



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“CISTATINA C COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y/O DAÑO
RENAL EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICA

PRESENTADO POR: XÓCHITL RIVERA HERRERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN: MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS: JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**Cistatina C como marcador de riesgo
cardiovascular y/o daño renal en
pacientes con síndrome metabólico**

Autor: Xóchitl Rivera Herrera

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Interna

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Director de la Tesis: Médico Adscrito Medicina Interna. Hospital General Ticomán SSDF

Vo. Bo.

Dra. Leticia Rodríguez López

Asesor de Tesis: Médico Adscrito Medicina Interna. Hospital General Ticomán SSDF

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
1. Antecedentes.....	3
2. Planteamiento del problema.....	5
3. Pregunta de Investigación.....	6
4. Justificación.....	6
5. Hipótesis.....	6
6. Objetivo General.....	6
7. Objetivos Específicos.....	7
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
1. Aspectos Metodológicos.....	8
2. Diseño.....	8
3. Definición de variables.....	9
4. Selección de la muestra.....	10
5. Tipo de Muestreo.....	10
6. Cálculo de la muestra.....	11
7. Procedimientos.....	12
8. Plan de análisis estadístico.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
V. DISCUSIÓN.....	16
VI. CONCLUSIONES.....	16
VII. RECOMENDACIONES.....	17
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
IX. ANEXOS.....	21
1. Cronograma de actividades.....	21
2. Hoja recolectora de datos.....	22
3. Carta de consentimiento informado.....	23

I. Resumen

Objetivo: Comparar los puntos de corte de Cistatina C de mayor discriminación para RCV y daño renal en mexicanos con síndrome metabólico.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años, con SM, según los criterios de la NCEP-ATPIII. Se excluyeron aquellos en tratamiento con glucocorticoides, antibióticos, trastornos tiroideos y enfermedad renal crónica. Se estimó RCV determinando ITB, se midió Cistatina C sérica y se evaluó el DFR con la depuración calculada de creatinina. Para el análisis estadístico se utilizó media, desviación Estándar, porcentaje e intervalo de confianza 95%, U de Mann Whitney, Chi-cuadrada, prueba exacta de Fischer, y curva ROC. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

Resultados: Inicialmente se incluyeron 64 pacientes, 9 fueron eliminados debido a que no se confirmó el diagnóstico de SM por métodos de laboratorio o la información era insuficiente para el análisis. Cistatina C para detectar RCV en pacientes con SM determinado por ITB $p = .226$, sin embargo Cistatina C al igual que ITB para detectar DFR $p = .031$ y $.0001$ respectivamente. En el grupo de DFR se observó para las variables: edad $p = .0001$, IMC $p = .005$, diámetro de cintura $p = .023$ y creatinina sérica $p = .0001$, no siendo así en el grupo de RCV. Punto de corte de Cistatina C para identificar ITB < 0.9 a un nivel de 0.76 mg/L sensibilidad 88% con especificidad de 76%. Punto de corte de Cistatina C para DFR de 0.68 y 0.73 mg/L para < 90 ml/min y < 60 ml/min, sensibilidad-especificidad 68-94% y 73-100% respectivamente. Se compararon las áreas bajo la curva de Cistatina C, para identificar RCV elevado (ITB menor 0.9) y DFR (depuración de creatinina menor de 90), no existiendo diferencia estadísticamente significativa (Diferencia entre ABCs = 0.06 ± 0.12 ; $p = 0.3$).

Discusión: Cistatina C no es buen marcador para detectar RCV en pacientes con SM determinado por ITB puesto que no se obtuvo diferencia significativa, es de importancia mencionar que Cistatina C podría serlo en función del IMC ya que se observó en la tabla poblacional que hubo diferencia entre las variables en el grupo en búsqueda de deterioro de la función renal entre ellos IMC. Cistatina C al igual que ITB son buenos marcadores para detectar DFR. El punto de corte de Cistatina C de acuerdo a ITB es menor en pacientes mexicanos con SM comparada con la población anglosajona. Siendo también menor el punto de corte para detección de deterioro de la función renal con mejor sensibilidad y especificidad para TFG menor a 60 ml/min. No hay significancia estadística

de los puntos de corte comparados entre ambos grupos de riesgo (RCV y DFR) de allí la importancia de analizar en estudios futuros el intervalo de Cistatina C en pacientes mexicanos con o sin SM. Se observó también que Cistatina C es capaz de detectar deterioro de la función renal aun en estadios tan tempranos como 1 y 2 según la National Kindney Foundation con puntos de corte menores que los ya establecidos.

