

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica Farmacia

### **Cistatina C como biomarcador de diagnóstico de insuficiencia renal crónica en pacientes diabéticos: Una revisión de literatura**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímica Farmacéutica


#### **Autores**

María Emilia Barros Gutiérrez

Zully Karina Ramón Coello

#### **Director**

Lorena Viviana Mora Bravo

**ORCID:**  0000-0002-0464-8280

**Cuenca, Ecuador**

2023-09-8

## Resumen

La insuficiencia renal crónica es una afección producida por el daño en los riñones en donde pierden la capacidad de filtrar y eliminar correctamente los desechos. Esta puede principalmente producirse por enfermedades crónicas como es la diabetes mellitus tipo II, en la cual el diagnóstico temprano es ideal para un control adecuado de la enfermedad. El presente trabajo de titulación tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica mediante la búsqueda en diferentes bases digitales sobre el uso de la cistatina C como biomarcador de diagnóstico de insuficiencia renal en pacientes diabéticos de los últimos 12 años. Donde se realizaron la medición de biomarcadores habituales como creatinina, urea y albúmina para compararlo con valores de cistatina C, de igual manera usaron la tasa de filtrado glomerular para identificar el estadio de IR. Los resultados evidenciaron que en pacientes con diabetes mellitus tipo II cuyo filtrado glomerular es menor presentan una concentración de cistatina C más alta. Se evaluó la sensibilidad y especificidad de la cistatina C en comparación con otros biomarcadores como creatina y proteínas de investigación, resultando ser cistatina favorable, lo que la convierte en una herramienta útil para el diagnóstico temprano de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos. Las principales conclusiones señalan que la cistatina C es un biomarcador útil y preciso para el diagnóstico temprano de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos. Su utilización permite un tratamiento oportuno, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

*Palabras clave:* cistatina C, insuficiencia renal, diagnóstico, diabetes, nefropatía diabética



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

**Repositorio Institucional:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

### Abstract

Chronic kidney disease is a condition caused by kidney damage, leading to a loss of the ability to properly filter and eliminate elements of waste. This can mainly occur due to chronic diseases such as type II diabetes mellitus in which early diagnosis is crucial for proper management of the disease. The purpose of this thesis is to do a literature review by searching various digital databases regarding the use of cystatin C as a diagnostic biomarker for renal insufficiency in diabetic patients over the last 12 years. The selected studies consist of using populations with type II diabetes and stages of acute or chronic kidney insufficiency. Common markers like creatinine, urea, and albumin were measured and compared with cystatin C values. Glomerular filtration rate was also used to identify the stage of kidney disease. The results showed that patients with type II diabetes and lower glomerular filtration rate have higher concentrations of cystatin C. Sensitivity and specificity of cystatin C were evaluated in comparison with other biomarkers such as creatinine and investigational proteins, and cystatin C demonstrated favorable results, making it a useful tool for early diagnosis of renal insufficiency in diabetic patients. The main conclusions indicate that cystatin C is a valuable and accurate biomarker for early diagnosis of renal insufficiency in diabetic patients, enabling timely treatment and improving patients' quality of life.

*Keywords:* cystatin C, renal insufficiency, diagnosis, diabetes, diabetic nephropathy



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

**Institutional Repository:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

## Índice de contenido

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>Objetivos</b> .....   | <b>13</b> |
| Objetivo General.....  | 13        |
| Objetivos Específicos.....   | 14        |
| <b>1. Marco teórico</b> .....  | <b>14</b> |
| 1.1. Insuficiencia renal.....  | 14        |
| 1.1.1. Tipos de insuficiencia renal.....                                 | 15        |
| 1.1.2. Fisiopatología de Insuficiencia Renal.....                        | 16        |
| 1.1.3. Prevalencia.....  | 18        |
| 1.2. Diabetes.....   | 19        |
| 1.2.1. Clasificación de la diabetes mellitus.....                        | 19        |
| 1.2.2 Fisiopatología de la diabetes mellitus.....                        | 20        |
| 1.2.3 Prevalencia.....   | 22        |
| 1.3 Fisiopatología de Nefropatía Diabética.....                          | 22        |
| 1.4 Epidemiología de la nefropatía diabética.....                        | 25        |
| 1.5 Diagnóstico de la insuficiencia renal en diabéticos.....             | 26        |
| 1.6 Tratamiento de insuficiencia renal en pacientes diabéticos.....      | 26        |
| <b>1.7 Cistatina C</b> .....   | <b>27</b> |
| 1.8 Biomarcadores biológicos de diagnóstico de Insuficiencia Renal.....  | 28        |
| 1.8.1 Creatinina.....  | 28        |
| 1.8.2 Filtrado Glomerular.....   | 29        |
| 1.8.3 Proteinuria.....   | 31        |
| 1.8.4 Albuminuria.....   | 31        |
| 1.9 Desventajas de la especificidad de los biomarcadores habituales..... | 34        |
| <b>2. Materiales y métodos</b> .....                                     | <b>36</b> |
| 2.1. Criterios de inclusion y exclusion.....                             | 36        |
| 2.1.1. Criterios de inclusión.....                                       | 36        |
| 2.1.2. Criterios de exclusión.....                                       | 36        |
| 2.2. Recolección de datos.....   | 36        |
| 3.4. Relación de cistatina C con otros biomarcadores habituales.....     | 41        |
| 3.3. Grupos poblacionales.....   | 42        |
| 3.5. Beneficios de cistatina C.....                                      | 44        |
| 3.6. Limitaciones de cistatina C.....                                    | 44        |
| <b>Conclusiones</b> .....  | <b>46</b> |
| <b>Recomendaciones</b> .....   | <b>47</b> |
| <b>Referencias</b> .....   | <b>48</b> |



## Índice de figuras

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1</b> .....  | <b>25</b> |
| Factores presentes en el desarrollo de nefropatía.....                                   | 25        |
| <b>Figura 2</b> .....  | <b>28</b> |
| Molécula de cistatina C.....   | 28        |
| <b>Figura 3</b> .....  | <b>29</b> |
| Molécula de creatinina.....  | 29        |
| <b>Figura 4</b> .....  | <b>33</b> |
| Categoría de riesgo de IR en base a la estimación de filtrado glomerular y albuminuria   | 33        |
| <b>Figura 5</b> .....  | <b>37</b> |
| Diagrama de selección de artículos.....  | 37        |
| <b>Figura 6</b> .....  | <b>43</b> |
| Relación de las poblaciones con el valor de cistatina C de los artículos estudiados..... | 43        |

## Índice de tablas

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabla 1</b> .....  | <b>19</b> |
| Clasificación de la diabetes mellitus (OPS).....                              | 19        |
| <b>Tabla 2</b> .....  | <b>42</b> |
| Relación del valor de cistatina C con otros biomarcadores de diagnóstico..... | 42        |

## Abreviaturas

Cys: cistatina C

C&G: fórmula de Cockcroft-Gault

DM:diabetes mellitus

ESRD: alto riesgo de enfermedad renal terminal

FGe: estimación de filtrado glomerular

HA: Hipertensión Arterial

MA: microalbuminuria

MDRD:fórmula de modificación abreviada de la dieta en la enfermedad renal

Fórmula CKD-EPI: Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica

ND: Nefropatía Diabética

UACR:relación albúmina/creatinina urinaria

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses



## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo de titulación primeramente a Dios por permitir elegir este camino para ser una futura Bioquímica Farmacéutica. Por darme a mi pequeño Isaac que es lo que siempre me motivó a seguir adelante y nunca rendirme a pesar de las adversidades.

A mis padres Diane y Esteban que desde siempre estuvieron conmigo dándome un apoyo paso a paso confiando en mí.

A mi familia y amigos que fueron parte del camino para llegar a culminar esta nueva etapa de mi vida.

Especialmente a mi mejor amiga Zully Ramon, que mientras estuvo conmigo fue la persona que siempre estuvo para mí y me alentó a siempre ser mejor y tener fe en mí misma. Este trabajo no podría ser posible sin ella y ahora es un angelito que me cuida desde el cielo.

**Emilia Barros**

### **Dedicatoria**

Dedico con todo mi corazón este trabajo de Titulación primeramente a mi Dios, por su presencia en mi camino y guiarme y bendecirme con grandes Maestros y amigos que tuve a lo largo de mi carrera y sobre todo por no dejarme sola en los momentos más difíciles e indicarme que el camino por más difícil que fuese él me acompañaba y me daba la fortaleza para seguir adelante.

A mi querida Abuelita Zoila que ha estado conmigo en cada etapa de mi vida y a pesar de mis errores jamás me ha dejado sola y me ha ayudado a crecer como ser humano por su gran sacrificio, paciencia y apoyo incondicional para cumplir mis sueños.

A mis tíos Edgar, Carlos por su gran apoyo, sacrificio y por poner su confianza en mí y ser mi gran pilar

A mi amada mamá Ana que sé que me acompaña y me bendice desde el Cielo, todos mis logros son para ella.

A las personas que ocupan un lugar especial en mi vida, mis amigos que me han enseñado que la familia va más allá que un lazo de sangre. Por haber compartido alegrías, tristezas y experiencias. Gracias por fomentar mi deseo de superación.

***Zully Ramón***

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi agradecimiento a Dios por permitirme culminar mi carrera y ser mi guía y fortaleza en cada día de mi camino. En especial a mi familia, les agradezco por su constante apoyo y confianza en mí, animándome a ser una mujer de bien y profesional, y por nunca permitirme rendirme en el camino. A mis docentes, les estoy agradecida por formar parte de mi educación y brindarme los conocimientos necesarios, así como por sus palabras de aliento a lo largo de mi vida universitaria.

Quiero expresar mi agradecimiento especial a mi tutora Viviana Mora y mi asesora Andrea Cabrera, por confiar en mí y brindarme una guía para llevar a cabo este trabajo.

Por último, quiero agradecer a Zully Ramón, una gran amiga y compañera, por ser mi fortaleza en los momentos más difíciles de este camino. Su apoyo ha sido invaluable y siempre la llevaré en mi corazón

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una disminución gradual de la capacidad de los riñones para filtrar productos de desecho como la urea y la creatinina de la sangre. Esta etapa, a veces llamada insuficiencia renal crónica (IRC), causa daño renal permanente (Malkina, 2021). Según la OMS, el 10% de la población mundial padece ERC, lo que la convierte en un problema de salud pública a escala mundial.

El Ministerio de Salud Pública de Ecuador reporta que la población alcanzó los 7.989.912 habitantes en el año 2022. Dentro de esta población, se estimó una incidencia de 206 casos nuevos de insuficiencia renal crónica en tratamiento por cada millón de habitantes. En Ecuador, ERC se ubica como la cuarta causa de muerte en general y la quinta causa de muerte prematura (Malkina, 2021; Ministerio de Salud Pública, 2018; Ministerio de Salud Pública, 2022). Las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión aumentan significativamente el riesgo de desarrollar insuficiencia renal al dañar directamente los vasos sanguíneos de los riñones. En cuanto a las causas de la enfermedad renal crónica (ERC), aproximadamente el 30% de los casos se debe a diabetes, mientras que alrededor del 25% se genera por hipertensión arterial. Asimismo, se estima que alrededor del 20% de los casos de ERC están relacionados con las glomerulopatías. La diabetes mellitus, junto con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se considera una de las principales causas de insuficiencia renal en todo el mundo (Malkina, 2021; Meza et al, 2017; Ministerio de Salud Pública, 2018).

La diabetes mellitus (DM) es una afección a largo plazo caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre (hiperglucemia) y otros problemas de salud. La nefropatía diabética o insuficiencia renal, es una complicación muy frecuente. Se estima que entre 30% y 50% de los pacientes diabéticos pueden desarrollar nefropatía diabética. En Ecuador, la diabetes mellitus ocupa el segundo lugar como causa de muerte, afectando alrededor del 5,5% de la población de 20 a 79 años en 2019 (Villacres y Durán, 2022; Bernal y Cordero, 2021).

La creatinina, microalbuminuria y tasa de filtración glomerular son las pruebas principales utilizadas para diagnosticar o determinar el daño renal en suero y orina (TFG). A pesar de su facilidad para cuantificar, su valor real varía debido a factores biológicos como edad, nutrición, sexo y masa muscular especialmente la creatinina (Arroyo,2021) .

La cistatina C (CysC) ha emergido como un biomarcador prometedor y altamente sensible para evaluar la función renal en años recientes. La CysC se filtra de manera libre a través del glomérulo y es reabsorbida en el túbulo proximal, donde las células tubulares la metabolizan completamente sin regresar al torrente sanguíneo. La concentración de cistatina C en orina o suero cambia al inicio del daño tubular, mostrando mayor sensibilidad en el diagnóstico de insuficiencia renal comparada con la creatinina, por lo que se considera un biomarcador útil tanto para el diagnóstico de IR como para el seguimiento de la enfermedad renal (Arroyo,2021).

Esta revisión de literatura tiene como objetivo evaluar la utilidad de la cistatina C como biomarcador de diagnóstico de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos. Se espera que los resultados de esta revisión proporcionen información valiosa para los profesionales de la salud que se dedican al cuidado de pacientes diabéticos y contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## Objetivos

### Objetivo General

Identificar beneficios, limitaciones y concentraciones séricas de la cistatina C en el diagnóstico de insuficiencia renal en pacientes diabéticos durante el periodo 2010 al 2022.

