



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**COMPARACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT,
DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C
EN LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DR. JUAN PABLO BAAS CRUZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
NEFROLOGIA**

ASESOR:

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL Unidad de adscripción: UMAE HE CMN SXXI

Autor:

Apellido:

Paterno: BAAS Materno CRUZ Nombre: JUAN PABLO

Matrícula: 99332486 Especialidad: NEFROLOGIA Fecha Grad. 28 / 02/ 2009

Asesor:

Apellido:

Paterno: TRINIDAD Materno RAMOS Nombre: PEDRO

Matrícula: 6345867 Especialidad: NEFROLOGIA Registro: R-2008-3601-90

Título de la tesis:

COMPARACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Resumen:

INTRODUCCIÓN: La Cistatina C es una proteína producida por las células nucleadas del cuerpo, es filtrada libremente y reabsorbida en el tubulo renal, sus concentraciones son independientes de la raza, sexo, masa muscular y actualmente existen estudios que han demostrado sus beneficios para estimar el filtrado glomerular (FG), sin embargo existen pocos estudios que comparen diversos métodos para este fin.

OBJETIVO: Comparar la determinación sérica de Cistatina C, con las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y la depuración de creatinina en orina de 24 hrs, para estimar el FG en sujetos sanos y con Enfermedad Renal Crónica (ERC).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal analítico. Se seleccionaron pacientes adscritos a la consulta externa de Nefrología del HE CMN SXXI, que acudieran de manera subsecuente, con diagnóstico de ERC de cualquier etiología, con función renal estable en los últimos 3 meses y sujetos que acudieron a la clínica de Pretrasplante de esta unidad, como potenciales donadores renales, a los cuales se les descartó durante el protocolo de trasplante, patología renal. Se tomaron medidas antropométricas y durante la visita se tomó una muestra de sangre venosa, determinando los niveles séricos de Cistatina C por medio de nefelometría. Se realizó la estimación del FG a través de las fórmulas MDRD, Cockcroft-Gault.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se usó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron en medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se calculó el índice de correlación de Pearson entre los resultados del FG obtenido por determinación de Cistatina C y el cálculo del FG por los otros métodos.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 80 sujetos, 11 sanos y 69 en algún estadio de enfermedad renal de acuerdo a la Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Se encontró una correlación de 0.79 entre la depuración de Creatinina y Cistatina C, la correlación entre la formula MDRD y la Cistatina C se encontró en 0.80, ambas con una $p= 0.0001$. La correlación entre la fórmula de CG y Cistatina C fue de 0.80 y la correlación entre Creatinina sérica y la determinación de Cistatina C fue de 0.91, ambas con una $P= 0.0001$

CONCLUSIONES: La Cistatina C correlaciona positivamente con otros métodos para estimar el FG, la facilidad en su medición la convierte en una buena alternativa para estimar la filtración glomerular.

Palabras Clave:

1) FILTRADO GLOMERULAR 2) CISTATINA C 3) _____

4) _____ 5) _____ Pags. 22 Ilus. 5

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

Para ser llenado por el jefe de Educación en Salud

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AUTORIZACIÓN DE TESIS

COMPARACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CMN SIGLO XXI**

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **05/08/2008**

Estimado Pedro Trinidad Ramos

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

COMPARACION ENTRE LAS FORMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACION DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3601-90

Atentamente

Dr(a). Mario Madrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme el maravilloso don de la vida, por guiarme y por estar siempre a mi lado.

A MIS PADRES

Por ser un ejemplo en mi vida, por apoyarme siempre, en las buenas y en las malas, por enseñarme a luchar por lo que uno quiere y no desistir hasta lograrlo a pesar de las adversidades. Les quiero mucho.

A MIS HERMANOS

Por ser un aliciente para ser mejor cada día, por apoyarme y brindarme todo su cariño.

A TODA MI FAMILIA

Mis abuelos, tíos y primos por demostrarme cuanto me quieren y por consentirme tanto.

AL DOCTOR PEDRO TRINIDAD RAMOS

Por brindarme la oportunidad de realizar la especialidad en este hospital, por apoyarme y ser un ejemplo a seguir. Muchas gracias.

A MIS MAESTROS

Las Doctoras Velásquez, Ramos, Meza, Pineda, Flores, Miranda, Palomo y los Doctores González, Romero y Félix quienes durante este tiempo me han brindado sus conocimientos y su confianza; Un agradecimiento especial a las Doctoras Jiménez y Martínez por brindarme además, su amistad y su consejo en varios momentos difíciles durante estos años.

A MIS AMIGOS

Que iniciamos hace ya unos años este largo, pero hermoso camino llamado residencia, en especial a Pedro, Ana y Brenda por todo su apoyo y comprensión, mi gratitud por siempre.

A MIS COLEGAS Y AMIGOS

Armando, Abraham, Karina y Daniel con quienes he compartido muchas experiencias en los últimos 3 años, buenas y malas, pero todos enriquecedoras, gracias por permitirme aprender de cada uno de ustedes y por brindarme su amistad.

A MIS COMPAÑEROS

Por tolerarme durante toda la residencia, por enseñarme e interrogarme y por todos los momentos de convivencia intra y extrahospitalaria.