Conclusiones: Cistatina C no es un buen marcador de riesgo cardiovascular en función de ITB en SM pero es interesante recalcar que podría serlo en función del IMC. Los puntos de corte para pacientes mexicanos con síndrome metabólico son menores en comparación a la población anglosajona.

Palabras Clave: SM (Síndrome Metabólico), RCV (Riesgo Cardiovascular), ITB (Índice Tobillo-Brazo), Cistatina C, DFR (Deterioro de la Función Renal).

II. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes

El Síndrome Metabólico (SM) se refiere a una constelación de factores de riesgo de origen metabólico que se asocian directamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y Diabetes Mellitus (DM). (1) De acuerdo al tercer reporte del Panel de Tratamiento del Adulto respecto al Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP-APTIII por sus siglas en inglés “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III”) los componentes del SM que más contribuyen para el riesgo cardiovascular son la obesidad abdominal, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, el estado pro-inflamatorio y pro-trombótico. (2) Mismos que son medibles a través de la circunferencia abdominal, cuantificación sérica de triglicéridos, colesterol de alta densidad (HDL-C), tensión arterial y glucosa en ayuno. La presencia de 3 de 5 de estas variables constituyen el diagnóstico de SM. Hay una prevalencia alta en pacientes ancianos y a mitad de la vida, aunado al desarrollo de obesidad en la población. Varios grupos étnicos entre ellos los hispanos son particularmente susceptibles a este síndrome. (3)

Además del riesgo cardiovascular elevado, el SM se manifiesta clínicamente a través de la aterosclerosis progresiva, la enfermedad arterial periférica (EAP), el hígado graso no alcohólico y otros procesos degenerativos que presentan una morbilidad elevada, junto con otros estados co-mórbidos. (4) En particular, la EAP es una condición frecuente en la enfermedad cardiovascular y su prevalencia aumenta con la edad y con la acumulación de factores como DM, hipertensión, dislipidemia e hiperhomocisteinemia; (5) varios de ellos también componentes del SM. LA EAP es causada por la oclusión de las arterias de las extremidades y es una importante manifestación de la aterosclerosis sistémica. (6) Con frecuencia la EAP cursa asintomática; sin embargo, su estimación se puede realizar mediante la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). Se trata de un método útil, sencillo y económico, que puede realizarse al momento de la consulta, una determinación de $ITB \leq 0.9$ adquiere significado clínico en relación al riesgo isquémico vascular elevado. (7) Se sabe que pacientes con isquemia crítica de alguna extremidad (manifestación más severa de la EAP) con ITB bajo tienen una mortalidad anual del 25%. (8) Incluso estos pacientes en ausencia de antecedentes de Infarto de Miocardio o Evento Vascular

Cerebral tienen aproximadamente el mismo riesgo relativo de morir por causas cardiovasculares que los que lo tienen. (9) La U.S. Preventive Services Task Force recomendó realizar esta prueba de manera rutinaria para detección de la EAP. (10) En un estudio se determinó el rol que tiene el ITB en población afroamericana con sospecha de enfermedad coronaria, en ésta población se encontró que un ITB menor de 0.9 predecía la presencia de lesión de 3 vasos o de la arteria coronaria descendente con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 77%. (11) Otro estudio mostró que de todas las causas de mortalidad 3.8% representaron a pacientes con EAP y claudicación, 6.1% con EAP asintomáticos y 2% en el grupo control. Este estudio incluyó 1592 pacientes de Escocia quienes fueron seguidos prospectivamente por 5 años. (12)

Por otro lado tenemos que la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) ha sido actualmente reconocida como un problema de salud pública, se estima que para el 2030 más de 2 millones de personas en Estados Unidos (se desconoce el dato en México) necesitarán diálisis o trasplante renal por insuficiencia renal. Entre los factores de riesgo para desarrollar IRC se encuentran la edad mayor 60 años, hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60ml/min se asocia con el aumento de riesgo para desarrollar IRC y muerte prematura por enfermedad cardiovascular. (13) La TFG se mide con la depuración urinaria o plasmática de marcadores ideales como creatinina, inulina, EDTA, ácido diatilen triamino pentaacético o ioexol, sin embargo estas mediciones son complejas, costosas y difíciles para ser realizadas de forma rutinaria. (14) Además de que para su medición se requiere de recolección de orina de 24 horas ocurriendo de manera frecuente error en la medición. La concentración sérica de sustancias endógenas pueden verse afectadas por la secreción tubular renal ó reabsorción, generación y eliminación extrarrenal de los marcadores de filtración, por ello se ha propuesto a la Cistatina C, una proteína no glucosilada derivada de las células nucleadas libremente filtrada por el glomérulo como nuevo marcador para estimar la TFG. (15) En la actualidad se han identificado pocas circunstancias que alteran la producción de Cistatina C. Dosis altas de corticosteroides aumentan su producción, (16, 17) mientras que dosis bajas no la alteran. (18) La disfunción tiroidea también tiene un impacto sobre los niveles de Cistatina C. (19) En contraste con las concentraciones de creatinina los niveles de Cistatina C son menores en el hipotiroidismo y altas en el hipertiroidismo comparadas con el estado eutiroideo. (20) Sin embargo a pesar de estas asociaciones, investigaciones recientes sugieren que la