### Objetivos Específicos

- Identificar los grupos poblacionales con mayor concentración de cistatina C.
- Identificar la relación existente entre la cistatina C y otros biomarcadores habituales.
- Establecer los beneficios y limitaciones de la cistatina C en la práctica diaria.

## 1. Marco teórico

### 1.1. Insuficiencia renal

La insuficiencia renal (IR) es un trastorno en el cual se observa una disminución progresiva de la función renal, resultante de cambios estructurales y una reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG)(Carracedo,2020). De acuerdo con las pautas de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012, se considera enfermedad renal crónica cuando la TFG es inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante al menos tres meses, sin otros signos de enfermedad renal.

La insuficiencia renal es un problema de salud en el que los riñones pierden su capacidad de filtrar adecuadamente los desechos y el exceso de líquidos en el cuerpo. Esta afección puede manifestarse de forma aguda o crónica, y puede deberse a varias causas, afectando significativamente la salud del individuo (Carracedo,2020) .

El diagnóstico de la insuficiencia renal se fundamenta en diversos indicadores, como la microalbuminuria, anomalías en el tracto urinario, niveles anormales de electrolitos e identificación de irregularidades mediante técnicas de imagen. La IR puede ser consecuencia de múltiples factores, entre ellos, infecciones bacterianas y virales, exposición a fármacos nefrotóxicos, enfermedades autoinmunitarias como el lupus, metales pesados como el plomo y trastornos genéticos poco comunes (Carracedo,2020).

#### 1.1.1. Tipos de insuficiencia renal

La insuficiencia renal puede ser aguda o crónica. Tanto las formas agudas como las crónicas de insuficiencia renal tienen sus propias causas, síntomas, tratamientos y resultados. La insuficiencia renal aguda se caracteriza por un inicio rápido (en cuestión de horas o días), sin embargo, es tratable. Las infecciones (que pueden obstruir las estructuras renales y los vasos sanguíneos), las obstrucciones del tracto urinario, la disminución del flujo sanguíneo a los riñones, los medicamentos tóxicos y la glomerulonefritis son causas potenciales de insuficiencia renal (Carracedo,2020).

La insuficiencia renal crónica, por otro lado, se desarrolla en el transcurso de tres meses o más y puede empeorar con el tiempo. Algunas de las causas más comunes de esta condición son la

diabetes mellitus y la presión arterial alta (Macisaac RJ, et al. 2017) . Otras posibles causas pueden ser la obstrucción a largo plazo del tracto urinario, el síndrome de Alport, el síndrome nefrótico, la poliomielitis y la cistinosis (Stanford Medicine, 2023).

Los síntomas de la IRC pueden ser inespecíficos y avanzar lentamente. Entre ellos se encuentran cansancio, hinchazón, náuseas, anemia, debilidad ósea, hipertensión y disminución en la producción de orina. El tratamiento de la IRC tiene como objetivo controlar los síntomas y prevenir el avance de la enfermedad, lo que puede incluir cambios en la alimentación, medicación y, en casos avanzados, diálisis o trasplante renal (Macisaac RJ, et al. 2017).

### **1.1.2. Fisiopatología de Insuficiencia Renal**

#### **Insuficiencia renal aguda**

Cuando se interrumpe el equilibrio del cuerpo, se manifiesta como insuficiencia renal aguda (IRA), lo que hace que los riñones sean menos efectivos para filtrar los productos de desecho, como los compuestos nitrogenados y el exceso de agua. Los niveles de creatinina y urea demasiado elevados suelen utilizarse como criterios diagnósticos (Gáinza de los Ríos, 2023). Debido a las múltiples causas de insuficiencia renal aguda, la afección se clasifica como insuficiencia prerrenal o insuficiencia renal intrínseca (IRA) (Carracedo y Ramírez, 2020).

#### **Pre renal**

La enfermedad se basa en una reducción de la masa nefrótica o de la superficie de filtración glomerular. Cada riñón contiene aproximadamente 800,000 a 1,000,000 de nefronas, que son unidades funcionales capaces de formar orina. Estas nefronas en conjunto constituyen el filtrado glomerular total (TFG). Cada nefrona alberga un conjunto de vasos sanguíneos llamados glomérulo y túbulo. La sangre es filtrada en el glomérulo y luego el túbulo reabsorbe las sustancias necesarias para la sangre y elimina los desechos. El glomérulo está protegido por la cápsula de Bowman, que contiene una capa de células conocidas como podocitos. (NIDDK, 2018) (Carracedo y Ramírez, 2020).

Debido a que la filtración glomerular es un proceso pasivo, el cuerpo gasta muy poca energía haciéndolo. El mejor de los casos (TFG) es cuando una sustancia pasa a través de los riñones sin obstáculos por absorción o secreción a nivel glomerular o eliminación extrarrenal. Como



mecanismo compensatorio para mantener la tasa de filtración glomerular, el síndrome nefrótico provoca un aumento del tamaño glomerular a través de la activación del sistema renina-angiotensina (RAS), factor de crecimiento transformado (TGF) y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En este proceso los podocitos juegan un papel importante, estos experimentan hipertrofia para intentar mantener la barrera de filtración, pero como este proceso es limitado en algún momento sobrepasa el umbral y va a existir una disfunción de la barrera. Todo esto va a causar una proteinuria al perder la capacidad de filtrar correctamente. En consecuencia, se tiene la oliguria y retención de productos nitrogenados (Carracedo y Ramírez, 2020).

Además, habrá una respuesta fisiológica mediada por estimulación hormonal y del sistema nervioso simpático, que conducirá a una disminución del peristaltismo intestinal y la excreción de cloruro y sodio a través de los riñones. Hay una alta concentración de soluciones relacionadas con los desechos, lo que lleva a una osmolaridad elevada en comparación con el plasma. Orina concentrada a 1.200 mOsm/kg o diluida a 100 mOsm/kg es suficiente para cubrir la necesidad diaria de evacuar soluciones, que es alrededor de los 800 mOsm. El proceso implica la vasopresina, que desencadena la activación de los canales acuaporina-2 de agua en el canal apical de las membranas celulares del conducto colector. En esta etapa, la respuesta compensadora del riñón provocará oliguria debido a la eliminación inadecuada de la orina (Gaínza de los Ríos, 2023; Govantes, 2006).

### **IRA Parenquimatosa o intrínseca**

La insuficiencia renal, también conocida como hiponatremia, provoca una disminución de la producción de orina (definida como menos de 100 mililitros por día) y diuresis conservada. Este puede originarse a partir de la hipoperfusión, la cual puede provocar daños hipóxicos y oxidativos en las células tubulares del riñón. Esto conduce a la pérdida de polaridad celular, la muerte celular y la apoptosis (Gaínza de los Ríos, 2023).

### **Insuficiencia renal crónica**

El estrés provocado por los daños en los podocitos en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica (ERC), acelera la progresión de la enfermedad. Las células epiteliales parietales (PEC) del cuerpo producen fosfato, pero debido a la proteinuria y otras causas, no pueden reponer la

cantidad perdida. Con el daño existente, aparecen cicatrices en forma de glomeruloesclerosis localizada y segmentaria, así como glomeruloesclerosis global, lo que resulta en atrofia de las nefronas. La proteinuria y la hiperfiltración glomerular suponen una carga adicional para los túbulos cercanos a los riñones, que deben procesar la orina y devolver nutrientes al torrente sanguíneo. La albuminuria y las células inmunitarias infiltrantes precipitan la atrofia tubular y la fibrosis intersticial a medida que la glomeruloesclerosis segmentaria progresa a glomeruloesclerosis global, y las citocinas tubulares amplifican la inflamación. La formación de cicatrices se correlaciona con la disminución del flujo sanguíneo y la isquemia. Para cumplir con las crecientes demandas de filtración, las nefronas restantes deben aumentar de tamaño, lo que a su vez acelera el ciclo de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)(Álvarez,2020)

Complicaciones sistémicas de ERC Las principales complicaciones se dan por tres mecanismos:

1. Acumulación de sustancias depuradas por el riñón.
2. Pérdida de homeostasis de líquidos, electrolitos y regulación hormonal.
3. Inflamación sistémica progresiva y consecuencias vasculares renales

(Sheng et al., 2020).

### **1.1.3. Prevalencia**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública en todo el mundo debido a su alta tasa de mortalidad y complicaciones médicas asociadas (Álvarez,2020) Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la prevalencia de la enfermedad renal terminal (ESRD) es cercana al 10% a nivel mundial, y su tasa de mortalidad aumenta anualmente debido a factores de riesgo como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes, siendo esta última siendo la principal causa de muerte relacionada con ESRD en etapa avanzada tanto en países desarrollados como en desarrollo (OPS, 2022).

En Ecuador, se calcula que aproximadamente el 11% de la población adulta se ve afectada por esta, y el diagnóstico precoz podría disminuir notoriamente la tasa de mortalidad y también el gasto sanitario que produce (Santana, 2022,).

En Ecuador, las principales causas de enfermedad renal crónica son la diabetes y la hipertensión arterial. La presencia de enfermedad renal diabética es preocupante; se estima que entre el 25%

y el 40% de los pacientes diabéticos pueden llegar a desarrollar nefropatía diabética (Robalino et al., 2022).

## 1.2. Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es definida por la Organización Panamericana de la Salud como un trastorno metabólico crónico caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia crónica) y cambios en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas debido a defectos en la secreción o acción de la insulina. La nefropatía diabética, por su parte, se distingue por una tasa de filtración glomerular elevada (conocida como hiperfiltración) en individuos con diabetes, resultado de la hiperglucemia crónica que es típica de esta patología. Los riñones son especialmente propensos a padecer esta afección. Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre debido a defectos en la secreción o acción de la insulina (Muñoz et al., 2019). La DM afecta a millones de personas en todo el mundo, y se estima que 463 millones de personas actualmente viven con diabetes desde 2019. Esta afección es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales, como la obesidad, la falta de actividad física y la mala salud (OPS, 2016).

### 1.2.1. Clasificación de la diabetes mellitus

**Tabla 1.**

*Clasificación de la diabetes mellitus (OPS)*

|  |  |                             |
|--|--|-----------------------------|
| <u>Diabetes mellitus tipo 1</u><br>(DM1) | <u>Diabetes mellitus tipo 2</u><br>(DM2) | <u>Diabetes gestacional</u> |
|--|--|-----------------------------|

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>Insulinodependiente o de comienzo juvenil.<br/>Son los casos menos frecuentes con un 5 al 10% de todos los casos, con destrucción de las células <math>\beta</math> de los islotes pancreáticos lo que lleva a deficiencia absoluta de insulina.</p> | <p>No insulinodependiente o de inicio en la edad adulta.<br/>Son los casos más comunes con un 90 a 95% de todos los casos, resulta de la asociación de insulinoresistencia y secreción deficiente de insulina, en su mayoría de casos su inicio es de forma progresiva después de la cuarta década de la vida y suele cursar con obesidad.</p> | <p>Complica aproximadamente el 7% de todos los embarazos. Se da por primera vez durante la gestación, su diagnóstico se da en el segundo o tercer trimestre de embarazo mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), por lo general vuelve a la normalidad después del parto.</p> |
|---|--|---|

*Nota:* Por Fernandez,2022.

## 1.2.2 Fisiopatología de la diabetes mellitus

### Diabetes tipo 1

Se considera una enfermedad crónica debido a la destrucción de las células  $\beta$  en los islotes de Langerhans del páncreas mediada por linfocitos T activados. Estas células se encargan de la secreción de insulina cuando la glucemia se empieza a elevar. Actúa como una transportadora de glucosa hacia el interior de las células que lo necesitan. Pero al no existir suficiente insulina la glucosa se empieza a acumular provocando una hiperglucemia. Debido a que esta enfermedad es autoinmune solamente se le conocen factores genéticos como el antígeno leucocitario humano (HLA clase II) del cromosoma 6. Además, suelen encontrarse anticuerpos contra el islote pancreático (ICA) y contra la insulina (anticuerpos antiinsulinas) (Cervantes y Presno, 2013; Conget, 2002).

## **Diabetes tipo 2**

Se considera una enfermedad crónica a consecuencia del estado de salud del paciente. La principal es la obesidad por la ingesta inadecuada y continua de ciertos alimentos altos en azúcares y carbohidratos. Estos no son aprovechados por el organismo y causan el aumento de la glucosa, la insulina es insuficiente para controlar los niveles de la misma provocando la hiperactividad del páncreas para intentar compensar, que en un principio se genera la resistencia a la insulina. Además, si se le suma el sedentarismo y baja actividad metabólica esto se almacena en el tejido adiposo (Cervantes y Presno, 2013).

Sin un tratamiento adecuado la hiperactividad del páncreas provoca el agotamiento celular de esta glándula como consecuencia una reducción en liberación y almacenamiento de insulina. La insulina excretada presenta alteración en su función, cuando la insulina se une al receptor de las células, las vías de señalización que permiten la translocación del GLUT4 van a permitir el transporte de la glucosa de la sangre hacia el interior, pero la insulina alterada no es reconocida correctamente por el receptor imposibilitando este proceso. Además, existe una pérdida de la masa celular por la falta de adaptación al incremento de la insulina y la glucotoxicidad (Cervantes y Presno, 2013).