A TODOS

A quienes de una u otra manera han participado en mi formación y en mi vida.

INDICE

	Pagina
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVO.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	21

COMPARACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Baas-Cruz J, Trinidad-Ramos P.

INTRODUCCIÓN

La detección precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) permite el inicio de las medidas de preservación de la función renal, retrasando la aparición de insuficiencia renal terminal y la utilización de tratamientos sustitutivos. El filtrado glomerular (FG) es considerado como el mejor marcador de la función renal y la creatinina sérica es el parámetro bioquímico usado de rutina para estimar la tasa de filtrado glomerular. Existen distintas sustancias endógenas y exógenas que han sido usadas para medir el FG, sin embargo su medición es laboriosa y poco práctica en la actividad diaria. Las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) han sido recomendadas por la National Kidney Foundation (NFK) para estimar la tasa de filtrado glomerular, sin embargo ambas ecuaciones se han reportado inexactas en algunas poblaciones. La cistatina C es una proteína producida por las células nucleadas del cuerpo, es filtrada libremente y reabsorbida en el túbulo renal. Sus concentraciones séricas son independientes de la raza, sexo, y masa muscular. Por tal motivo es propuesta como un buen marcador de la función renal.

OBJETIVO

Comparar la determinación sérica de Cistatina C, con las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y la depuración de creatinina en orina de 24 hrs, para estimar el FG en sujetos sanos y con ERC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico. Se seleccionaron pacientes adscritos a la consulta externa de Nefrología del HE CMN SXXI, que acudieran de manera subsecuente, con diagnóstico de ERC de cualquier etiología, con función renal estable en los últimos 3 meses. Se seleccionaron sujetos que acudieron a la clínica de Pretrasplante de esta unidad, como potenciales donadores renales, a los cuales se les descartó durante el protocolo de trasplante, patología renal. Se tomaron medidas antropométricas y durante la visita se tomó una muestra de sangre venosa, determinando los niveles séricos de Cistatina C por medio de nefelometría. Se realizó la estimación del FG a través de las fórmulas MDRD, Cockcroft-Gault.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron en medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se calculó el índice de correlación de Pearson entre los resultados del FG obtenido por determinación de Cistatina C y el cálculo del FG por los otros métodos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 80 sujetos, 36 (45%) del género masculino y 44 (55%) del género femenino, con una edad entre 18 y 78 años (47.5 ± 17). De los 80 sujetos que participaron en el estudio, 11 (13.75%) fueron sanos y 69 (86.25%) se encontraban en algún estadio de la enfermedad renal crónica, distribuyéndose de la siguiente manera: estadio 1, 9 (11%), estadio 2, 23 (28.75%), estadio 3, 21 (26.25%), estadio 4, 9 (11%) y estadio 5, 7 (8.75%). Se encontró una correlación de 0.80 entre la fórmula CG y la Cistatina C y una correlación entre la Creatinina sérica y Cistatina C de 0.91 ambas con una $p=0.0001$. La correlación entre la depuración de Creatinina endógena y la Cistatina C fue de 0.76 y entre la fórmula MDRD y la Cistatina C se encontró en 0.80, con una $p=0.0001$.

CONCLUSIONES

La Cistatina C correlaciona positivamente con otros métodos comunes para medir y estimar la filtración glomerular. Su medición práctica, evita la frecuente incomodidad en algunos grupos de pacientes y en ocasiones errónea recolección de orina de 24 hrs, lo cual la convierte en una real alternativa para estimar el filtrado glomerular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre la Cistatina C, las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y depuración de creatinina en orina de 24 horas como método para estimar el filtrado glomerular en sujetos sanos y pacientes con enfermedad renal crónica?

INTRODUCCIÓN

La detección precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) permite el inicio de las medidas de preservación de la función renal y por lo tanto retrasa la aparición de insuficiencia renal crónica y los tratamientos de sustitución de la función renal.¹

La medición y/o estimación de la filtrado glomerular (FG) se considera como el mejor marcador de la función renal, éste se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde a la cantidad de plasma que queda libre de esta sustancia por unidad de tiempo, mientras que la estimación se realiza a través de formulas matemáticas en las cuales se incluye a la creatinina y a la Cistatina C.²

Los valores normales van en estrecha relación con la edad, sexo y superficie corporal, siendo aproximadamente 130 ml/min/1.73 m² en hombres jóvenes y 120 ml/min/1.73 m² en mujeres jóvenes.² Su medición nos permite además de identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, y realizar ajustes de dosis de fármacos nefrotóxicos.²

Además el FG, es el parámetro fundamental para clasificar la ERC de acuerdo a las guías de práctica clínica K-DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*) de la National Kidney Foundation (NKF) americana, confirmadas posteriormente por las guías internacionales K-DIGO (*Kidney Disease Initiative Global Outcomes*).^{3,4}

En base a éste se ha definido la ERC de acuerdo a la K-DOQI como anomalías del riñón estructurales o funcionales, con duración igual o mayor a tres meses, con o sin disminución del FG y de acuerdo a la KDIGO como un $FG \leq 60$ ml por minuto por 1,73 m² durante tres meses o más, con o sin daño renal, pudiendo clasificarse en 5 estadios como se describe en la tabla 1.^{3,4}