Cistatina C es mejor marcador de la TFG que la creatinina. (21) Estudios han demostrado la correlación significativa de Cistatina C con la edad en ambos sexos la cual se confirmó con un análisis de regresión lineal después de ajustar con la creatinina sérica. Los intervalos de referencia relacionados para la edad se establecieron para Cistatina C en menor de 0.95mg/L para mayores de 45 años y menor de 1.2mg/L para menores de 45 años. (22) Un estudio mostró la asociación de Cistatina C con SM en pacientes dislipidémicos y concluyó que la Cistatina C podría ser un marcador interesante de SM y aumento de riesgo cardiovascular y de riesgo renal. (23) En otro se demostró una gran asociación entre el índice de Masa Corporal (IMC) con Cistatina C elevada. (24) Además, se ha sugerido el papel de la cistatina C como marcador de enfermedad aterosclerótica (25) y predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes ancianos (26) independientemente de la función renal. Un estudio más demostró que después de ajustar para los factores de riesgo (edad, diabetes, tabaquismo, hipertensión, IMC, triglicéridos, colesterol LDL, HDL-C), Cistatina C se asoció significativamente con la presencia del primer evento de isquemia coronaria. (27)

En México la prevalencia de SM es de 26.6%, (28) y los principales factores de riesgo cardiovascular identificados en población urbana son la hipertrigliceridemia, el tabaquismo intenso y la diabetes mellitus. (29) Sin embargo, no se ha identificado la prevalencia de EAP en la población con SM mediante Cistatina C ni su relación con la función renal, así como tampoco se ha determinado los puntos de corte de Cistatina C en nuestra población. Dicha evaluación resulta relevante ya que encontrarlos aumenta la capacidad de detectar el riesgo cardiovascular (30) y EAP (31, 32)

Este trabajo analizó el papel de Cistatina C como biomarcador independiente de EAP, determinado por el ITB, en pacientes con SM, así como la determinación de puntos de corte de Cistatina C para riesgo cardiovascular y daño renal en población mexicana.

2. Planteamiento del Problema

Clínicamente, el SM se manifiesta a varios niveles incluyendo la progresión de aterosclerosis, la enfermedad arterial periférica (EAP), el aumento del riesgo cardiovascular, daño renal y alteraciones hepáticas. Todo lo anterior resalta la importancia de explorar nuevas metodologías para establecer el riesgo de las manifestaciones

cardiovasculares en pacientes con SM. Particularmente en México, esta información resulta de mucha utilidad ya que la prevalencia de SM en nuestra población oscila entre 13.61% y 26.6% (33) Es conveniente establecer los puntos de corte de mayor utilidad de Cistatina C para riesgo cardiovascular y/o daño renal.

3. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los puntos de corte del valor de Cistatina C de mayor discriminación de pacientes con riesgo cardiovascular y/o daño renal?

4. Justificación

En México, el costo económico derivado de las complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes con SM, alcanza hasta 317 millones de pesos al año; y muy probablemente se duplique en los próximos cinco años. Sin embargo, es posible limitar su progresión mediante la identificación de pacientes de alto riesgo y establecer su manejo adecuado e individualizado.

5. Hipótesis

Alternativa: Los valores de corte de Cistatina C como marcador de riesgo cardiovascular son menores en comparación con los valores como marcador de daño renal.

Nula: Los valores de corte de Cistatina C como marcador de riesgo cardiovascular son similares a los valores como marcador de daño renal.

6. Objetivo General

Comparar los puntos de corte de Cistatina C de mayor discriminación para riesgo cardiovascular y daño renal en pacientes mexicanos con SM.