Luego se produce una disfunción de las células beta, este daño es causado por leptina y resistina. El incremento de leptina induce apoptosis en las células  $\beta$  como resultado se inhibe la síntesis de insulina, esto provoca reacciones de tipo inflamatorias y genera estrés oxidativo. La resistina es liberada del tejido adiposo y genera un aumento de citocinas como la IL-6 y TNF. Lo que genera la muerte de las células  $\beta$  por la pérdida en el equilibrio, concentración local y sistémica de citocinas (Jerez et al., 2022).

## **Diabetes gestacional**

Existen cambios dentro del cuerpo de la mujer para permitir la embriogénesis, crecimiento del feto y su supervivencia. Generalmente se activa una reserva nutricional, existiendo un estado diabetogénico normalmente por aumento en la glucosa postprandial y una disminución de sensibilidad de las células de insulina en etapas más avanzadas del embarazo. En ciertos pacientes se genera una resistencia a la insulina debido a un daño en la función de las células beta, lo que causa una diabetes mellitus gestacional. Esto se da por distintos factores como alto índice de masa corporal, obesidad e hiperlipidemia sin diagnóstico previo de diabetes mellitus.

La enfermedad suele ser transitoria, pero con algunas alteraciones metabólicas permanentes (Medina et al., 2017).

En este tipo de diabetes se le implica a la placenta debido a las hormonas como son el lactógeno humano placentario, progesterona, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina. La función normal de estas hormonas es ayudar al crecimiento, pero se las relaciona con el empeoramiento del estado metabólico en el embarazo y una vez que se da el alumbramiento hay remisión rápida de la diabetes mellitus (Medina et al., 2017).

### **1.2.3 Prevalencia**

La prevalencia de DM según la OPS fue el 8.3% en el año 2016 y está posicionada como la segunda enfermedad mortal en Ecuador, así mismo considera que las tasas de afectación son cada vez más elevadas que puede empezar desde los 30 años y a partir de los cincuenta años uno de cada diez ecuatoriano ya es un paciente diabético y ser propenso a una enfermedad renal (OPS, 2016).

## **1.3 Fisiopatología de Nefropatía Diabética**

La nefropatía diabética (ND) representa una complicación severa que afecta la microvasculatura del riñón. El deterioro renal se origina debido a una intrincada red de elementos que interactúan, provocando el fallo de tejidos y órganos. Los factores que contribuyen a su progresión incluyen hipertensión, obesidad, dieta e hiperglucemia (Navarro et al., 2022).

### **Hiperglucemia**

Desempeña un papel crucial en una serie de procesos que ponen en marcha cambios funcionales y estructurales en el riñón, incluida la filtración, la hipertrofia glomerular, la proliferación mesangial, los cambios en el flujo sanguíneo circulante y proliferación celular. El entorno hiperglucémico también contribuye a la modificación de muchas moléculas, lo que conduce a la formación de productos de glicosilación avanzados (AGE). A través de los transportadores de glucosa, los niveles muy altos de glucosa tienen efectos tóxicos sobre las células. Estos efectos abarcan la producción de sorbitol, un aumento del estrés oxidativo, la activación de la proteína quinasa C (PKC) y el inicio de la vía de la hexosaminidasa. Todas estas vías metabólicas y enzimáticas desempeñan un papel en la activación de procesos inflamatorios que, finalmente,

conducen a las alteraciones renales típicas de las fases avanzadas de la enfermedad (Navarro et al., 2022).

### **La vía de los polioles y actividad de la aldosa-reductasa**

La primera enzima en la ruta de los polioles, la aldosa-reductasa (AR), cataliza la reducción de varios compuestos que contienen carbono. Varios tejidos y órganos contienen esta enzima, incluido el epitelio corneal, la cristalina, las células ganglionares de la retina, el riñón con sus podocitos, células mesangiales y epitelio tubular, y los nervios periféricos con sus células de Schwann y axones. La baja afinidad del AR por la glucosa lo vuelve inactivo y reduce la producción de sorbitol en condiciones normales. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia y un aumento de la glucosa intracelular, la activación de AR aumenta la producción de sorbitol y disminuye los niveles de NADPH, lo que desencadena un proceso metabólico que interrumpe la vía glucolítica normal. (Navarro et al., 2022).

La incapacidad del sorbitol para difundirse a través de las membranas celulares eleva la presión osmótica intracelular, lo que a su vez puede causar inflamación y daño celular. El aumento de la relación NADH: NAD<sup>+</sup>, la disminución de la actividad de GADPH y la concentración elevada de triosafosfato son todos resultados de la oxidación del sorbitol. Cuando se elevan los niveles de este compuesto, se activa PKC4 y se produce metilglioxal en mayor cantidad. El consumo de NADPH reduce la capacidad de las células para recuperarse del estrés oxidativo al disminuir los niveles de glutatión reducido/oxidado (Navarro et al., 2022; Serna et al., 2009).

### **Proteína kinasa C**

Esta enzima tiene un papel en la transducción de señales celulares y contribuye a la regulación de muchas funciones vasculares como la contractilidad, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. Cuando se activa, la proteína quinasa C provoca una amplia gama de cambios que se ramifican en diferentes direcciones dependiendo de las características específicas de la vía de transducción de señales.

Particularmente relevante para comprender la enfermedad renal crónica es la isoforma PKC-b2, que tiene una actividad elevada en las células endoteliales cuando se exponen a la hipoglucemia. Además, PKC-b2 activa la fosfolipasa A2 y aumenta la producción de prostaglandina E2 y

tromboxano-A<sub>2</sub>, que modifican la permeabilidad endotelial y la respuesta del músculo liso a la angiotensina II (AII), todo lo cual contribuye a la aparición del daño renal en el tipo 2 diabetes (Navarro et al., 2022).

### **Productos avanzados de la glicosilación**

Además de participar en el cambio estructural y funcional de las proteínas a las que se adhieren los azúcares, la formación de productos de glicosilación también promueve la conexión con receptores específicos de tejidos y células, incluidos los que se encuentran en podocitos, células endoteliales, células de músculo liso, células mesangiales y células de músculo liso vascular (Navarro et al., 2022).

La clasificación se basa en la extensión del daño intersticial y vascular:

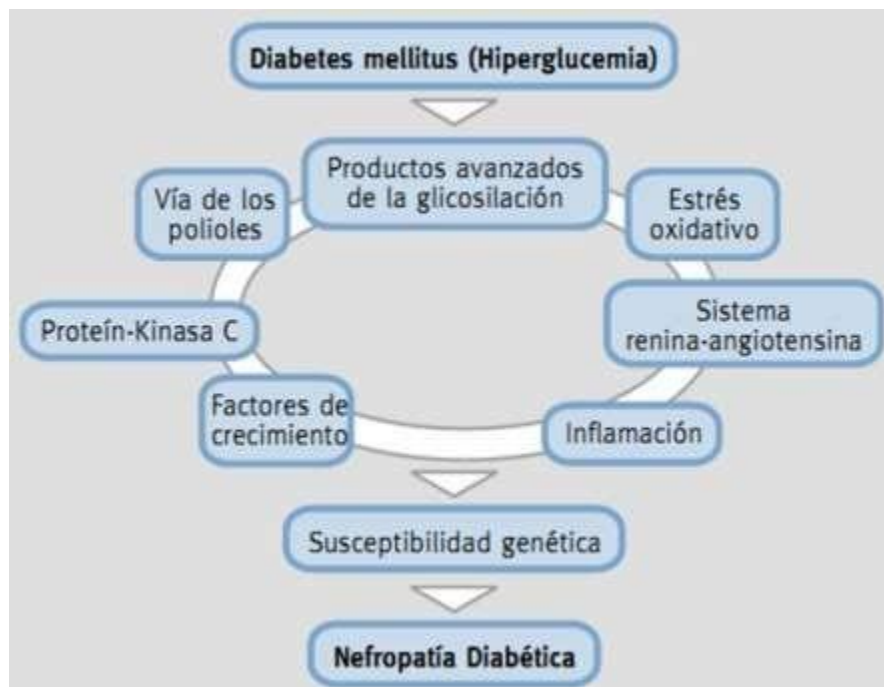
| <b>Clase</b> | <b>Descripción</b>   |
|--------------|--|
| I            | Engrosamiento aislado de la membrana basal glomerular.   |
| II           | Expansión mesangial sin esclerosis nodular o glomeruloesclerosis global en menos del 50% de los glomérulos.  |
| III          | Presencia de esclerosis nodular, un tipo de lesión exclusiva de la enfermedad de Kimmelstiel-Wilson.   |
| IV           | Glomeruloesclerosis avanzada en la que más de la mitad de los glomérulos están dañados y las pruebas clínicas relacionadas con la diabetes han sido positivas. |

(Meza et al., 2017).



**Figura 1.**

*Factores presentes en el desarrollo de nefropatía diabética.*



*Notas: Navarro et al. (2008).*

#### 1.4 Epidemiología de la nefropatía diabética

La nefropatía diabética es una de las complicaciones más comunes de la diabetes y es la principal causa de enfermedad renal crónica y terminal en todo el mundo. En particular, la diabetes tipo 2 es responsable de más del 90% de todos los casos de nefropatía diabética. Según estudios realizados, la nefropatía diabética afecta a más del 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 y a más del 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 (López et al., 2018).

Es importante destacar que la nefropatía diabética no solo es común, sino que también puede ser muy grave. Los pacientes con nefropatía diabética tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Además, la nefropatía diabética también es una de las principales causas de discapacidad y disminución de la calidad de vida en los pacientes con diabetes.

En cuanto a la epidemiología de la nefropatía diabética, se puede observar una mayor prevalencia en personas mayores de 65 años, en pacientes con diabetes tipo 2, en personas con hipertensión arterial y en aquellos con antecedentes familiares de nefropatía diabética. Además, se ha encontrado que la nefropatía diabética es más común en ciertas poblaciones étnicas, como los hispanos, los afroamericanos y los indígenas americanos (Gorriz y Terradez, 2021).

### **1.5 Diagnóstico de la insuficiencia renal en diabéticos**

Cuando la tasa de filtración glomerular aumenta, se produce un incremento en los niveles de creatinina y urea. Este parámetro es crucial para evaluar la función renal y, por lo general, disminuye en un rango del 25% al 35%. Los pacientes que ya presentan enfermedad renal pueden manifestar síntomas como anemia, hipertensión, poliuria y nicturia, o pueden ser asintomáticos. Si la tasa de filtración glomerular se reduce por debajo del 15%, el paciente puede estar experimentando los primeros signos de síndrome urémico. El diagnóstico a menudo se determina mediante una combinación de análisis de orina, biopsias renales y tasa de filtración glomerular (López, 2018).

### **1.6 Tratamiento de insuficiencia renal en pacientes diabéticos**

El tratamiento de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos se enfoca en tres aspectos fundamentales: el control de la glucemia, el manejo de la hipertensión arterial y la modificación del estilo de vida (Naranjo y Chavarría, 2021). El objetivo principal es prevenir la progresión de la enfermedad renal y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El control de la glucemia es esencial para prevenir la insuficiencia renal en pacientes diabéticos en conjunto con tratamiento farmacológico. Se ha demostrado que el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) puede reducir el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 2 (Gómez et al., 2018). Además, el uso de insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes también puede ser beneficioso en el manejo de la glucemia (Tuttle et al., 2021).

La modificación del estilo de vida es un componente esencial en el manejo de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos. La adopción de una dieta saludable, la práctica regular de ejercicio

físico y el abandono del tabaquismo pueden contribuir a un mejor control de la diabetes y la enfermedad renal (Osorio y Amariles, 2018).

En conclusión, el tratamiento de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos requiere un enfoque multimodal que incluye el control de la glucemia, el manejo de la hipertensión arterial y la modificación del estilo de vida.

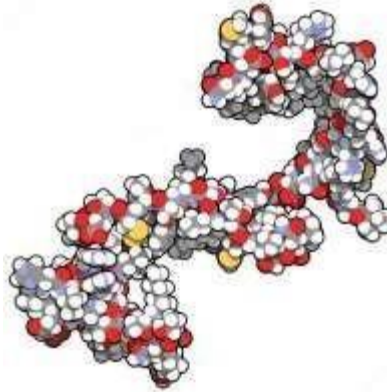
### **1.7 Cistatina C**

Es una proteína en concentraciones plasmáticas constantes y se elimina exclusivamente por vía renal, no se ve afectada por la edad, raza y más factores, sus valores referenciales en una persona sin daño renal es de 0,59 - 1.03 mg/l . Se identificó por primera vez en 1961 en lisado de cefalorhizobium y se le dio el nombre de proteína traza; La cistatina C es una proteína que contiene azúcares y tiene un peso molecular de 13,3 kDa. Está compuesta por una única cadena de 120 aminoácidos, los cuales están conectados por dos puentes disulfuro. Todas las células producen y distribuyen esta proteína a una tasa constante debido a su síntesis y distribución uniforme en varios tejidos (Solís, 2018). Además, se sabe que la cistatina C es el producto de un gen que se encuentra en el cromosoma 20 y que tiene una función de mantenimiento en el organismo (Ramirez et al., 2019).