ESTADIO	FG (mL/min/1.73m²)
1	90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

Tabla 1. Estadios de la Enfermedad renal crónica de acuerdo a la K-DOQI

La sustancia ideal para la determinación de la filtración glomerular debe de poseer las siguientes características: Debe de ser libremente filtrada por el glomérulo, no se debe de reabsorber, no debe ser secretada y no debe de ser sintetizada, ni metabolizada a nivel renal. De tal manera que la cantidad de la sustancia filtrada debe ser igual a la sustancia excretada. ⁴ La Inulina un

polisacárido de fructosa, ha sido considerada como la sustancia ideal para determinar el filtrado glomerular, debido a que cumple con las características previamente comentadas, sin embargo, este método es difícil de realizar en la práctica clínica debido a sus dificultades técnicas, ya que exige la infusión constante de dicha sustancia exógena y a la vez recolección minutada de la orina.

⁴ En la actualidad distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para estimar el FG. Entre las sustancias exógenas se encuentra distintas moléculas marcadas con isótopos radioactivos-(125iodotalamato, 51Cr-EDTA, 99TMDTPA) y últimamente también no isotópicas (iohexol, Iotalamato), las cuales tiene como ventaja permitir evaluar la Filtración glomerular y la excreción tubular, sin embargo tiene varias desventajas, entre ellas la exposición a sustancias radioactivas, su difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico, necesidad de metodología no disponible de manera habitual en la mayoría de los laboratorios clínicos, no se aplican a niños y embarazadas y los principales radioisótopos como

el Iothalamato y Tc-DTPA tienden a sobreestimar por 14.6-25.9 ml/min/1.73 m² y 3.5-13.5 ml/min/1.73 m² el FG. ⁶

Entre las sustancias endógenas, la concentración sérica de creatinina es la prueba más utilizada; Sin embargo distintas proteínas de bajo peso molecular como la Cistatina C, β-traza proteína y β2-microglobulina han sido también estudiadas aunque con resultados no concluyentes. ⁷

La creatinina es un aminoácido derivativo con un peso molecular de 113 daltons, ésta es libremente filtrada por el glomérulo y es secretada por las células tubulares proximales, por tal motivo es de suponer que la depuración de creatinina sobreestime el Filtrado glomerular. ⁸

La generación de creatinina es determinada primariamente por la masa muscular y la ingesta dietética con variaciones en los niveles séricos, observados entre diferentes edades, geografías, etnias y grupos raciales. ⁹

La eliminación extrarrenal de creatinina también puede estar incrementada aún en niveles bajos y este incremento se encuentra relacionado con la degradación de la creatina por bacterias intestinales, puede ser afectado también por el uso de fármacos, entre los cuales se encuentran Incluidos el trimetoprim y la cimetidina inhibiendo su secreción, reduciendo su depuración y elevando sus niveles séricos, sin alterar el filtrado glomerular; sin embargo ésta puede ser normal en individuos con deterioro de la función renal, pues no se eleva hasta que el FG desciende por debajo del 50% del valor normal. ¹⁰

Recientemente se han publicado guías por la Nacional Kidney Foundation (NFK) recomendando el uso de ecuaciones a partir de la concentración de creatinina sérica y de variables como la edad, el género, la raza y la masa corporal, para una valoración más exacta de la función renal. ^{11,12}

Las fórmulas Cockroft-Gault y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) han sido recomendadas por la Nacional Kidney Foundation (NFK) para estimar la tasa de filtrado glomerular. ¹³ Sin embargo ambas ecuaciones se han reportado inexactas en algunas poblaciones. ¹⁴

La formula Cockroft–Gault fue desarrollada en 1973 con datos de 249 hombres con depuraciones de creatinina entre 30 a 130 ml/min. Ésta utiliza parámetros bioquímicos, como la creatinina, así

como parámetros antropométricos como el peso, para calcular la depuración de creatinina.

Esta fórmula sobreestima sistemáticamente el FG por la secreción tubular de creatinina, y los valores no se ajustan al área de superficie corporal, una comparación con depuraciones de creatinina normales requieren mediciones de peso, área de superficie corporal y ajuste a 1.73 m²

14

La ecuación MDRD es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio "Modification of Diet in Renal Disease" el cuál se realizó para evaluar el efecto de una dieta baja en proteínas en la progresión de la ERC. El objetivo era obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault y que fuera una estimación del FG y no de la depuración de creatinina.

¹⁵ Se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos de ambos sexos con ERC con predominio de la raza blanca. Se utilizó como medida del FG el aclaramiento con 125-I-Iotalamato que presentó un valor medio de 40 mL/min1.73m².