7. Objetivos Específicos

- ✿ Identificar a los pacientes con SM.
- ✿ Cuantificar Cistatina C sérica en pacientes con SM.
- ✿ Determinar el riesgo cardiovascular (índice tobillo / brazo).
- ✿ Determinar el daño renal (Depuración de Creatinina)
- ✿ Determinar el punto de corte de Cistatina C para ambas enfermedades.
- ✿ Comparar ambos puntos de corte.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Aspectos Metodológicos

La población analizada fue pacientes de la consulta de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, SSDF identificados con SM en el período comprendido entre Abril de 2007 a Mayo de 2009. Se incluyó a pacientes con edad entre 18 y 80 años, identificados con SM, utilizando los criterios diagnósticos de la NCEP-ATPIII (tres o más de los siguientes datos: circunferencia ≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para mujeres; triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dL; colesterol de alta densidad (HDL) < 40 mg/dL en hombres, y < 50 mg/dL en mujeres; T/A $\geq 130/85$ mm Hg ó con terapia antihipertensiva, glucemia de ayuno ≥ 100 mg/dl ó con diagnóstico de DM). Previa aceptación por el comité de Ética del Hospital General de Ticomán, SSDF se invitó al paciente a participar en el estudio, y se solicitó la firma del “consentimiento de informado”. La identificación de SM se realizó inicialmente a través de métodos de análisis rápido llamado métodos POCT de sus siglas en inglés (Point Of Care Test) y a lo largo de la misma semana se confirmó este diagnóstico mediante análisis de laboratorio de rutina clínica; además de determinar otras variables de interés (creatinina, ácido úrico y Cistatina C). El riesgo cardiovascular se estimó a través del índice-tobillo-brazo (ITB), se calculó también la depuración de creatinina en base a la fórmula de Cockcroft Gault. .

2. Diseño

Transversal, analítico y comparativo.

3. Definición de Variables

VARIABLE (Índice / indicador)	TIPO	FUENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
SINDROME METABÓLICO	Independiente	Método POCT ("Point of care test") de colesterol HDL, triglicéridos y glucemia. Medición de tensión arterial. Medición perímetro de cintura con cinta métrica	Tres o más de los siguientes puntos 1) Perímetro de cintura mayor de 102cm en varones, ó mayor de 88 cm en mujeres. 2) Triglicéridos mayores de 150 mg/dL. 3) HDL-colesterol menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres. 4) Glucemia de ayuno mayor o igual a 100 mg/dL. 5) Tensión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg	Cualitativa nominal	1) Con síndrome metabólico 2) Sin síndrome metabólico
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Dependiente	Esfingomanometría braquial convencional	Tensión arterial $\geq 140 / 90$ mmHg en pacientes sin Diabetes Mellitus (DM), y $\geq 130 / 80$ mmHg en pacientes con DM	Cualitativa nominal	1) Con hipertensión arterial 2) Sin hipertensión arterial
INDICE TOBILLO/BRAZO	Dependiente	Ultrasonido Doppler para determinar la T/A brazo-tobillo	Con el paciente en posición supina, y con ayuda de ultrasonido Doppler, se obtiene el índice tobillo/brazo (ITB) midiendo la presión arterial sistólica de extremidades inferiores (arteria tibial posterior y dorsal pedia) como extremidades superiores (arteria braquial) de forma bilateral. Se divide por separado el valor sistólico de cada pierna entre el valor sistólico más alto de ambos brazos, y se considera con EAP si el ITB es igual o menor a 0.9.	Cuantitativa continua	1) ITB mayor de 0.91 2) ITB igual o menor de 0.9
OBESIDAD	Dependiente	Índice de masa corporal	Resultado del cálculo de índice de masa corporal = $(\text{Peso} / (\text{talla}^2))$	Cualitativa ordinal	Grados de obesidad I. 30-34.9 II. 35-39.9 III. >40
FUNCIÓN RENAL	Dependiente	Análisis en Suero	Función renal de acuerdo a los diferentes estadios de falla renal en función del cálculo de Depuración de Creatinina por fórmula de Cockcroft Gault.	Cualitativa ordinal	1. ≥ 90 ml/min 2. 60-89ml/min 3. 30-59 ml/min 4. 15-29ml/min 5. < 15ml/min
VALOR DE CORTE DE CISTATINA C	Dependiente	Análisis en Suero	Cistatina C	Cuantitativa ordinal	1. Menor de 0.6 2. 0.6-0.9 3. 0.9-1.2 4. Mayor a 1.2

4. Selección de la Muestra

Criterios de inclusión

- * Edad entre 18 y 80 años.
- * Pacientes con criterios para SM de acuerdo a ATPIII , con / sin Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial y/o antecedentes de enfermedad aterotrombótica (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral)

Criterios de no inclusión

- * Uso de Glucocorticoides
- * Pacientes bajo antibioticoterapia.
- * Pacientes con diagnóstico de trastornos Tiroideos.