Las catepsinas (B, H, L y S) desempeñan un papel en el metabolismo de las proteínas intracelulares, el catabolismo del colágeno y la degradación de la matriz celular durante la infección; al inhibir estos procesos, el cisplatino puede ejercer un efecto protector. La cistatina C tiene una vida media más corta y una distribución menos generalizada en el cuerpo en comparación con la creatinina. Además, otorga una carga positiva al pH corporal y es re absorbida fácilmente por los riñones tras ser filtrada por el glomérulo y metabolizada íntegramente por las células tubulares en el túbulo proximal, lo que permite realizar una cuantificación tanto en sangre como orina ya que se encuentran prácticamente en las mismas proporciones.

**Figura 2.**

*Molécula de cistatina C*



*Nota:* Por Guerrero (2014).

Todas las características ya mencionadas sobre este biomarcador permiten determinar su utilidad en la determinación de lesión renal sobre todo en los estadios tempranos de la enfermedad. Algunos autores como Monteverde (2019) han encontrado que un aumento del 50% o más en la cistatina C sérica predice el inicio de la insuficiencia renal aguda 1 o 2 días antes que un aumento similar en la creatinina sérica (Clímaco y Grande, 2018).

## **1.8 Biomarcadores biológicos de diagnóstico de Insuficiencia Renal**

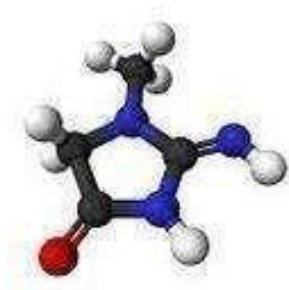
### **1.8.1 Creatinina**

El tejido del músculo esquelético produce continuamente el metabolito no enzimático creatinina a partir de creatina y fosfocreatina. (aproximadamente el 2 % de las reservas diarias totales de creatina) en condiciones normales. La creatina es un nitrito orgánico que se encuentra principalmente en los músculos y tiene un papel en el metabolismo energético celular. La creatina se origina a partir de dos reacciones biosintéticas que involucran tres aminoácidos diferentes: glicina, arginina y metionina. La primera reacción implica la síntesis de guanidinoacetato a partir de glicina y arginina, mientras que la segunda implica la transferencia de un grupo metilo de S-adenosilmetionina a guanidinoacetato, lo que lleva a la formación de una molécula de creatina (Huidobro et al., 2018).

La creatinina, una molécula de pequeño tamaño (113 daltons), no se asocia con las proteínas plasmáticas, lo que facilita su filtración sin obstáculos a través de los glomérulos en los riñones. Este proceso es esencial para mantener un equilibrio adecuado en el cuerpo y garantizar el correcto funcionamiento renal (Huidobro et al., 2018).

### Figura 3.

#### *Molécula de creatinina*



*Nota:* Por Pérez (2017).

A diferencia de otras sustancias, la creatinina no se reabsorbe en el riñón. En su lugar, se secreta en una proporción variable por el túbulo proximal, una parte del nefrón renal responsable de la reabsorción y secreción de diversas sustancias. A medida que progresa la insuficiencia renal, la proporción de secreción de creatinina en el túbulo proximal aumenta.

Esta característica de la creatinina hace que el aclaramiento de creatinina calculado, un indicador de la función renal sea a menudo más alto que la tasa de filtración glomerular (TFG) real. La TFG es una medida más precisa de la función renal, ya que representa el volumen de líquido filtrado por los glomérulos por unidad de tiempo.

Cabe destacar que, en condiciones normales, la creatinina rara vez se excreta fuera de los riñones. Esto significa que los niveles de creatinina en sangre y orina pueden servir como un útil marcador de la función renal y ayudar en la detección temprana de problemas renales, incluida la insuficiencia renal (Méndez, 2015).

### 1.8.2 Filtrado Glomerular

El trabajo de los riñones es eliminar los desechos y el exceso de líquido de la sangre a través de un proceso llamado filtración glomerular. Este evento mecánico tiene lugar cuando la sangre

es empujada contra la membrana de filtración glomerular por la presión hidrostática arterial correspondiente. Va estar condicionado por: la presión hidrostática sanguínea con la que el agua y los solutos son empujados contra la membrana de filtración; la longitud o extensión de esta membrana de filtración, y la permeabilidad de la misma (Ávila et al., 2022, ; Carracedo y Ramírez, 2020).

La tasa de filtrado glomerular sirve para evaluar a los riñones y si existe la correcta filtración de la sangre, además permite prevenir un mayor deterioro y complicaciones, corregir la dosificación de los medicamentos depurados para evitar la toxicidad y manejar los pacientes con ERC (Montalvo y Villota, 2019).

Se considera alto una ERC el FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Esto nos da un indicio que existe una dificultad para la reabsorción tubular indicándonos un daño o insuficiencia renales (Sellarés y Rodríguez, 2022).

La filtración glomerular se calcula usando una fórmula que compara la talla, la edad, el sexo y la raza de una persona con sus niveles de creatinina sérica (Healthwise, 2021).

Para poder realizar el cálculo de la depuración se pueden utilizar las siguientes fórmulas:

1. Depuración de creatinina endógena en orina de 24h (ml/min)  
$$\text{creatinina urinaria} \times (\text{volumen urinario} / 1440) / \text{creatinina plasmática}$$
2. Fórmula de Cockcroft-Gault (ml/min)  
$$(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / \text{cr. sérica} \times 72$$
 (multiplica x 0,85 si la paciente es mujer)
3. Fórmula MDRD (fórmula de modificación abreviada de la dieta en la enfermedad renal)  
(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
$$186 \times [\text{cr. sérica (mg/dl)}]^{-0.999} \times [\text{edad}]^{-0,176} \times [0,726 \text{ si el paciente es mujer}] \text{ o } \times [1.18 \text{ si el paciente es de raza negra}].$$

El objetivo de esta ecuación es mejorar la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault y que fuera una estimación del FG y no del aclaramiento de creatinina.

4. Fórmula CKD-EPI (Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónico)  
$$141 \times \min(\text{Scr}/k, 1) \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times 1,018$$
 (si es mujer)  $\times 1,159$  (si es de raza negra).  
Scr : creatinina sérica

(Alejandro, 2010).

### 1.8.3 Proteinuria

Las proteínas en la orina son las que caracterizan la proteinuria. Las proteínas que pueden estar presentes principalmente es la albúmina, así como proteínas de alto peso molecular como 2-microglobulina, lisozima y 1-microglobulina. La distribución típica de las proteínas en el organismo es la siguiente: 40 % de albúmina, 15 % de fragmentos de inmunoglobulina, 5 % de otras proteínas plasmáticas y 40 % de proteínas tisulares urinarias (Carvajal y Carvajal, 2017) .

En adultos, esto significa eliminar más de 150 miligramos de la sustancia en la orina en el transcurso de un día. Una de las piezas de información más cruciales para diagnosticar daño renal, se ha utilizado como marcador de daño renal. Además, existen enfermedades como la HTA y la DM que pueden derivar en padecimientos renales en los que interviene la proteinuria. Las proteínas normalmente se filtran a una velocidad de 5.000 miligramos por día, y alrededor de 49.500 miligramos se reabsorben en el túbulo distal del riñón (Escalante, 2006).

Este parámetro se empieza a investigar una vez que inicia la enfermedad de DM tipo 2. Existen 2 métodos, tanto en orina de muestra aleatoria como en orina de 24 horas donde la depuración de creatinina se mide simultáneamente (Canal et.al, 2014).

### 1.8.4 Albuminuria

El hígado produce la proteína conocida como albúmina sérica, que representa más de la mitad del contenido proteico de la sangre (alrededor de 4,2 gramos por cada cien mililitros de sangre). Mantener la presión coloidosmótica del plasma y facilitar la transferencia de sustancias a través del sistema circulatorio son solo dos de sus muchas funciones (Figuroa,2010).

La excreción renal depende de un equilibrio entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular. La tasa de filtración glomerular, el tamaño de la molécula y la carga eléctrica son variables que afectan el procedimiento de filtración. Más del 95% de la albúmina y las IgG que se filtran se reabsorben mediante un mecanismo tubular.

Las enfermedades del riñón a menudo provocan albuminuria, que consiste en la eliminación de albúmina a través de la orina. Es habitual la variabilidad en la cantidad de albúmina excretada, y

una proporción de albúmina a creatinina (CAC) superior a 30 mg/g ya se considera patológica. La presencia de unos pocos miligramos hasta varios gramos de albúmina en 24 horas se clasifica como albuminuria. La microalbuminuria se caracteriza por un aclaramiento de creatinina (CAC) o una concentración de albúmina en la orina de 24 horas (UAA) de 30-300 mg/g, en ambos casos. Por otro lado, la macroalbuminuria se refiere a una pérdida de albúmina mayor a 300 mg/g (Vergara et al., 2022). Se cree que la excreción de microalbúmina puede verse afectada por la posición, el ejercicio, la infección del tracto urinario, la respuesta al estrés y la ingesta de proteínas. Además, la tasa de excreción de albúmina tiene una desviación diaria de hasta un 40%.

**Figura 4.**

*Categoría de riesgo de IR en base a la estimación de filtrado glomerular y albuminuria*

|                            |     |                         |       | Categorías por albuminuria |                  |               |
|----------------------------|-----|-------------------------|-------|----------------------------|------------------|---------------|
|                            |     |                         |       | A1                         | A2               | A3            |
|                            |     |                         |       | Normal o aumento leve      | Aumento moderado | Aumento grave |
|                            |     |                         |       | < 30 mg/g                  | 20-299 mg/g      | ≥ 300 mg/g    |
| Categorías por FGe, ml/min | G1  | Normal o alto           | > 90  |                            |                  |               |
|                            | G2  | Levemente disminuido    | 60-89 |                            |                  |               |
|                            | G3a | Descenso leve-moderado  | 45-59 |                            |                  |               |
|                            | G3b | Descenso moderado-grave | 30-44 |                            |                  |               |
|                            | G4  | Descenso grave          | 15-29 |                            |                  |               |
|                            | G5  | Fallo renal             | < 15  |                            |                  |               |

*Nota:* Por RedGDPS (2018).

La estimación del filtrado glomerular (eFG) y la detección de la albuminuria son dos pruebas importantes que se utilizan para evaluar la función renal y detectar posibles problemas renales. La combinación de estos dos resultados puede proporcionar información valiosa sobre el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC).



La eFG se utiliza para evaluar la tasa de filtración glomerular y se expresa en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La albuminuria es la presencia de proteína en la orina y se mide en mg/dL. La detección temprana de la albuminuria y la estimación del FG permiten clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo de enfermedad renal crónica.

A continuación, se presentan las categorías de riesgo según la combinación de los resultados de la eFG y la albuminuria:

- \* Categoría 1: eFG  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria < 30 mg/g. Bajo riesgo de enfermedad renal crónica.
- \* Categoría 2: eFG  $\geq$  60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria < 30 mg/g. Riesgo moderado de enfermedad renal crónica.
- \* Categoría 3: eFG  $\geq$  30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria < 30 mg/g. Riesgo alto de enfermedad renal crónica.
- \* Categoría 4: eFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria < 30 mg/g. Riesgo muy alto de enfermedad renal crónica.
- \* Categoría 5: cualquier nivel de eFG y albuminuria  $\geq$  30 mg/g. Presencia de enfermedad renal crónica.

(NIDDK, 2018).

Es importante destacar que estas categorías de riesgo son solo una guía y que la evaluación de la función renal y la detección de la albuminuria deben ser interpretadas por un profesional médico capacitado para un diagnóstico y tratamiento adecuados. Además, la prevención y el tratamiento temprano son fundamentales para reducir el riesgo de complicaciones graves asociadas con la enfermedad renal crónica (NIDDK, 2018).

### **1.9 Desventajas de la especificidad de los biomarcadores habituales**

Según Henao, (2018) la medición de la creatinina es el método más utilizado para evaluar la función renal. No obstante, la creatinina no es un indicador perfecto debido a su falta de sensibilidad, especialmente durante las etapas preliminares de disminución de la tasa de filtración

glomerular (TFG). De hecho, solo empieza a mostrar signos cuando hay una disminución del 40% en la función renal. Factores como el género, la edad y el índice de masa corporal influyen en los niveles de creatinina en la sangre. Esto significa que los valores generalmente aceptados varían en función de los factores antes mencionados, y que no existe un nivel único y óptimo en el que puedan funcionar.

La medición directa del índice de filtrado glomerular es el método más común pero su determinación es muy engorrosa y poca práctica en la rutina. Además, las diferentes ecuaciones que se utilizan para predecir la TFG no incluyen parámetros relacionados con la composición corporal como es la masa muscular. Uno de los métodos de evaluación de la TFG más utilizados es el aclaramiento de creatinina (CrCl) de 24 horas. Sin embargo, ya que toma mucho tiempo y la recolección de orina de 24 horas no es muy confiable (Castillo y Vásquez, 2021; López et al., 2018).