Esta ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: las concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la raza, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6, la cuál finalmente, se validó en una población de 558 individuos con ERC, distintos de los utilizados para la obtención de la misma. ¹⁵

Este mismo grupo publicó un año después, una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4), la cuál no precisa de la concentración sérica de urea, ni albúmina manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original pero de más fácil aplicación. ¹⁶ Sin embargo a pesar de todas las consideraciones hechas la ecuación MDRD desestima el filtrado glomerular hasta en un 29% en pacientes sanos. ¹⁷

La Cistatina C es una proteína con un peso molecular de 13 kdaltons, no glicosilada, producida por todas las células nucleadas del cuerpo, su bajo peso molecular y un alto punto isoeléctrico le permiten ser filtrada libremente y reabsorbida en el túbulo renal, por lo que retorna a la circulación en forma intacta, aunque puede retornar luego de la degradación bajo la forma de péptidos menores o de sus aminoácidos constituyentes. En la orina se encuentra en concentraciones casi

indetectables, es por ello es que se le ha propuesto como un buen marcador de la función renal. Sus niveles séricos se encuentran entre 0.55 a 0.99 mg/L y las concentraciones séricas parece ser independiente de la edad, sexo, masa muscular, motivo por el cuál se ha considerado como un marcador fiable de la función renal.^{18,19}

Existen diversos estudios que demuestran el beneficio de la utilización de los niveles de Cistatina C con respecto a la depuración de creatinina y los niveles de creatinina sérica en diversas enfermedades renales y en distintos tipos de poblaciones.

Entre otros Mussap y cols. Documentaron la mayor especificidad de la Cistatina C en la evaluación de la Función Renal, resaltando la falta de precisión de los marcadores tradicionales en la detección de cambios tempranos del filtrado glomerular y en la monitorización del curso de la nefropatía diabética.²⁰

Tan y cols. realizaron un estudio sobre la exactitud y la fiabilidad de la medición de la función renal en pacientes con diabetes tipo 1 comparando la Cistatina C y la creatinina, utilizando el aclaramiento de iohexol como patrón de oro, debido a la importancia de detectar precozmente el inicio de la nefropatía en estos pacientes, se seleccionaron casos con niveles de creatinina dentro de la normalidad, señalando a la Cistatina C como un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal teniendo más exactitud que la creatinina, la estimación por la fórmula de Cockcroft -Gault y que la depuración de creatinina.²¹

Los niños constituyen otro grupo de pacientes en los que la creatinina no es adecuada para detectar leves reducciones en el filtrado glomerular, ya que la edad y la masa muscular lo dificultan.²² También se ha sugerido como marcador más precoz en pacientes con trasplante renal permitiendo un diagnóstico más precoz de la recuperación de la función renal, particularmente en pacientes con retraso en el funcionamiento del injerto.²³

Sin embargo a pesar de la publicación en los últimos años de estudios longitudinales a favor de la Cistatina C como medidor de la función renal, comienza a demostrarse la existencia de factores que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar sus resultados.

En un estudio cohorte que recoge las características de los niveles de Cistatina C y de creatinina en una población de 8.592 individuos, se encontró que los niveles de Cistatina C están influenciados por múltiples factores independientemente de la función renal como son el uso de esteroides, asociándose con un incremento de sus niveles séricos. Así mismo es conocido que en la patología tiroidea altera el filtrado glomerular, de modo que en pacientes con hipotiroidismo se incrementa el nivel de Cistatina y disminuye en el hipertiroidismo. Dado que las hormonas tiroideas actúan sobre el metabolismo general podrían influenciar también el nivel de Cistatina C independientemente de la función renal.²⁴

De esta manera podemos identificar que la mayoría de los métodos utilizados para la medición del FG requieren de infraestructura y metodología laboriosa, que no siempre son cómodos para los pacientes y que tienden a sobreestimar o subestimar los niveles del FG, por tal motivo nos proponemos comparar diversos métodos de medición del FG en busca de uno conveniente, exacto y que sea aplicable en la práctica clínica diaria .

JUSTIFICACIÓN

El FG es la mejor forma de evaluar la función renal, sin embargo algunos métodos utilizados para su medición requieren de infraestructura y metodología laboriosa, que no esta al alcance de todos los centros hospitalarios por no contar con departamentos de medicina nuclear en el caso de requerir radioisótopos, asimismo las fórmulas matemáticas hasta ahora conocidas incluyen a la creatinina, cuyos niveles séricos son influenciados por múltiples factores ya mencionados, mientras que la depuración endógena de dicha sustancia demanda la adecuada recolección de orina en 24 horas, la que resulta incómoda y difícil para ciertos grupos de pacientes y no es infrecuente incurrir en recolecciones incompletas con medición errónea del FG. Por tal motivo es necesario correlacionar el FG estimado a través de diversos métodos como las fórmulas MDRD, Cockcroft Gault y Depuración de creatinina endógena con la determinación de los niveles séricos de Cistatina C, en busca de un método simple, exacto y mínimamente invasivo para estimar el filtrado glomerular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre la Cistatina C, las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y depuración de creatinina en orina de 24 horas como método para estimar el filtrado glomerular en sujetos sanos y pacientes con enfermedad renal crónica?

OBJETIVO

Comparar la determinación sérica de Cistatina C con las ecuaciones Cockcroft-Gault, MDRD y la depuración de creatinina en orina de 24 hrs, para estimar el filtrado glomerular en sujetos sanos y con Enfermedad Renal Crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico en el Departamento de Nefrología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el mes de Julio del 2008.