Criterios de Eliminación

- * Retiro voluntario del estudio
- * Obtención de muestras biológicas no útiles para evaluación.

Criterios de Interrupción

- * Aumento en el número de complicaciones de SM que ameriten hospitalización.

5. Tipo de Muestreo

Pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna del H. G. Ticomán, detectados durante la consulta médica con SM a través de métodos POCT. Probabilístico Sistematizado.

6. Cálculo de la Muestra

El cálculo de la muestra se realizó en base a la prevalencia estimada de SM y el tipo de diseño experimental (34)

Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot (p(1-p))}{d^2}$$

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$ = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

La prevalencia estimada de pacientes con síndrome metabólico es de 26.6% y de Riesgo cardiovascular es de 15%. La menor diferencia de estas prevalencias es de 13.61 y 4%, respectivamente.

Se promediaron las prevalencias poblacionales esperadas de acuerdo a estudios previos, así como la diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable.

Promedio de prevalencia poblacional esperada = 18.5%

Promedio de diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable = 9.61%

$$n = \frac{\{(1.96)^2 [(0.185) (1-0.185)]\}}{(0.096)^2} \qquad n = \frac{0.5792}{0.009} = \mathbf{64.35}$$

7. Procedimientos

Durante la consulta, el residente en la consulta responsable del proyecto detectó los casos de síndrome metabólico en base a: peso, talla, circunferencia abdominal, presión arterial y mediciones POCT (glucemia y perfil de lípidos).

Una vez detectado con síndrome metabólico y cumpliendo los criterios de inclusión, se envió al paciente a programar su cita en la oficina de Medicina Interna el fin de semana más próximo (sábado) para evaluaciones adicionales.

La evaluación en la oficina de medicina interna incluyó:

- a) Toma de muestras de sangre y centrifugar en laboratorio clínico. Recuperar el suero y almacenar a -20C debidamente etiquetadas, para su análisis posterior.
- b) Determinación de índice tobillo / brazo, con apoyo de ultrasonido Doppler
- c) Cálculo de Depuración de creatinina con en base a fórmula de Cockcroft Gault.

8. Plan de Análisis Estadístico

Se analizaron los resultados con el programa estadístico SPSS. Estadística descriptiva mediante media, desviación Estándar, porcentaje e intervalo de confianza 95%, U de Mann Whitney, Chi-cuadrada y prueba Exacta de Fischer. Estadística Analítica a través de Curva ROC y U Mann Whitney. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