La presencia de albuminuria no es un factor predominante ya que existen pacientes con indicios de insuficiencia renal, pero sin presencia de albúmina en orina. El 24% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) recién diagnosticada progresaron a una eGFR de menos de 60 ml/min por 1,73 metros cuadrados a pesar de tener tasas de depuración de creatinina basales de menos de 30 miligramos por decilitro (mg/dL). Esto indica que la detección estándar actual de albuminuria puede pasar por alto a algunos pacientes con ND (García et al., 2018)

## 2. Materiales y métodos

Este trabajo se basó en una revisión bibliográfica cualitativa y retrospectiva utilizando el método PRISMA para recopilar, examinar y condensar artículos sobre la cistatina C y su relación con la insuficiencia renal. La búsqueda se realizó en diferentes bases de datos, como PubMed, Scopus, Scielo, Science Direct, Elsevier y Google Scholar, utilizando las palabras clave "cistatina C", "insuficiencia renal" y "diabetes mellitus", combinadas con los conectores AND, OR y NOT. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios relevantes publicados entre 2010 y 2022.

### 2.1. Criterios de inclusión y exclusión

#### 2.1.1. Criterios de inclusión

Para cumplir con los objetivos del presente estudio, se escogieron artículos en español, inglés, y portugués, desde el año 2010 al 2022. Se priorizaron documentos originales y completos que proporcionan información relevante sobre la eficacia de cistatina C como biomarcador en el diagnóstico de insuficiencia renal en pacientes diabéticos en comparación con otros biomarcadores de la práctica diaria (Figura 5).

#### 2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos sin evidencia científica y fuera del periodo de 2010 a 2022. También se descartaron aquellos que involucran sujetos con alteraciones tiroideas, alteraciones metabólicas y concentraciones anormales de homocisteína y fibrinógeno, así como aquellos relacionados con adicción al tabaquismo.

### 2.2. Recolección de datos

Una vez realizada la búsqueda, se llevó a cabo una lectura comprensiva de los artículos seleccionados para su inclusión en esta investigación. La recolección de datos se realizó de forma manual y posteriormente se analizaron utilizando el software Microsoft Excel 2017. Dentro de una hoja de cálculo se ingresaron los datos de interés incluyendo información como el autor, título del artículo, fecha de publicación, tipo de estudio, población, subtipo de diabetes, limitaciones del

estudio, beneficios del estudio, resultados del biomarcador de cistatina C y, si corresponde, resultados de cualquier otro marcador utilizado para comparación.

En esta sección, se presentan los resultados de los estudios incluidos en la revisión, destacando la eficacia de la cistatina C como biomarcador en el diagnóstico de insuficiencia renal en pacientes diabéticos. Se analizaron las diferencias en la sensibilidad y especificidad de la cistatina C en comparación con otros biomarcadores y pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica.

**Figura 5.**

*Diagrama de selección de artículos*



**3. Resultados y Discusión**

En esta parte de la revisión se discuten los resultados de los estudios incluidos, evaluando el papel de la cistatina C en el diagnóstico temprano de insuficiencia renal en pacientes diabéticos y cómo puede mejorar la atención clínica y el manejo de estos pacientes.

### **3.1. Utilidad de la cistatina C en el diagnóstico de IR en pacientes con DM2**

Takir et al. (2019) informaron que la cistatina C, como marcador endógeno, presenta beneficios superiores en la determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG) ya que su nivel sérico refleja en gran medida la capacidad de filtración renal. A diferencia del marcador convencional, la creatinina, puede verse afectada por factores como la dieta y la masa muscular.

García et al. (2018) demostraron que los niveles promedio de cistatina C son significativamente más altos en el grupo de individuos con excreción de albúmina en orina entre 30-300 mg/24 h y el grupo de pacientes con normoalbuminuria en comparación con los valores de creatinina. Esto sugiere que la cistatina C puede ser un indicador más sensible para detectar la presencia de enfermedad renal diabética en etapas tempranas.

Sapkota et al. (2021) también destacaron la alta sensibilidad y especificidad que tiene cistatina C en comparación con la creatinina. Al aplicar fórmulas de estimación del filtrado glomerular como: TFG<sub>CG</sub> (creatinina), TFG<sub>MDRD</sub> (creatinina), TFG<sub>CKD-EPI</sub> (creatinina) y la TFG<sub>CKD-EPI</sub> (cistatina C), se observó que la cistatina C tuvo mayor sensibilidad (70,8 % frente a 66,7 %) y especificidad (61,5 % frente a 23,1 %) que la creatinina sérica. De igual manera, se observó una mayor sensibilidad (75,0%) con la ecuación eGFR<sub>CKD-EPI</sub> basada en cistatina C. Asimismo, Singla et al., 2014 encontraron que el cálculo del filtrado glomerular estimado (eTFG) calculado mediante MDRD y CKD EPI mediante el uso de cistatina C presentaba una sensibilidad y especificidad de 70 % (MDRD) y 63% (CKD EPI). Por lo tanto, el eTFG calculado a partir de los niveles séricos de cistatina C (mediante la aplicación de CKD EPI) es un buen biomarcador para detectar etapas tempranas de nefropatía diabética secundaria a diabetes mellitus.

Bevc et al. (2012) realizó un análisis en 113 pacientes adultos con sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica (ERC), con el objetivo de determinar la utilidad de la cistatina C en comparación con la creatinina en el diagnóstico de insuficiencia renal. Los resultados demostraron que la fórmula simple de la cistatina C es una herramienta más efectiva para diagnosticar la insuficiencia renal en pacientes diabéticos, en contraste con las ecuaciones

predictivas basadas en la creatinina. La creatinina no pudo proporcionar un valor específico y comparable debido a la variabilidad en la masa muscular y la dieta de los pacientes, lo que generó discrepancias al aplicar las fórmulas en el estudio.

García et al. (2018) sugirieron que la cistatina C sérica es un marcador alternativo más adecuado que la creatinina sérica para estimar la TFG en sujetos con diabetes tipo 2 (DM2). Su utilidad máxima radicaría en su capacidad para detectar alteraciones leves de la función renal, incluso antes de que los niveles de creatinina en suero se incrementen. Además, se encontró una asociación entre niveles elevados de cistatina C y la presencia de enfermedad renal diabética (ND) en etapas tempranas en sujetos con DM2. Sapkota et al. (2021) observaron que la cistatina C sérica aumentó durante la progresión de la nefropatía diabética, a diferencia de la creatinina sérica, que no mostró un aumento similar. Esto indica que la creatinina, a pesar de considerarse un marcador específico, no cuenta con la sensibilidad adecuada, ya que no se eleva hasta que la TFG se reduce a menos del 50 % de lo normal.

Wang et al. (2022) reportan que la cistatina C se ha visto asociada con una mayor incidencia en pacientes con Nefropatía diabética (ND) convirtiéndolo en un marcador temprano, en su estudio en el grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 (Dm2) donde una cistatina C inicial elevada se asoció a la nefropatía diabética convirtiéndolo en un marcador apto para un diagnóstico temprano en la enfermedad renal diabética, los pacientes con diabetes mellitus tanto para tipo 1 y 2 como ya se mencionó es la segunda patología en correr riesgo de una enfermedad renal crónica.

### **3.2. Nuevos biomarcadores usados en el diagnóstico de IR en pacientes DM2**

Además, existen estudios que evalúan enzimas urinarias tales como N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) en el contexto de la nefropatía diabética. Debido a la presencia de proteinuria en esta condición, se ha observado que la acumulación continua de proteínas plasmáticas en la luz tubular puede ser perjudicial para las células epiteliales, provocando la activación progresiva de la cascada del complemento intratubular. Esto puede conducir a la inflamación tubular y luego a la fibrosis tubulointersticial, para luego llegar a una insuficiencia renal irreversible y, en última instancia, a la enfermedad renal crónica. Assal et al. (2013) encontraron que el nivel de estas enzimas se correlaciona con la severidad de la nefropatía. Los resultados obtenidos demuestran que cistatina C tiene una sensibilidad = 83,3 % y especificidad = 61,1 %, en comparación con uNGA que tiene sensibilidad

= 66,7 % y especificidad = 88,9 %. Mientras tanto, para NAG sensibilidad = 83,3 % y la especificidad = 77,8 %. Aunque estas enzimas le hacen competencia, cistatina C resulta más favorable.

Mumtaz-takir et al., (2016) evalúa cistatina C frente a biomarcadores no tradicionales, en este caso el factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ 1) que está implicada en la patogénesis de la nefropatía diabética. Los estudios revelaron que cistatina C tiene sensibilidad de 80 %, y especificidad de 86,21 %; en cambio TGF- $\beta$ 1 un valor de 66,67 %. Se ha demostrado que la cistatina C tiene una buena sensibilidad y especificidad, lo que permite la detección temprana de la enfermedad renal diabética. Además, se ha comprobado que hay una elevación en los niveles de este biomarcador incluso en la etapa de normoalbuminuria, lo que refuerza su utilidad en la detección precoz de la enfermedad renal diabética.

En general, los estudios revisados indican que la cistatina C es un biomarcador prometedor para el diagnóstico de la nefropatía diabética en pacientes diabéticos. La cistatina C muestra una conexión inversa con la tasa de filtración glomerular y tiene la capacidad de detectar la nefropatía diabética en una etapa temprana. Además, la cistatina C demuestra ser más sensible que la creatinina sérica para la detección temprana de la nefropatía diabética.

### **3.4. Relación de cistatina C con otros biomarcadores habituales**

Los estudios analizados indican que la cistatina C está relacionada con varios biomarcadores habituales de la función renal, como la creatinina, albúmina y urea. A medida que aumenta el valor de cistatina C, también aumentan los valores de estos marcadores biológicos. Por ejemplo, el estudio de Akpinar et al. (2020) divide a la población según los niveles de albúmina sérica y encuentra que, a mayor excreción de albúmina, mayores son los valores de cistatina C, creatinina y urea. Esto sugiere que la cistatina C puede ser un valioso indicador para el diagnóstico de insuficiencia renal.

Estas conclusiones también son respaldadas por los estudios de Yarkova et al. (2013) y Wang et al. (2022), quienes compararon la concentración de cistatina C con los biomarcadores mencionados y encontraron una relación directa entre ellos.

Dado que la creatinina es el marcador más utilizado para el diagnóstico de insuficiencia renal, muchos estudios la relacionan directamente con la cistatina C. En el estudio de Kwang et al. (2014), se observó que niveles elevados de cistatina C estaban asociados con mayores valores de creatinina sérica.

Asimismo, el estudio de Assal et al. (2013) analizó pacientes con diabetes mellitus tipo II que aún no tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica. Se observó que existía una elevación de la cistatina C sin una elevación significativa de creatinina, lo que sugiere que en muchos pacientes la concentración de cistatina C puede aumentar antes de que se detecte un aumento en la creatinina. En conclusión, la cistatina C se posiciona como un marcador más sensible para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal en comparación con la creatinina

**Tabla 2.**

*Relación del valor de cistatina C con otros biomarcadores de diagnóstico*

| Artículos             | Valores de cistatina C (mg/l) | Valores de creatinina (mg/dl) | Valores de albúmina (mg/l) | Valores de urea (mg/l) |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Kwang et al. (2014)   | 4,2                           | 4,3                           | -                          | -                      |
| Akpinar et al. (2020) | 0,98                          | 0,76                          | A1 < 30 mg/24 h            | 172,7                  |
|                       | 1,42                          | 0,99                          | A2 30-300 mg/24 h          | 230,4                  |
|                       | 2,12                          | 1,58                          | A3 > 300 mg/24 h           | 392,4                  |
| Wang et al. (2022)    | 1,1                           | 0,72                          | 43,60 mg/l                 | 101,88                 |
| Assal et al. (2013)   | 3,34                          | 1,6                           | 46,4 mg/dl                 | 46,4                   |
| Yarkova et al. (2013) | 1,8                           | 2,52                          | 41,6 mg/dl                 | 297                    |

### 3.3. Grupos poblacionales

Las personas mayores constituyen uno de los grupos poblacionales que suelen presentar niveles más altos de cistatina C debido a su mayor probabilidad de padecer enfermedades asociadas al daño renal, así como al proceso natural de envejecimiento del riñón. En este estudio, se analizó una población mayormente compuesta por individuos de más de 50 años y de diferentes etnias.