Se seleccionaron pacientes adscritos a la consulta externa de Nefrología de esta unidad que acudían de manera subsecuente, con diagnóstico de ERC de cualquier etiología. Se realizó la revisión del expediente clínico de cada uno de los pacientes con el fin de evaluar la función renal mediante el análisis de la química sanguínea y la depuración de Creatinina en orina de 24 hrs de los últimos 3 meses, esto, con el fin de descartar algún proceso de agudización de la función renal en el momento de la valoración. Una vez habiendo corroborado que la función renal se encontraba estable, se realizó una breve entrevista a cada paciente con el fin de descartar la ingesta de fármacos como esteroides y hormonas tiroideas.

Por otra parte se seleccionaron sujetos que acudieron a la clínica de pretrasplante renal de este hospital, como potenciales donadores renales, a los cuales se les descartó durante el protocolo de trasplante, a través de pruebas bioquímicas y de imagen patología alguna a nivel renal. Siendo considerados como sujetos sanos desde el punto de vista renal, estos individuos fueron nuestros controles. Se realizaron mediciones antropométricas (peso y talla) a ambos grupos durante la visita inicial, éstas, se utilizaron para el desarrollo de las fórmulas matemáticas destinadas a estimar el FG. A ambos grupos se les solicitó una nueva química sanguínea y depuración de creatinina en orina de 24 hrs y durante la visita se tomaron 5 ml de sangre venosa, la cuál se procesó en el laboratorio de Nefrología determinando los niveles séricos de Cistatina C por medio de nefelometría.

Para la estimación del FG por medio de Cockcroft-Gault se utilizó la siguiente fórmula¹⁴:

Dep de Cr = $\frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{Cr (mg/dl)}}$

72x Cr (mg/dl)

multiplicada por 0.85 en caso de mujeres.

La estimación del FG por la ecuación MDRD 4 se realizó mediante la siguiente fórmula¹⁷:

$FG = 186 \times (Cr \text{ plasmática}/88.4) - 1,154 \times (Edad) - 0.203 \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si raza negra)}$
ajustando a /1.73 m² de superficie corporal.

La medición de los niveles séricos de Cistatina C se reportaron en mg/L, realizando la conversión a ml/min de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$FG_{cis} \text{ (ml/min)} = \frac{74.835}{CisC_{1.333} \text{ (mg/L)}}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron en medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Se calculó el índice de correlación de Pearson entre los resultados del FG obtenido por determinación de Cistatina C y el cálculo del FG por los otros métodos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 80 sujetos, 36 (45%) del género masculino y 44 (55%) del género femenino. Gráfico 1. La edad de los participantes se encontró entre los 18 y 78 años, con una media de 47.5 ± 17 años.

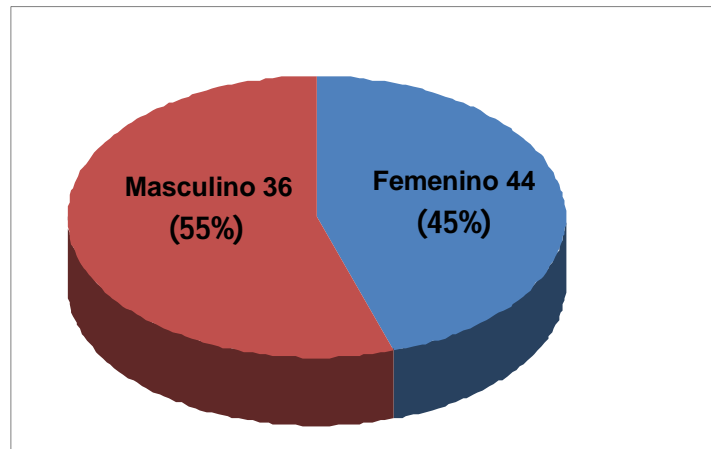


Gráfico 1: Distribución de los sujetos de acuerdo al género

De los 80 sujetos que participaron en el estudio, 11 (13.75%) fueron sanos y 69 (86.25%) se encontraban en algún estadio de la enfermedad renal crónica, distribuyéndose de la siguiente manera: estadio 1, 9 (11%), estadio 2, 23 (28.75%), estadio 3, 21 (26.25%), estadio 4, 9 (11%) y estadio 5, 7 (8.75%). Gráfico 2.