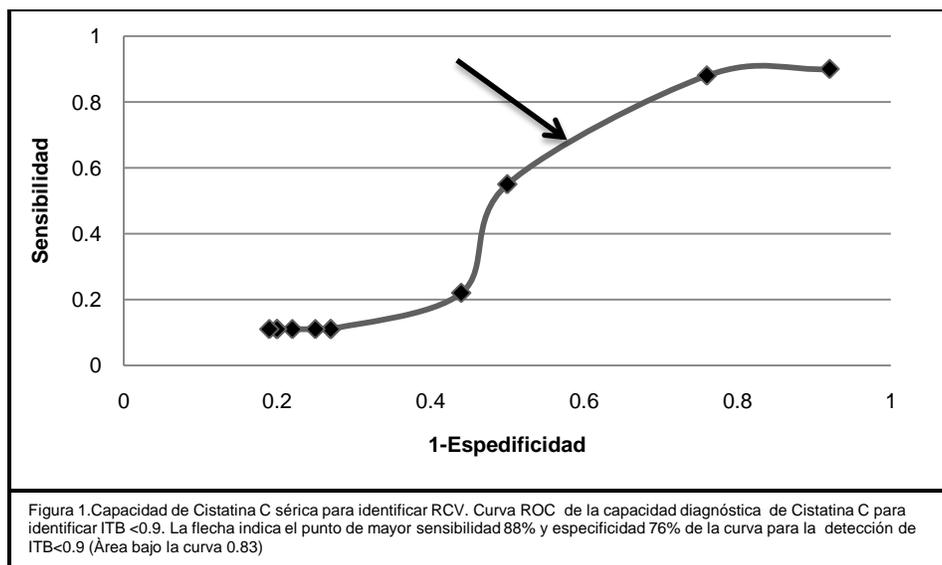
Inicialmente se incluyeron a 64 pacientes 9 pacientes fueron eliminados debido a que no se confirmó el diagnóstico de SM por métodos de laboratorio o la información era insuficiente para el análisis. Las características del grupo de estudio se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características poblacionales basales						
	Sin RCV ¹	Con RCV	p ³	Sin DFR ²	Con DFR	p
Pacientes (n) ⁴	43	12		44	11	
Edad (años) ⁵	53.12±13.64	53.5±10.32	.927	49.63±11.47	67.45±7.44	.0001
Género (H:M) ^{5†‡}	9:34	3:9	.512	9:35	8:3	.689
Diabetes (n) ⁵	31	9	.842	31	9	.449
IMC ^{6§}	31.46±5.21	29.74±5.57	.328	31.99±5.22	26.93±3.25	.005
Tabaquismo (n) ^{†‡}	10	4	.477	11	5	.877
Diámetro cintura [§]	95.31±18.88	99.08±8.05	.721	98.26±16.84	87.63±17.60	.023
HAS ⁷ (Si/No) ^{†‡}	27/16	6/6	.424	25/19	8/3	.495
T/A ⁸ Sistólica mmHg [§]	136.44±20.60	130.83±19.28	.498	133.34±18.20	142.72±26.11	.270
T/A Diastólica mmHg [§]	83.54±11.61	85.41±16.71	.923	85.01±13.33	79±8.75	.234
Triglicéridos mg/dl [§]	283.12±140.88	312.08±203.49	.983	297.35±167.88	253.5±73.86	.841
Colesterol Total mg/dl [§]	216.71±56.26	199.33±31.20	.257	212.97±55.90	213.5±31.45	.553
HDL- C ⁹ mg/dl [§]	37.93±10.80	34.54±10.60	.431	37.25±11.56	35.34±6.89	.638
LDL- C ¹⁰ mg/dl [§]	126.19±51.46	108.13±26.60	.100	121.25±50.03	126.26±38.65	.563
Glucosa mg/dl	155.02±68.76	181.58±55.41	.142	157.38±62.58	174.54±82.46	.674
Ácido Úrico mg/dl [§]	5.68±2.01	5.58±1.65	.967	5.29±1.47	7.30±2.77	.563
ITB ^{11§}	1.11±0.16	0.82±0.10	NA	1.06±0.19	0.98±0.22	.031
Cistatina C mg/L [§]	0.98±0.63	0.85±0.45	.226	0.71±0.19	1.95±0.66	.0001
Creatinina Sérica mg/dl [§]	0.94±0.66	0.66±0.30	.392	0.68±0.21	1.78±0.84	.0001
Depuración de Creatinina ml/min [§]	112.59±60.99	120.91±73.81	.846	133.79±55.43	36.85±14.10	NA

¹Riesgo Cardiovascular, ² Deterioro en la Función Renal, ³p≤0.05, ⁴número, ⁵Hombre:Mujer, ⁶Índice de Masa Corporal, ⁷Hipertensión Arterial Sistémica, ⁸Tensión Arterial, ⁹Colesterol de Alta Densidad, ¹⁰Colesterol de Baja Densidad, ¹¹Índice Tobillo/Brazo, NA no aplica. Las variables cuantitativas se compararon mediante [§]U-Mann Whitney y las variables categóricas mediante [†]x² ó [‡]Prueba exacta de Fisher de acuerdo a la distribución.

Se analizaron dos grupos referentes a RCV y DFR. Dentro del grupo de RCV se muestra que en las variables estudiadas no hubo diferencia significativa, mientras que en el grupo de DFR se apreció diferencia significativa entre los pacientes con riesgo con respecto a los que no lo tienen en las siguientes variables: Edad p=.0001, IMC p=.005, Diámetro de Cintura p=.023, ITB p=.031, Cistatina C p=.0001, creatinina sérica p=.0001

Con los resultados de Cistatina C en suero e ITB se construyó una curva ROC (figura 1) y se obtuvo el mejor punto de corte de Cistatina C para identificar ITB<0.9 a un nivel de 0.76 mg/L. Teniendo una sensibilidad de 88% y especificidad de 76%, área bajo la curva 0.83.



De acuerdo a los resultados de Cistatina C en suero y la depuración calculada de creatinina, se construyó otra curva ROC (figura 2) con diferentes grados de deterioro de la función renal (<90ml/min, <60ml/min, <30ml/min y <15ml/min) y nuevamente se obtuvo el mejor punto de corte de Cistatina C para cada grado de función renal alterada, a niveles de 0.68 y 0.73 mg/L para <90ml/min y <60ml/min, sensibilidad-especificidad 68-94% y 73-100% respectivamente. Se calculó el área bajo la curva para TFG<60=0.53, para TGF<90=0.89; sin embargo, en la TFG<30 no aplica, como se ilustra en las figura 2 y 3.