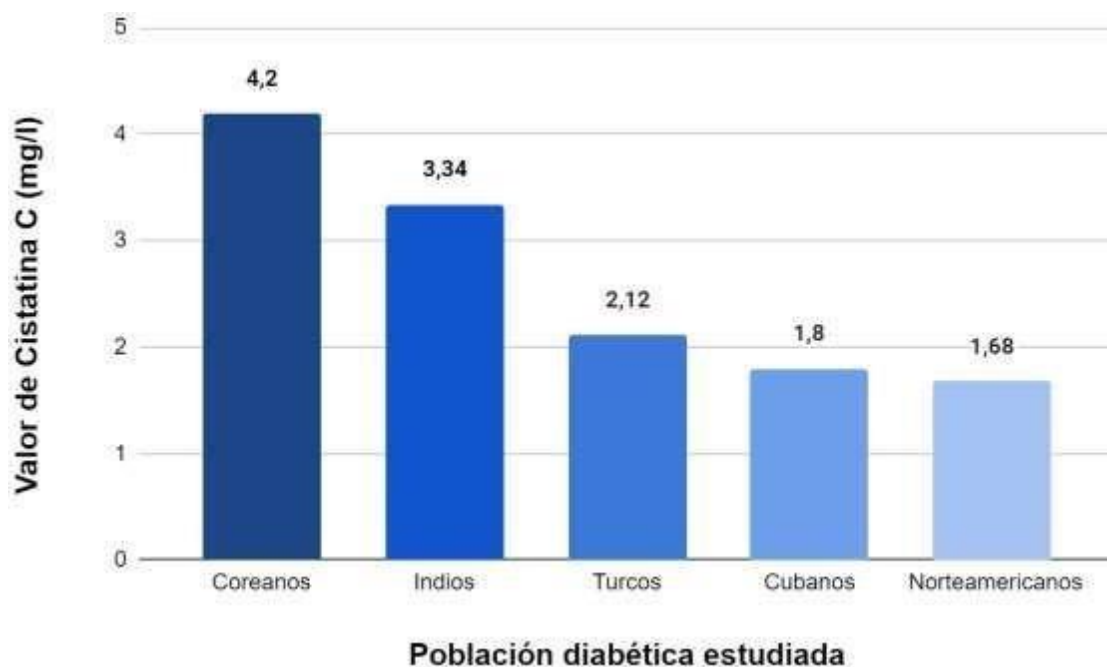
Es importante mencionar que para investigar la elevación de los niveles de cistatina C asociada al daño renal, se incluyeron tanto pacientes diabéticos con nefropatía como sujetos sanos en el análisis.

Akpınar et al. (2020) analizaron una población turca de edad media de 58 años, que incluía pacientes diabéticos. Se observó una concentración media de cistatina C de 2,12 mg/l, la cual fue significativamente mayor en comparación con el valor de referencia de 0,86 mg/l. Por otro lado, Kwang et al. (2014) llevaron a cabo su investigación en pacientes coreanos con edades comprendidas entre 20 a 60 años. En este grupo, se observó una elevada concentración de cistatina C, con un promedio de 4,2 mg/l en relación al valor normal de 0,79 mg/l (Figura 6).

Además, Assal et al. (2013), realizaron su estudio en una población india de edad media de 58 años, encontrando una concentración media de cistatina C de 3,34 mg/l en pacientes diabéticos, con relación al valor normal de 0,65 mg/l. García et al. (2018), analizaron a pacientes cubanos con una edad media de 59 años, y encontraron una concentración de cistatina C de 1,8 mg/l (Valor normal de 0,7 mg/l). Finalmente, Sapkota et al. (2021) estudiaron a pacientes norteamericanos con edad media de 52 años y observaron una concentración de cistatina C de 1,68 mg/l (Valor normal de 0,94 mg/l) (Figura 6).

**Figura 6.**

*Relación de las poblaciones con el valor de cistatina C de los artículos estudiados.*



Podemos observar que la concentración de cistatina C es variable dependiendo de la etnia. Siendo la población coreana con mayor concentración de cistatina C, por lo cual se afirma que la etnia puede ser una interferencia al momento de diagnosticar insuficiencia renal.

### 3.5. Beneficios de cistatina C

La cistatina C ha demostrado ser un indicador biológico prometedor con diversos beneficios. Kwang et al. (2014), Akpinar et al. (2020), Singla et al. (2014), Yarkova et al. (2013), Ibrahim et al. (2015), Sapkota et al. (2021), García et al. (2018), Vilche et al. (2021), y Zúñiga et al. (2016) refieren que al ser una proteína presente en todas células nucleadas, que se filtra a través de los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos renales, permite ser detectada su elevación en etapas tempranas de la enfermedad. Además, los estudios realizados por Tarkir et al. (2016) y Javanmardi et al. (2015) respaldan que a diferencia de otros biomarcadores, dicha proteína no está influenciada por la altura, masa muscular, sexo o ingesta de proteínas.

Bevc et al. (2012) afirma que la fórmula de la cistatina C es complementaria a las ecuaciones basadas en la creatinina sérica o puede utilizarse en lugar de ellas debido a los buenos resultados obtenidos. En su estudio, se utilizaron pacientes con diabetes mellitus tipo II sin diagnóstico de insuficiencia renal, y se pudo constatar una alteración en la excreción de esta proteína.

Esta afirmación es propuesta también por Wang et al. (2022) y Assal et al. (2013) que nos indica que las ecuaciones que usan CysC para calcular eGFR son mejores ecuaciones y menos complicadas que las ecuaciones que usan creatinina para predecir la etapa leve de la ERC en pacientes con DM.

### **3.6. Limitaciones de cistatina C**

Según García et al. (2018) en su estudio realizado para comprobar la efectividad de la cistatina C para diagnóstico temprano de IR, nos indica que encontraron una fuerte asociación de las concentraciones de este marcador con la edad, el género masculino, el crecimiento y la obesidad, el hábito de fumar, y los niveles elevados de proteína C reactiva.

La afirmación mencionada previamente sobre la relación de la cistatina C con el peso del paciente y el género masculino también fue propuesta por Sook Woo et al (2014). En su estudio, encontraron una correlación entre la concentración de este marcador en pacientes con obesidad y género masculino, la cual se relaciona con su altura al realizar la estimación del filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Esto indica que, además de una mayor concentración de cistatina C, también se observó un mayor TFG en estos casos. Sin embargo, tanto la creatinina sérica como la cistatina C mostraron correlaciones significativas con el peso corporal y la masa muscular, pero las correlaciones con la creatinina sérica fueron más fuertes en individuos sanos.

Por lo contrario, Javanmardi et al. (2015) dónde 126 pacientes Kurdos con edad variable 20 a 80 años fueron divididos en 2 grupos dependiendo de la estimación de la TFG. El primer grupo pacientes con insuficiencia renal tenían una TFG inferior o igual a 60 ml/min y el segundo grupo pacientes con función renal normal tenían una TFG superior a 60 ml/min. Encontraron que los niveles de CysC eran independientes del sexo y la edad.

El estudio de Zúñiga et al. (2016) determina la concentración de cistatina C en suero para luego realizar comparaciones en base a edad general y en edad en división de grupo de pacientes

controlados y no controlados para ver si existían correlaciones. Se determinó que los valores de Cys C se incrementan considerablemente en pacientes mayores de 50 años que padecen diabetes mellitus tipo 2, a pesar de estar metabólicamente controlado. Dando a conocer que el factor edad se relaciona pero también va a depender del estado metabólico del paciente. Aunque ellos concluyen que la Cys C es un marcador de gran ayuda como un pronóstico de la enfermedad.

Aunque se ha mencionado un estudio que sugiere una posible relación con el factor peso, actualmente no existen suficientes bases para descartar la utilidad de la cistatina C como biomarcador. Por lo tanto, no se pueden considerar limitaciones significativas que la excluyen como un indicador adecuado en el diagnóstico y seguimiento de la función renal.

### Conclusiones

En esta revisión bibliográfica, se evaluó la utilidad de la cistatina C como marcador temprano de diagnóstico para la insuficiencia renal, demostrando una alta sensibilidad y especificidad en diversas poblaciones, especialmente en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. Aunque su implementación aún no está estandarizada en todos los laboratorios, la cistatina C se presenta como una alternativa prometedora a la creatinina en el diagnóstico de la insuficiencia renal. Su uso puede ayudar a mejorar la detección temprana y el tratamiento de esta enfermedad.

A través del análisis de diversos estudios, se encontró que las concentraciones de cistatina C son elevadas en pacientes de edad adulta con nefropatía diabética, lo que respalda su utilidad en este subgrupo de población. Además, se evidenció que, en comparación con los biomarcadores habituales en el diagnóstico de insuficiencia renal, como la creatinina, urea y albúmina, la cistatina C ofrece ventaja significativa al no verse afectada por factores como la masa muscular o la dieta. Esta característica puede generar resultados más precisos y confiables, consolidando su posición como una alternativa más fiable para el diagnóstico de insuficiencia renal.

En relación a los beneficios y limitaciones de la cistatina C en la práctica diaria, se pudo establecer que sus beneficios se basan en su mayoría a no estar relacionados con el estado fisiológico del paciente. Y por otro lado no existe evidencia suficiente para establecer limitaciones para cistatina C en base a peso o dieta del paciente. Pero en base a factor etnia este podría ser una interferencia ya que se pudo evidenciar al momento de establecer valores de cistatina C en distintos tipos de población.

**Recomendaciones**

1. Se recomienda llevar a cabo un estudio en la población ecuatoriana para comprender mejor el comportamiento de la cistatina C. Esto permitirá determinar los niveles séricos considerados elevados y su asociación con un mayor riesgo de insuficiencia renal en esta población en particular.
2. Se insta a los profesionales de la salud a mantenerse actualizados sobre los nuevos marcadores emergentes para el diagnóstico de insuficiencia renal, disminuyendo así la prevalencia de esta.

### Referencias

- Álvarez, E., Tortorici, M., & Cañizares, B. (2020). DIAGNÓSTICO PRECOZ Y ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ALBUMINURIA E ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADO. *Química Clínica*. Obtenido de <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2020/09/1-Articulo-de-Revision-DIAGNOSTICO-PRECOZ-Y-ESTADIOS-DE-LA-ENFERMEDAD-RENAL-DIABETICA-ALBUMINURIA-E-%C3%8DNDICE-DE-FILTRACI%C3%93N-GLOMERULAR-ESTIMADO.pdf>
- Akpınar, K., Aslan, D., & Melahat, S. (2020). Valoración del filtrado glomerular estimado basado en cistatina C en la nefropatía diabética. *División de Endocrinología y Metabolismo*.
- Alejandro, R. (2010). Medición de la Filtración Glomerular comparativa por cistatina C y métodos convencionales basados en la depuración de creatinina. *Revista hospital Juárez de México*, 77(1), 22-27.
- Assal, H., Tawfeek, S., Rashid, E., El-Lebedy, D., Thabet, E. (2013). Cistatina C sérica y enzimas urinarias tubulares como biomarcadores de disfunción renal en diabetes mellitus tipo 2. *Clinical Medicine Insights: Endocrinología y Diabetes*.
- Arroyo, D., & Mon, C. (2021, 03 17). Glomerulonefritis e Infecciones. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-glomerulonefritis-e-infecciones-370>
- Ávila, D., Curbelo, L., & Ramos, J. (2022). Determinación de cistatina C para evaluación del filtrado glomerular en fases predialíticas de la enfermedad renal crónica. *SciELO*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552022000100040&script=sci\\_arttext&tIng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552022000100040&script=sci_arttext&tIng=en)
- Bernal, J. M., & Cordero, M. A. (2021). *Prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019: un análisis epidemiológico*. [Tesis pregrado, Universidad del Azuay]. Repositorio institucional de la Universidad del Azuay. <https://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/11026/1/16568.pdf>

- Bevc, S., Hojs, R., Ekart, R., Završnik, M., Gorenjak, M., & Puklavec, L. (2012). Simple Cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/179849>
- Canal, C., Pellicer, R., Facundo, C., Gràcia-García, S., Montañés-Bermúdez, R., Ruiz-García, C., . . . Bover, J. (2014). Tablas para la estimación del filtrado glomerular mediante la nueva ecuación CKD-EPI a partir de la concentración de creatinina sérica. *Revista de nefrología*, 34(2).
- Carracedo, J., & Ramírez, R. (2020). *Fisiología Renal*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>
- Carvajal-Carvajal, C. (2017). Proteinuria y microalbuminuria. *SciELO*, 34(1). Obtenido de [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000100194](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100194)
- Cervantes, R. D., & Presno, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(3), 98-106. <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
- Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista española de cardiología*, 55(5), 528-538. <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus-articulo-13031154>
- Escalante, Z. S. (2006). Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. *SciELO*, 49(2).
- Fernandez, N. G. (2022). Clínica Universidad de Navarra. Obtenido de Insuficiencia renal crónica: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/insuficiencia-renal-cronica>
- Figueroa, V., Urroz-Cárcamo, K. M., Arguedas-Chaverri, C. (2010). Importancia clínica de la proteinuria en Diabetes Mellitus. *SciELO*, 43(2).
- Gaínza de los Ríos, F. J. (2023). *Insuficiencia renal aguda*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-317>