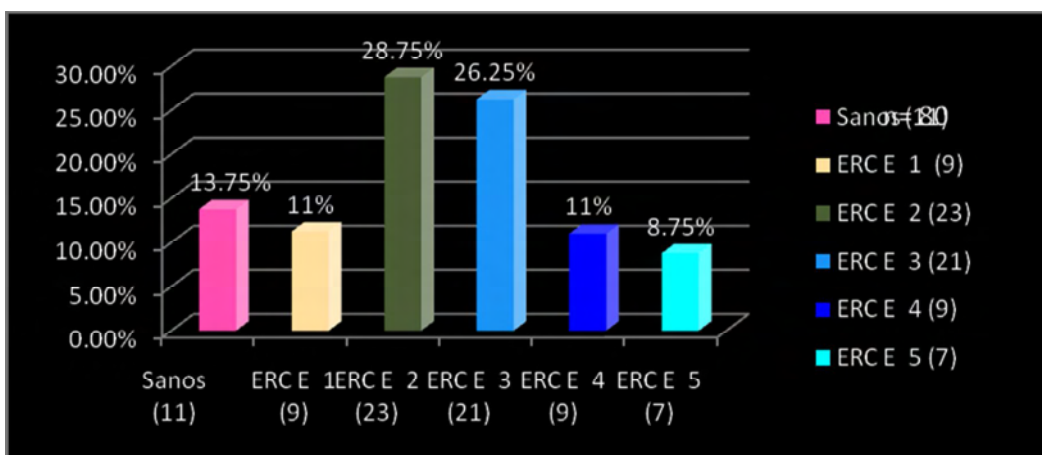


Gráfico 2. Distribución de los sujetos de acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica

Se midieron durante el estudio, la Creatinina Sérica y la Cistatina C, se estimó el filtrado glomerular por depuración de Creatinina y por las formulas CG y MDR, encontrando los resultados que se describen en la tabla 1.

Variable	Mínimo	Máximo	X±DS
Creatinina mg/dl	0.5	7.3	1.71± 1.2
DCr Endógena	7	178	61±34
CG	9	159	67±39
MDRD	7	177	62±38
Cistatina C mg/L	0.64	7.8	1.91±1.40
FG por Cistatina C	7.2	145	59±41

Tabla 1. Estimación del Filtrado Glomerular por los diversos métodos de estudio.

La correlación entre la creatinina sérica, la depuración de creatinina endógena y las fórmulas CG y MDRD, comparándola con la determinación sérica de Cistatina C.

Se encontró una correlación de 0.80 entre la fórmula CG y la Cistatina C y una correlación entre Creatinina sérica y Cistatina C de 0.91 ambas con una P= 0.0001. Figura 1

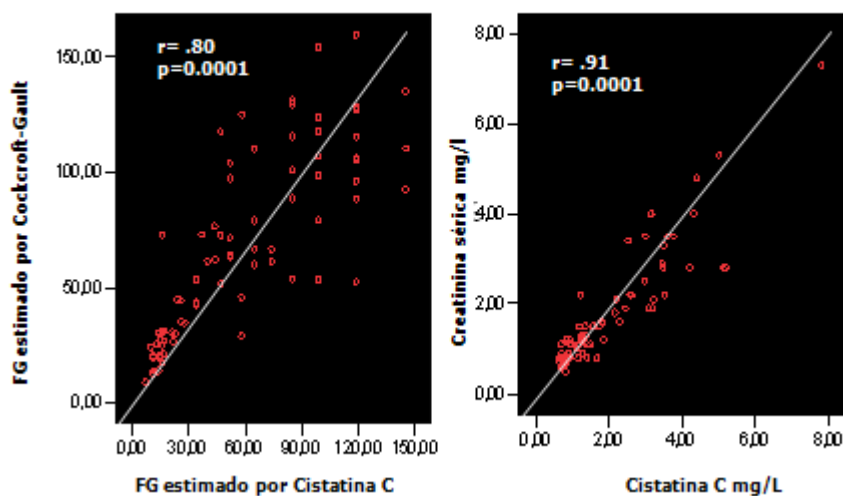


Figura 1. Coeficiente de correlación de Pearson entre la fórmula CG, Creatinina Sérica y Cistatina C

Se encontró una correlación de 0.76 entre la depuración de Creatinina endógena y la Cistatina C. La Correlación entre la fórmula MDRD y la Cistatina C se encontró en 0.80, ambas con una $p= 0.0001$. Figura 2

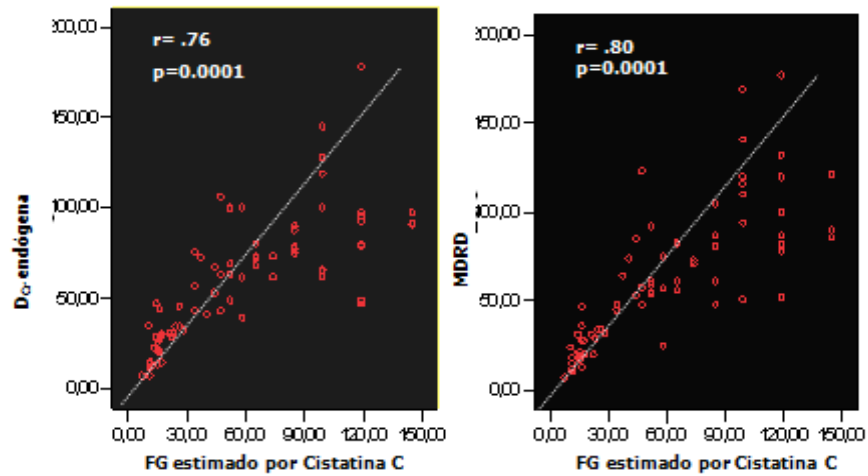


Figura 2. Coeficiente de correlación de Pearson entre la Depuración de Cr endógena, Fórmula MDRD y Cistatina C