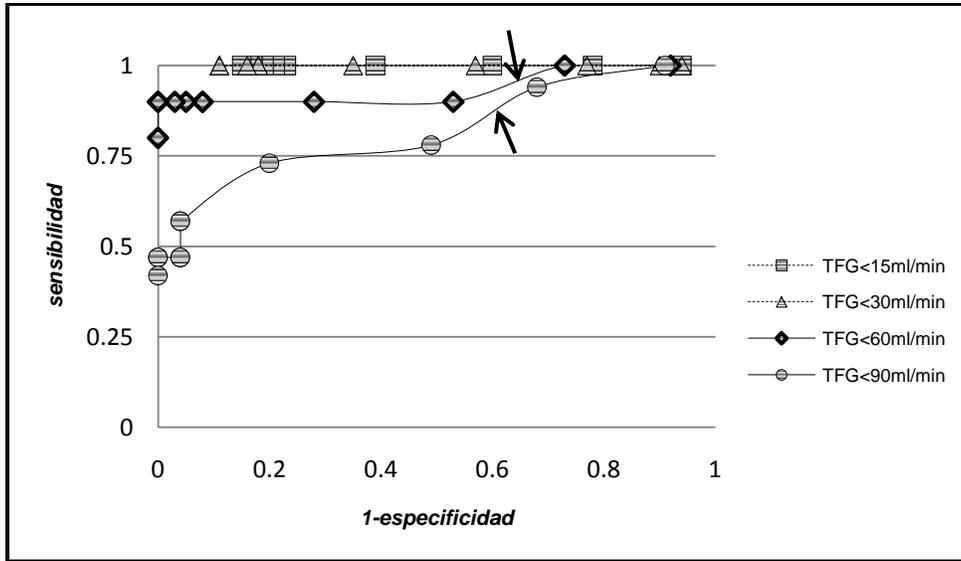


Figura 2. Capacidad de Cistatina C sérica para identificar deterioro en la función renal. Curva ROC de la capacidad diagnóstica de cistatina C para identificar diferentes grados de deterioro de la función renal. Las flechas indican los puntos de mayor sensibilidad y especificidad de la curva para la detección de TFG < 90 ml/min y < 60 ml/min.

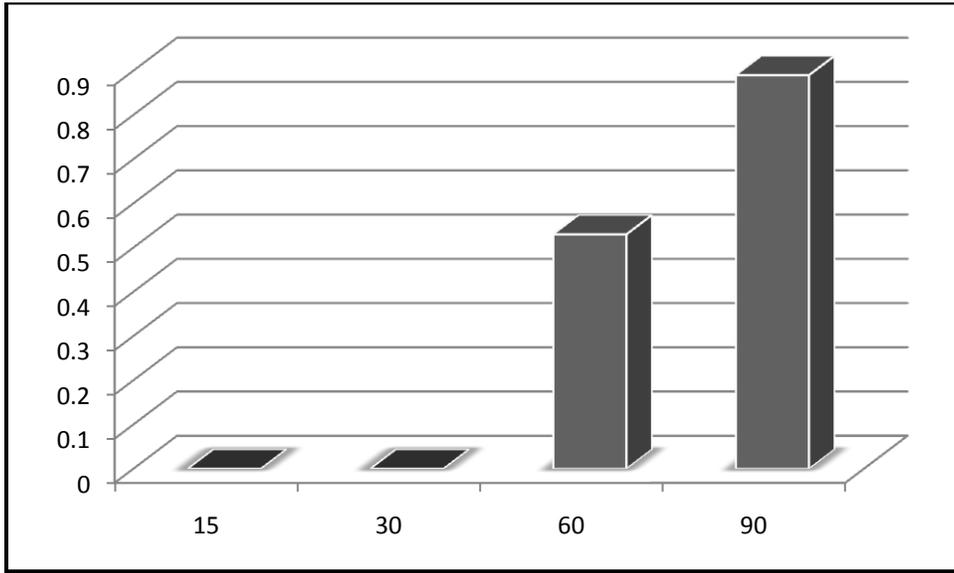


Figura 3. Áreas bajo la curva de Cistatina C sérica y deterioro en la función renal. Se graficaron las distintas áreas bajo la curva de Cistatina C obtenidas para la identificación de diferentes grados de alteración de la función renal, evaluada mediante la depuración de creatinina sérica.