- García, D., Valdés, A., Zurita, F., & García, R. (2018). Cistatina c sérica como marcador de daño renal temprano en sujetos diabéticos tipo 2. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(4). <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v37n4/ibi06418.pdf>
- Gorriz, J. L., & Terradez, L. (2021). *Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-clinica-anatomia-patologica-nefropatia-diabetica-372>
- Govantes, J. (2006). *Insuficiencia renal aguda*. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Guerrero, J. G. (2014). *Moléculas biomarcadores de la función renal en personas con diabetes: la enfermedad de Kimmelstiel-Wilson*.
- Healthwise. (2021). *Filtración glomerular (GFR)*. <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/filtracin-glomerular-aa154102>
- Henao, C. (2018). *Enfermedad Renal Crónica*. Obtenido de Nefrología Básica 2: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap23.pdf>
- Huidobro, J., Tagle, R., & Guzmán, A. (2018). Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista Medica De Chile*, 146(3), 344-350. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
- Javanmardi, M., Ali Azadi, N., Amini, S., & Abdi, M. (2015). Valor diagnóstico de la cistatina C para el diagnóstico de daños renales tempranos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: la primera experiencia en Irán. *Journal of Research in Medical Sciences*, 15(7). <https://www.sid.ir/FileServer/JE/91720150606>
- Jerez, C. I., Medina, Y. A., Ortiz, A. S., González, S. I., & Aguirre, M. C. (2022). Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *NOVA* 20(38), 65-103. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/10/1397027/document-3.pdf>
- KDIGO. (2012). *Kidney Disease Improving Global Outcomes*. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)

- Lopez, S., Lopez, J., Morales, L., Cerecero, P., & Vasquez, G. (2018). Análisis de laboratorio para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal crónica. *Rev Mex Uro*, 78(1), 73-90. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmu/v78n1/2007-4085-rmu-78-01-73.pdf>
- Ibrahim, M., Ahmed, Y., El-Shinnawy, H., & Bichari, W. (2015). Value of urinary cystatin C in early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/publication/273574591\\_Value\\_of\\_Urinary\\_Cystatin\\_C\\_In\\_Early\\_Detection\\_Of\\_Diabetic\\_nephropathy\\_In\\_Type\\_2\\_Diabetes\\_Mellitus](https://www.researchgate.net/publication/273574591_Value_of_Urinary_Cystatin_C_In_Early_Detection_Of_Diabetic_nephropathy_In_Type_2_Diabetes_Mellitus)
- Malkina, A. (2021). *Enfermedad renal crónica o nefropatía crónica*. Manual MSD versión para público general. MSD Manuals. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-renales-y-del-tracto-urinario/insuficiencia-renal/enfermedad-renal-cr%C3%B3nica-o-nefropat%C3%ADa-cr%C3%B3nica>
- Macisaac RJ, et al. (2017). La cistatina C es más precisa que la creatinina para detectar una tasa de filtración glomerular reducida en la diabetes. *Diabetes Med*, 34(10): 1505-1508.
- Medina, E., Sánchez, A., Hernández, A., Martínez, M., Jiménez, C., Serrano, I., Maqueda, A., Islas, D, Cruz, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina Interna de México*, 33(1), 91-98. <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00091.pdf>
- Meza, C., San Martin, C., Ruiz, J., & Frugone, C. (2017). Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*, 17(1), 6839. <https://europepmc.org/article/med/28112712>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). *ENCUESTA STEPS ECUADOR 2018 MSP, INEC, OPS/OMS Vigilancia de enfermedades no transmisibles y factores de riesgo INFORME DE RESULTADOS*. Ministerio de Salud Pública. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFORME-STEPS.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica 2018*. Ministerio de Salud Pública. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia\\_preencion\\_diagnostico\\_tratamiento\\_enfermedad\\_renal\\_cronica\\_2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia_preencion_diagnostico_tratamiento_enfermedad_renal_cronica_2018.pdf)

- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Informe Técnico: DNCE-0070-2022. Situación actual de terapia de reemplazo renal en el Ecuador*. Ministerio de Salud Pública. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/06/INFORME-DNCE-070-TRR-INFORMACION-PARA-EL-CDC-signed-signed-signed.pdf>
- Montalvo, R., & Villota, E. (2019). Estrategias de intervención para disminuir complicaciones en pacientes con insuficiencia renal en domicilio, clínica del riñón "Renal Centro". *DSpace*. <https://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/9565>
- Monteverde, M. (2019). INJURIA RENAL AGUDA NEONATAL. *SciELO*, 39(2). [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S2346-85482019000200008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S2346-85482019000200008&script=sci_arttext)
- Mumtaz-Takir, Dogruk Unal, A., Kostek, C., Bayraktar, N., & Demirag, N. (2016). Cistatina-C y TGF- $\beta$  niveles en pacientes con nefropatía diabética. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*, 6(6), 653-659.
- Muñoz, G., Villareal, Vargas, E., Martínez, L., & Galicia, L. (2019). Factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda en pacientes ancianos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 1(15-20). <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2019/im191e.pdf>
- Naranjo, E., & Chavarria, G. (2021). Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, 6. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8373585>
- Navarro, J., Mora, C., Maciá, M., & Martínez, A. (2008). *Fisiopatología de la nefropatía diabética*. <https://www.revistanefrologia.com/es-fisiopatologia-nefropatia-diabetica-articulo-X1888970008000118>
- Navarro Gonzalez, J., Mora Fernández, C., Martínez Castela, A., Górriz Teruel, J. L., Soler Romeo, M. J., & de Alvaro Moreno, F. (2022). *Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-etiotopogenia-fisiopatologia--264>
- NIDDK. (2018). *Los riñones y su funcionamiento*. NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/rinones-funcionamiento>

- OPS. (2016). *Diabetes*. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- OPS. (2022). *Enfermedad crónica del riñón*. Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/noticias/9-3-2022-dia-mundial-rinon-2022-hearts-americanas-salud-renal-para-todos>
- Osorio, E., & Amariles, P. (2018). Hipertensión arterial en pacientes de edad avanzada: una revisión estructurada. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.006>
- Pérez, J. (2017). *Definición de creatinina*. <https://definicion.de/creatinina/>
- Ramirez, L., Albarracín, L., Castillo, D., Bueno, J., & Aguilera, A. (2019). Cistatina C vs. biomarcadores convencionales de función renal: una actualización. *Scielo*, 35(1), 1-23. <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v35n1/2011-7531-sun-35-01-110.pdf>
- RedGPS. (2018, June 1). *Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2018*. Fundación RedGDPS. , from <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2018>
- Robalino, M. E., Urdaneta, G., Chilquina, R., Paca, E., Chimbo, W., & Rea, M. d. I. Á. (2022). Nivel de conocimiento sobre enfermedad renal crónica en pacientes, familiares y personal de enfermería. *SciELO*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962021000300005&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962021000300005&script=sci_arttext)
- Méndez, R. (2015). La creatinina como indicador del tejido muscular esquelético y el estado nutricional. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición* 25(1), 4-23. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2015/cans151b.pdf>
- Santana, F. (2022). Proceso de atención nutricional en paciente masculino de 68 años de edad con insuficiencia renal crónica más otras comorbilidades colaterales. *SciELO*. <http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/11660>
- Sapkota, S., Khatiwada, S., Shrestha, S., Baral, N., Maskey, R., Majhi, S., Chandra, L., & Lamsal, M. (2021). Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of nephropathy in

- Type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Nephrology*, 2021, 1-7.  
<https://doi.org/10.1155/2021/8884126>
- Stanford Medicine. (2023). *Descripción general de la insuficiencia renal*. Stanford Children's Health. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=overview-of-renal-failure-in-children-90-P06204>
- Sellares, V. L., & Rodriguez, D. L. (2022). *Enfermedad Renal Crónica*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
- Serna Higueta, L. M., Pineda Trujillo, N., García Cepero, A. M., Aguirre Caicedo, M., Alfaro, J. M., González, V. B., & Vanegas, J. J. (2009). Nefropatía diabética. *Medicina UPB*, 28(1).  
<https://www.redalyc.org/pdf/1590/159013067007.pdf>
- Sheng, R., Hernandez, K., Mena, S., & Zamora, D. (2020). Enfermedad renal crónica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 10(4), 58-66.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr204i.pdf>
- Singla, K., Sodhi, K., Pandey, R., Singh, J., Sharma, P. (2014). La utilidad de la cistatina C sérica en el diagnóstico de la nefropatía diabética temprana. *Revista de ciencias farmacéuticas y biomédicas*, 4(2).  
[https://www.jpbums.info/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=1004&Itemid=48](https://www.jpbums.info/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=1004&Itemid=48)
- Solís, M. (2018). Determinación de cistatina C y creatinina sérica como marcadores para estadiaje de daño renal en pacientes con Diabetes del hospital Carlos Andrade Marín. Universidad Central del Ecuador. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16552>
- Sook Woo, K., Lim Choi, J., Ram Kim, B., Eun Kim, J., Yeong Han, J. (2014). Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(4).
- Takir, M., Unal, A. D., Kostek, O., Bayraktar, N., & Demirag, N. G. (2016). Cystatin-C and TGF-B levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrología*, 36(6), 653-659.  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.06.011>

- Tuttle, KR, Alicic, RZ, Duru, OK, Jones, CR, Daratha, KB, Nicholas, SB, ... y Johnson, RJ (2021). Actualización clínica sobre la enfermedad renal diabética: manejo, tratamiento y avances. *Revista americana de enfermedades renales*, 77(2), 286-299.
- Vergara Arana, A., Martínez Castela, A., Górriz Teruel, J., de Alvaro Moreno, F., Navarro González, J., & Soler Romeo, J. (2022). *Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión*. Sociedad Española de Nefrología. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-albuminuria-progresion-292>
- Vilche, A. (2021). Evaluación de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes diabéticos utilizando ecuaciones basadas en creatinina y en cistatina C. *Revista Bioquímica Y Patología Clínica*. <https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/110/260>.
- Villacres, G., & Durán, Y. (2022). Nefropatía y biomarcadores renales en pacientes con diabetes mellitus a nivel mundial: una revisión sistemática de la literatura. *FIPCA EC*, 7(4). <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>
- Wang, N., Lu, Z., Zhang, W., Bai, Y., Pei, D., & Li, L. (2022). Serum cystatin C trajectory is a marker associated with diabetic kidney disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.824279>
- Yarkova, N., Borovkov, N., & Zanozina. (2013). Cistatina c en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus TIPO 2. *Medicina Clínica*. [https://www.jpbums.info/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=1004&Itemid=48](https://www.jpbums.info/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=1004&Itemid=48)
- Zúñiga, N., Ponce, E., Jiménez, I., Acevedo, O., & Vicenteño, H. (2016). Determinación de cistatina C como factor pronóstico de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Familiar*, 18(3), 55-63. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2016/amf163b.pdf>

Anexos

Anexo A. Matriz de selección de artículos

| A          | B  | C   | D       | E                  | F                     | G                                       | H   | I   | J   | K                                   | L                | M                                  | N  | O  | P  | Q                            | R                     | S |
|------------|--|---|---------|--------------------|-----------------------|---|---|---|---|-------------------------------------|------------------|------------------------------------|--|--|--|------------------------------|-----------------------|---|
| # Artículo | Título   | Autor/Autores                                   | País    | Año de publicación | Tipo de estudio       | Nombre de la revista                    | Enlace  | Tipo de Población   | Media de edad / Muestra total de la población                 | Sexo (masculino - femenino)         | Tipo de diabetes | Especímen biológico                | Limitaciones   | Beneficios   | Marcadores   | Concentraciones de cistatina | Valores de referencia |   |
| 1          | Niveles de cistatina-C y TGF-β en pacientes con nefropatía diabética   | Tekin, et al (2006)                             | Turquía | 2006               | Estudio transversal   | Revista de Nefrología, 36(5)            | <a href="https://doi.org/10.1016/j.nfr.2016.05.011">https://doi.org/10.1016/j.nfr.2016.05.011</a>                   | Pacientes diabéticos y no diabéticos                        | 57 ± 8 años<br>78 pacientes                                   | hombres y mujeres                   | Diabetes tipo II | sangre, suero, orina               |  | La cistatina C es un marcador adecuado para la medición de la TFG debido a que no se ve afectado por la edad, el peso, el sexo y la ingesta de proteínas   | Cistatina C sérica, el nivel de TGF-β1 sérico y urinario     | 1,1 mg/l                     | 0,45-1,0 mg/l         |   |
| 2          | Valor diagnóstico de la cistatina C para el diagnóstico de daños renales tempranos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: La primera experiencia en Irán | Javanmardi, et al (2015)                        | Irán    | 2015               | Estudio correlacional | Journal of Research in Medical Sciences | <a href="https://www.sid.ir/FileServer/JR/VIEW.jsp?id=50808">https://www.sid.ir/FileServer/JR/VIEW.jsp?id=50808</a> | Pacientes diabéticos y no diabéticos                        | 51,27 ± 1,32<br>116 pacientes diabéticos y 50 pacientes sanos | 28 hombres y 98 mujeres             | Diabetes tipo II | sangre total, suero, orina         |  | Este marcador está poderosamente asociado con las medidas de GFR por infusión intravenosa de iotalamato, además no se ve afectada por la edad, el sexo y la masa muscular  |  | 2,3 mg/l                     | 0,3-1,1 mg/l          |   |
| 3          | Utilidad clínica de la cistatina C sérica como marcador de la función renal  | Kwang, et al (2014)                             | Corea   | 2014               | Estudio correlacional | DIABETES & METABOLISM JOURNAL           | DOI: <a href="https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.278">https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.278</a>              | pacientes diabéticos con enfermedad renal y pacientes sanos | >20<br>27 pacientes diabéticos y 30 sanos                     | 16 mujeres 21 hombres               | Diabetes tipo II | sangre, suero, orina               | las concentraciones de cistatina C son más altas en los hombres y aumentan con la altura, el peso y la masa corporal magra | Las ventajas de usar cistatina C son las influencias reducidas de la edad, el sexo, el peso. La cistatina C sérica se está considerando como un reemplazo potencial de la creatinina sérica para la estimación de la TFG | Niveles medios de creatinina sérica y de cistatina C sérica  | 4,2 mg/dl                    | 0,371 a 1,236 mg/L    |   |
| 4          | Evaluación de la tasa de filtración glomerular estimada basada en cistatina C en nefropatía diabética  | Kadırcı Akınar Diler Aslan Semir Melahat Fenkci | Turquía | 2020               | Casos y controles     | Sociedade Brasileira de Nefrologia      | <a href="https://doi.org/10.1590/2175-8239-1810-2020-0145">https://doi.org/10.1590/2175-8239-1810-2020-0145</a>     | Controles y Pacientes Diabéticos                            | Control: 54 años<br>Diabéticos: 58 años                       | 152 pacientes<br>Masculino-Femenino | Diabetes tipo II | Suero, sangre total y orina de 24h |  | es independiente de las condiciones inflamatorias, la masa muscular, el género, la composición corporal y la edad (Después de 12 meses), la cistatina C es   | Albumina, creatinina, proteína total y urea en orina y suero | 2,10 mg/dl                   | 0,79-0,95             |   |