DISCUSIÓN

La necesidad de una manera simple, exacta y mínimamente invasiva para medir el filtrado glomerular es un factor importante en la práctica nefrológica diaria.¹

Muchos métodos como los marcadores isotópicos, son invasivos, implican el uso de radiación, además de las muchas horas para la realización del estudio y no se encuentran al alcance de todos los centros hospitalarios; otros como la depuración de Creatinina en orina de 24 hrs implican cierto grado de incomodidad para el paciente y no es infrecuente incurrir en recolecciones incompletas, lo cuál da como resultado la estimación errónea del filtrado glomerular.⁶

Actualmente varias proteínas de bajo peso molecular, como la β 2 microglobulina y la Cistatina C se han propuesto como marcadores de la función renal, sin embargo la cistatina C es la que ha demostrado mejores resultados hasta ahora.⁷

Como se ha reportado en múltiples estudios la cistatina C permite identificar la enfermedad renal crónica, aún en sus estadios iniciales y existen reportes en los cuales se han documentado la posibilidad de detectar el deterioro de la función renal hasta con 24 hrs de anticipación, sobre todo en pacientes en unidades de cuidados intensivos y en pacientes pos trasplantados.^{18,23}

Por otra parte como se ha reportado en la literatura una de las ventajas de la Cistatina C con respecto a otros métodos para medir el FG es la poca influencia de la edad, peso y la talla en sus resultados, además de ser fácilmente medible sin la necesidad de recolecciones de orina de 24 hrs y brindando mayor exactitud, comparada con otros métodos.^{18,19}

A nivel mundial existen pocos estudios que correlacionen los diversos métodos para estimar el filtrado glomerular. Por tal motivo el objetivo de este estudio fue correlacionar los métodos mas comunes en la practica clínica diaria en nuestro medio para estimar el filtrado glomerular como son, la depuración endógena de creatinina en orina de 24 hrs y las ecuaciones Cockcroft-Gault y MDRD con la estimación del FG a través de la determinación sérica de Cistatina C.

En este estudio se encontró una correlación positiva entre los métodos estudiados, siendo la creatinina sérica la que tuvo una correlación mas alta con la Cistatina C.

Las formulas MDRD y CG tuvieron la misma correlación y la depuración de creatinina en orina de 24 hrs fue la que tuvo la correlación mas baja entre los métodos estudiados.

Esto contrasta con los resultados de un estudio realizado en Argentina por Chirchiu y cols, en la cuál participaron 41 pacientes divididos en 2 grupos, sujetos con creatinina sérica < de 1.2 mg/dl y sujetos con creatinina sérica de > 1.2 mg/dl, en la cuál compararon la depuración de Creatinina modificada con cimetidina, con las fórmulas de Larsson y Hoek (que utilizan los niveles séricos de Cistatina C) , las fórmulas MDRD y CG, encontrando con respecto a las fórmulas basadas en la medición de Cistatina C una correlación para la fórmula de Larsson en el grupo completo de 0.85 ($p = < 0.001$), en paciente con $Cr < 1.2$, de 0.75, y en el grupo con $Cr > 1.2$ de 0.85 ($p = < 0.001$). Para la ecuación de Hoek se encontró en el grupo completo una correlación de 0.86 ($p = < 0.001$) Para el grupo de sujetos con $Cr < 1.2$ se encontró una correlación de 0.76 y en pacientes con $Cr > 1.2$ una correlación de 0.86 con una $p = < 0.001$.²⁵

En este estudio se encontró una correlación mas alta entre la Cistatina C y la depuración de creatinina endógena que en el nuestro, sin embargo habrá que considerar que a este grupo de paciente se le administró Cimetidina, la cuál bloquea la secreción tubular de creatinina, lo cuál pudo haber influido en los resultados finales.

En otro estudio realizado por Hoek y cols, con un total de 93 pacientes usando como patrón de oro para medir el Filtrado glomerular el ¹²⁵I iotlamato, se comparó el FG obtenido mediante la medición de Cistatina C, creatinina sérica y la fórmula de CG, encontrando que la Cistatina C es una forma mas segura y precisa para estimar el Filtrado Glomerular comparada con los otros dos métodos.²⁶

Una de las debilidades de este trabajo es que no se comparó la correlación por grupos separados de pacientes considerados como sanos y pacientes con algún grado de enfermedad renal. Sin embargo si comparamos los resultados obtenido en el grupo general son similares a los reportados por el grupo de Chirchú y cols.

Habría que considerar también el hecho de que en este estudio no se estableció un patrón de oro para medir el FG, lo cual en un momento dado hubiera sido valioso ya que nos pudo haber proporcionado datos sobre cuál de los métodos estudiados se correlacionaba más con el patrón de oro.

Por otra parte a pesar que la creatinina C ha demostrado ser un marcador confiable para estimar el FG, la recolección de orina en 24 hrs nos proporciona información necesaria para la valoración integral del paciente con enfermedad renal crónica, como por ejemplo la determinación de proteinuria y la medición de urea urinaria, logrando con esta última el cálculo del KTV renal, así como la tasa de catabolismo proteico, que por sí mismo son parámetros útiles para estadificar al paciente renal.

