ya que esta no se ve influenciada por la masa muscular, la edad, el sexo o el estado nutricional del paciente.

En la literatura universal no existe reporte sobre la asociación existente entre las características clínicas de un paciente con insuficiencia hepática, como la presencia de ascitis, con alteraciones en la TFG con los valores séricos de cistatina C y creatinina sérica. En nuestro estudio se encontró que la ascitis leve condiciona una disminución en la TFG de 35.8 para la CKD-EPI y de 55.17 para la MDRD, en comparación con los que presentaban ascitis moderada-severa, que condiciona una disminución por CKD-EPI de 33.4 y por MDRD de 37.5, presentando correlación con los valores de cistatina C para ascitis leve, con $r: 0.68$ y $r^2: 0.46$, y para ascitis moderada-severa de $r: 0.56$ y $r^2: 0.32$, con valores de p estadísticamente significativos. Es oportuno mencionar que esto permite utilizar los valores séricos de cistatina C como marcador de riesgo para desarrollo

posterior de LRA en pacientes estables con insuficiencia hepática, ante alteraciones discretas en su valor sérico.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue apoyado por el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital General Tláhuac, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nayak SL, Maiwall R, Nandwani A, Ramanarayanan S, Mathur RP, Kumar R, et al. Management of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatol Int*. 2013; 7:813-9.
2. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Ahrendt M, Wolff M, Spengler U, et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl*. 2006; 12:1667-72.
3. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2011;5:927-33.
4. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1994;154:201-5.
5. Papadakis MA, Arief Al. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med*. 1987;82:945-52.
6. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2362-70.
7. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23):2473-83.
8. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C-A paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(2): 47-62.
9. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47:312-8.
10. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58: 585-92.
11. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on Cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):660-4.
12. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta*. 2001;311(2):81-9.
13. Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2010;16(3):301-7.
14. Belcher JM, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Ansari N, Coca SG, Shlipak MG, et al. Early trends in cystatin C and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Int J Nephrol*. 2014;2014:708585.
15. Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*. 2002;50:106-10.
16. Martínez Islas K-H, Simón Domínguez J. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2003; 48(4):216-22.
17. Croda-Todd M, Juárez E, Hernández P, Flores G, Rivera G, Bocanegra-García V. Reference intervals for serum cystatin C in healthy Mexican adults. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(7):925-7.