| A | B  | C   | D         | E    | F                                | G   | H   | I   | J                  | K   | L                        | M                 | N                    | O   | P   | Q           | R            | S |
|---|--|---|-----------|------|----------------------------------|---|---|---|--------------------|---|--------------------------|-------------------|----------------------|---|---|-------------|--------------|---|
| 5 | Fórmula simple de creatinina C para la estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. | Sebatjan Bevc, Robert Hojs, Robert Blant, Matej Završnik, Nikolaj Ilijan, Goran Jak, and Ludvik Puljavec      | Eslovenia | 2012 | Estudio clínico                  | Revista de Investigación de la Diabetes             | <a href="https://doi.org/10.1155/2012/179849">https://doi.org/10.1155/2012/179849</a>   | pacientes con sobrepeso y diabetes                | 27 y 86 años       | 153 pacientes   | 48 mujeres y 105 hombres | Diabetes tipo II  | sueño, sangre, orina | la fórmula de la creatinina C es complementaria a las ecuaciones basadas en la creatinina sérica o puede utilizarse en lugar de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica                          | concentración sérica de creatinina C  | 1,47 mg/L   | 0.45-1.2mg/l |   |
| 6 | La trayectoria de la creatinina sérica es un marcador asociado con la enfermedad renal diabética.  | Hana Wang, Zhenyu Lu, Wei Zhang, Ju Bai, Dongmei  | China     | 2022 | Estudio de cohorte retrospectivo | Revista de Endocrinología                           | <a href="https://doi.org/10.3389/febs.2022.84278">https://doi.org/10.3389/febs.2022.84278</a>   | pacientes con diabetes mellitus y pacientes sanos | 18 a 70 años       | 805 pacientes   |                          | Diabetes Mellitus | sangre, orina        | puede ser un biomarcador potencial para el diagnóstico temprano de la RD. las ecuaciones que usan Cystc para calcular la eGFR son mejores que las ecuaciones que usan creatinina para predecir la etapa | Se recopilaron datos de edad, altura, presión arterial sistólica y diastólica (SBP y DBP, respectivamente) e índices bioquímicos que incluyen Cystc sérica, UACR, HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (PPG), lípidos séricos, función | 1,0mg/l     | 1,1 mg/L     |   |
| 7 | Creatinina C sérica y enzimas urinarias tubulares como biomarcadores de disfunción renal en diabetes mellitus tipo 2.  | Hiba S. Atsal, Salwa Tawfeek, Enas A. Rasheed, Dalia El-Lebedy y Eman H. Thabet                               | India     | 2023 | Estudio clínico                  | Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2023; 8: 7-13 | doi: 10.4137/CME.D31268   | Pacientes diabéticos                              | 51,7- 6,6, 70 años |   |                          | Diabetes tipo II  | sangre, orina        | es más sensible y preciso para la estimación de GFR que S-Cr, y menos complicado que Ccr  | La creatinina C sérica, sodemia, albúmina/creatinina  | 3347,1 ng/l | 0.83-0.48    |   |
| 8 | Concentración sérica de creatinina C y riesgo de enfermedad renal terminal en la diabetes.   | Antony S. (Irolevski), MD, PhD, James H. Warram, MD, SCD, Carol Forsblom, DMSc, Adam M. Smiles, MS, Lana Thom | Finlandia | 2012 | Estudio clínico                  | Pathophysiology /Complications                      | <a href="https://doi.org/10.2337/diabetes.11.2220">https://doi.org/10.2337/diabetes.11.2220</a>   | Pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2              | edades 3 y 10 años | tres cohortas: dos del Centro de Diabetes Joslin, uno con diabetes tipo 1 con |                          | Diabetes tipo II  | sangre, orina        | La creatinina C sérica no depende de la masa muscular, dieta o género. La concentración de creatinina C no está influenciada por infecciones, enfermedades  | concentraciones séricas basales de creatinina y creatinina C  | 1,8 mg/l    | 1.20-6 0.45  |   |
| 9 | La utilidad de la creatinina C sérica en el diagnóstico de la nefropatía diabética precoz.   | Singla K, Sodhi KS, Pandey R, Singh I, Sharma P   | India     | 2014 | Estudio transversal              | REVISTA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOMÉDICAS      | <a href="https://www.ijbms.info/informacion/doi.php?doi=10.59040/ijbms.v1i2.12345">https://www.ijbms.info/informacion/doi.php?doi=10.59040/ijbms.v1i2.12345</a> | Pacientes diabéticos de duración                  | >30 años           | 30 pacientes  | hombres y mujeres        | Diabetes tipo II  | sueño, orina         | La creatinina C sérica no depende de la masa muscular, dieta o género. La creatinina C es   | concentraciones séricas de creatinina C y creatinina C en orina   |             |              |   |



| A  | B   | C  | D         | E    | F   | G  | H   | I  | J   | K                        | L                         | M                         | N                                  | O  | P  | Q  | R                 | S           |
|----|---|--|-----------|------|---|--|---|--|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--|--|--|-------------------|-------------|
| 10 | Cistatina C en el diagnóstico de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2   | N.A. Yankov, Nli Bimrov, O.V. Zanozin  | Rusia     | 2013 | Estudio descriptivo   | Clinical Medicine  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574592/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574592/</a>   | Pacientes con diabetes mellitus                          | 55-60 años                                  | 87 pacientes             | 34 hombres y 53 mujeres   | Diabetes tipo II          | sangre, suero, orina               | es independiente de la edad, el sexo, la masa corporal y su tasa de adelgazamiento coronaria, que está determinada                               | cistatina sérica, microalbuminuria   | 1,49mg/l   | 0,58 a 1,02 mg/ml |             |
| 11 | Valor de la cistatina C urinaria en la detección precoz de la nefropatía diabética en la diabetes mellitus tipo 2                                     | MA Ibrahim, YS Ahmed HA El-Chinawy/MAA Maseeh  | India     | 2015 | Estudio comparativo   | Revista Internacional de Investigación Avanzada en Ciencias Biológicas | <a href="https://www.researchgate.net/publication/273574592">https://www.researchgate.net/publication/273574592</a>   | pacientes diabéticos y pacientes sanos                   | 42 pacientes diabéticos y 8 pacientes sanos |                          |                           | Diabetes tipo II          | suero, sangre                      | no había correlación entre la cistatina C urinaria y la cistatina C sérica   | urea, microglobulina,  | 638ng/l  | 342.50 (165-536)  |             |
| 12 | Correlación de la cistatina-C con la proporción de albúmina y creatinina para el diagnóstico de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 | Rina Amelia, Dina Keumala Sari, Rini Andri Mukzati, Hendri Wijaya  | Indonesia | 2022 | Estudio transversal   | Journal of Medical Sciences. 2022 Mar 17; 10(77):12-15.                | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0419-9622">https://orcid.org/0000-0002-0419-9622</a>   | pacientes diabéticos                                     | 35-65 años                                  | 39 pacientes             | 27 hombres y 12 mujeres   |                           | suero, sangre, orina               | no se ve afectada por la edad, el peso, el sexo y la ingesta de proteínas, es un excelente indicador de la tasa de filtración glomerular         | Nivel de cistatina-C y albuminuria   | 2,7mg/l  | 2,7 ± 3,8 mg/L    |             |
| 13 | Precisión diagnóstica de la cistatina C sérica para el reconocimiento temprano de la nefropatía en la diabetes mellitus tipo 2                        | Suman Sapkota, Sajoo Kshivada, Shrijana Shrestha, Nirmal Baral, Robin Maskey, Shankar Majhi, Lal Chandra y Madhab Lamtal | ESJU      | 2021 | Estudio prospectivo   | Revista Internacional de Nefrología                                    | <a href="https://doi.org/10.1155/2021.5884126">https://doi.org/10.1155/2021.5884126</a>   | Pacientes diabéticos y pacientes sanos                   | 52 años                                     | 50 pacientes             | hombres y mujeres         | Diabetes tipo II          | sangre y orina                     | la raza/etnicidad afecta los niveles de cistatina C  | glucosa en sangre, la creatinina sérica y urinaria y la HbA1c en sangre.   |  | 1,68 mg/l         | 0,23-1 mg/l |
| 14 | Valor diagnóstico de la cistatina C para el diagnóstico de daños renales tempranos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2                          | Dulce María García Espigosa, Anayela Valdes Castillo, Flor Angel Zurita Nelestein  | Cuba      | 2018 | Estudio transversal analítico                                 | Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas                           | <a href="http://scielo.sic.cu/pdf/rii/v27n4/18106-418.pdf">http://scielo.sic.cu/pdf/rii/v27n4/18106-418.pdf</a>   | Pacientes diabéticos DMIC sin antecedentes de nefropatía | 30 y 85 años                                | 70 pacientes             | hombres y mujeres         | Diabetes Tipo II          | sangre, suero, orina               | CysC estaban asociadas significativamente con la edad, el sexo masculino, el maximo nivel de   | creatinina y CysC séricas  | 1,8 ± 0,7 mg/l   | 0,58 - 1,03 mg/l  |             |
| 15 | Evaluación de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes diabéticos utilizando ecuaciones basadas en creatinina y en cistatina C    | Vilche Juárez Alejandro, Mario, Teresa Tale Santiago, Bolívar Marina, Correa Viviana                                     | Argentina | 2021 | Estudio transversal   | Revista Bioquímica y Fisiología Clínica                                | <a href="https://www.revistabioyfo.com.ar/index.php/bioyfo/article/view/1107140">https://www.revistabioyfo.com.ar/index.php/bioyfo/article/view/1107140</a> | Pacientes con diabetes mellitus tipo II                  | 40 a 70 años                                | 156 pacientes diabéticos | Masculino-Femenino        | Diabetes Tipo II          | Suero y sangre total               | Se ha descrito que las concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en la concentración sérica de cistatina C | alta estabilidad en suero; 12 métodos de medida inmunológicos fácilmente automatizables (Inmunoensayos) y un índice de individualidad bajo, que permite tener valores de referencia poblacionales útiles | creatinina en suero y orina, hemoglobina glicosilada, albúmina |                   |             |
| 16 | Determinación de Cistatina C como factor pronóstico de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2                                     | Zúliga Romero NE, Ponce Rosas ER, Jiménez Galván L, Acevedo Gilles O, Vicentello Ayala                                   | México    | 2016 | Estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional | Medicina Familiar  | <a href="https://www.medigrapho.com/publicaciones/fam/2016/feb/16fam0538.pdf">https://www.medigrapho.com/publicaciones/fam/2016/feb/16fam0538.pdf</a>       | Pacientes con Diabetes mellitus II                       | Mayores de 20 años de edad                  | 111 pacientes            | Masculino Femenino        | Diabetes mellitus tipo II | Suero, sangre total y orina de 24h | no es modificada con factores como dieta, nutrición, proceso inflamatorio y masa muscular  | creatinina sérica, índice de filtración glomerular, depuración de creatinina en orina de 24 horas, Cistatina C,  |  |                   |             |
| 17 | La cistatina C urinaria y la proteinuria tubular predicen la progresión de la nefropatía diabética  | Sang Soo Kim, MD; Sang-hoon canción, MD; En Joo Kim, MD; Yun Kyung Jeon, MD; So Hyun Kim, MD, Dr.                        | Corea     | 2013 | Estudio observacional prospectivo                             | Cuidado de la Diabetes   | <a href="https://doi.org/10.1187/0011-2849">https://doi.org/10.1187/0011-2849</a>   | pacientes que asisten al Departamento de endocrinología  | 218 años                                    | 264 pacientes            | 115 hombres y 112 mujeres | Diabetes tipo II          | sangre, orina                      | el aumento de la cistatina C urinaria ha sido reconocido como un marcador de disfunción tubular renal  |  | 1,57mg/l   | 0,3-1,1mg/l       |             |