CONCLUSIONES

- La Cistatina C correlaciona positivamente con otros métodos comunes para medir y estimar la filtración glomerular.
- Su medición práctica evita la frecuente incomodidad en algunos grupos de poblaciones y en ocasiones errónea recolección de orina de 24 hrs, lo cuál la convierte en una real alternativa para estimar el filtrado glomerular.
- A pesar de la sencillez y la confiabilidad en su medición, únicamente refleja la estimación del FG, mientras que la recolección de orina en 24 hrs nos proporciona información necesaria para la valoración integral del paciente con enfermedad renal crónica.

Anexo 1

COMPARACION ENTRE LAS FORMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACION DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA. BAAS-CRUZ J, TRINIDAD-RAMOS P.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PACIENTE CON ERC

NOMBRE:

AFILIACIÓN:

FECHA DE VALORACIÓN:

GENERO:

EDAD (AÑOS) :

PESO(Kg) :

TALLA (m) :

IMC (Kg/ m2) :

CAUSA DE LA ERC:

ESTADIO DE ERC:

MEDICAMENTOS:

FG PREVIO POR DepCr EN ORINA DE 24 HRS (ml/min) :

Cr PLASMÁTICA (mg/dl) :

Cr URINARIA (mg/dl):

VOLUMEN URINARIO (ml/24 hrs) :

FG POR COCKROFT- GAULT (ml/min) :

FG POR MDRD4 (ml/min) :

CISTATINA SÉRICA (mg/L):

FG POR CISTATINA C (ml/min) :

OBSERVACIONES:

Anexo 2

COMPARACION ENTRE LAS FORMULAS MDRD, COCKROFT-GAULT, DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y CISTATINA C EN LA ESTIMACION DEL FILTRADO GLOMERULAR EN SUJETOS SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA. BAAS-CRUZ J, TRINIDAD-RAMOS P.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS SUJETOS SANOS

NOMBRE:

AFILIACIÓN:

FECHA DE VALORACIÓN:

GENERO :

EDAD (AÑOS) :

PESO (kg) :

TALLA (m):

IMC (kg/m²) :

MEDICAMENTOS:

FG PREVIO POR Dep DE Cr EN ORINA DE 24 Hrs(ml/min):

CREATININA PLASMÁTICA: mg/dl

CREATININA URINARIA mg/dl

VOLUMEN URINARIO (ml/24 hrs) :

FG PORCOCKROFT- GAULT (ml/min) :

FG POR MDRD4(ml/min) :

CISTATINA SÉRICA (ml/L) :

FG POR CISTATINA C (ml/min) :

OBSERVACIONES:

BIBLIOGRAFIA

- (1) Jungers P: Screening for renal insufficiency: is it worthwhile? Is it feasible Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2082-2084.
- (2) Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's The Kidney Vol 1. Philadelphia, USA: WB Saunders, 2004:353-412.
- (3) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW y cols: Nacional Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, clasification, and stratification . Ann Intern Med 2003; 39: 137-147.
- (4) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Supl.1): S1-S266.
- (5) Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, y cols: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: I improving disease: a position statement from kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.
- (6) Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CL, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 1990; 16:224-235.
- (7) Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. J Am Geriatr soc 2002; 50: 1278-1282.
- (8) Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. Med Clin North Am 2005; 89:457-473.
- (9) Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinina: who are we missing? Nephrol Dial Transplant 2001;16:1042-1046.
- (10) Villa P, Jiménez M, Soriano M, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Critical Care 2005; 9 ; 2 : 139-143.
- (11) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina. Nephron 1976; 16:31-41.
- (12) Levey As, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Amore accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinina: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461-470.
- (13) Rigalleau V, Lasseur C , Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco I, Beauvieux M, Combe C, Gin H. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetic Subjects Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? Diabetes Care 2005; 28:838–843.

- (14) Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483.
- (15) The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:18-33.
- (16) Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinina. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155.
- (17) Rule A, Bergstralh E, Slezak J, Bergert J, Larson T. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399–405.
- (18) Martínez K, Simón J. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003; 48 (4): 216-222
- (19) Dharnidharka V, Kwon Ch, Stevens G Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: A Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-226.
- (20) Mussap M, Dalla- Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M , Nosadini R, Plebani M. Cystatin C is more sensitive marker than creatinina for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1453-1461.
- (21) Tan G, Lewis A, James T, Altmann P, Taylor R, Levy J. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2002; 25(11):2004-2009.
- (22) Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple Cystatin C–Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt Prediction Equations for Children. *Clinical Chemistry* 2005; 51(8): 1420–1431.
- (23) Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr H, Sauerbruch T and Woita R. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients *Kidney Int* 2006; 70: 204–210.
- (24) Arias I., Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. *NEFROLOGÍA* 2005; 25: 3.
- (25) Chiurciu C, Garcés N, Garay G, Holtz R, Douthat W, De Arteaga J, Capra R, Massari P. Utilidad de las ecuaciones basadas en la concentración serica de cistatina C en el estudio de la función renal. *MEDICINA* 2007; 67: 136-142.
- (26) Hoek F, Kemperman F, Krediet R. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rat. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18: 2024–2031