Se compararon las áreas bajo la curva de Cys C, para identificar RCV elevado (ITB menor 0.9) y deterioro incipiente en la función renal (Depuración de creatinina menor de 90), no existiendo diferencia estadísticamente significativa (Diferencia entre ABCs = 0.06 ± 0.12 ; p 0.3)

IV. Discusión

En estudios previos se mostró la asociación de Cistatina C con SM en pacientes dislipidémicos y concluyó que la Cistatina C podría ser un marcador interesante de SM y aumento de riesgo cardiovascular y de riesgo renal. (23) En otro se demostró una gran asociación entre el índice de Masa Corporal (IMC) con Cistatina C elevada (24). Es de importancia mencionar que Cistatina C no es un buen marcador de riesgo cardiovascular en función de ITB en SM según los resultados de nuestro estudio, pero es interesante recalcar que podría serlo en función del IMC. Cistatina C al igual que ITB son buenos marcadores para detectar DFR. Se aprecia que los pacientes con DFR tienen un IMC y diámetro de cintura menor con respecto a los que tienen función renal normal. El punto de corte de Cistatina C de acuerdo a ITB es menor en pacientes mexicanos con SM comparada con la población anglosajona en donde los intervalos de referencia relacionados para la edad se establecieron en menos de 0.95mg/L para mayores de 45 años y menor de 1.2mg/L para menores de 45 años (22), siendo de 0.76mg/dl según el análisis en el presente estudio. Así mismo resultando también menor el punto de corte para detección de deterioro de la función renal (0.73 mg/dl) con mejor sensibilidad y especificidad para TFG menor a 60ml/min. No hay significancia estadística de los puntos de corte comparados entre ambos grupos de riesgo (RCV y DFR) de allí la importancia de analizar en estudios futuros el intervalo de Cistatina C en pacientes mexicanos con o sin SM. Se observó también que Cistatina C es capaz de detectar deterioro de la función renal aun en estadios tan tempranos como 1 y 2 según la National Kindney Foundation con puntos de corte menores que los ya establecidos.

VI. Conclusiones

Cistatina C no es un buen marcador de riesgo cardiovascular en función de ITB en SM pero es interesante recalcar que podría serlo en función del IMC. Los puntos de corte de Cistatina C para pacientes mexicanos con síndrome metabólico son menores en comparación a la población anglosajona.

VII. Recomendaciones

El SM es una entidad que aqueja con gran prevalencia a nuestro país de allí la importancia de seguir investigando acerca de marcadores tempranos para su detección puesto que de ésta se deriva el tratamiento oportuno y la prevención de complicaciones que aumentan tanto la mortalidad como el costo de la atención por enfermedades como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus y Obesidad todas ellas componentes del SM y del RCV.

Cistatina C es un marcador que ha resultado interesante para detección oportuna del deterioro renal por lo que es considerable concluir en un futuro la verdadera importancia que tiene para detección de RCV ya sea por dislipidemia o IMC elevado, situaciones muy frecuentes en los mexicanos, ya que es un método fácil y sencillo de cuantificar, además de valioso puesto que es capaz de detectar deterioro de la función renal en estadios tempranos. Por lo que se recomienda realizar un estudio más amplio del tipo casos y controles para mejorar la evaluación del método, así como analizar el punto de corte de cistatina C ajustado para la edad y de acuerdo a las principales comorbilidades que aquejan a nuestro país.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong N. Metabolic Syndrome. Cardiovascular Risk Assessment and Management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (4): 259-272.
2. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356–359.
4. Alberti FG, Zimmet PZ and for the WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 2007;15: 539.
5. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110:738-43.
6. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5.
7. Abbott RD, Rodríguez BL, Petrovich H et al. Low ankle-brachial blood pressure may be related to stroke risk in elderly men. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 973-978.
8. Dormandy JA, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999;12:142-7.
9. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for peripheral arterial disease: a brief evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, Md., Agency for Healthcare Research and Quality, 2005. Accessed December 20, 2005, at: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/pad/padup.htm>.
11. Otah K, Madan A, Otah E et al. Usefulness of an abnormal ankle-brachial index to predict presence of coronary artery disease in African-americans. *Am J Cardiol* 2004; 93:481-483.

12. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001999.
13. Renal Data System. 2005 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and
14. Mohanram A, Toto R. Measurement of kidney function. In: Pereira BJJ, Sayegh MH, Blake PG, eds. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders, 2005:20-30. *Kidney Diseases*, 2005.
15. Dharnidharka VR, Kwon C, 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: 221-6.
16. Bjarnadóttir M, Grubb A, Ólafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:617–23.
17. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055–9.
18. Bfkenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123– 6.
19. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63: 1944– 1947.
20. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87–90.
21. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al col. Factors influencing serum cystatin c levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
22. Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, Terreni A, Brogi M, et al col. Cystatin c reference values and aging. *Clinical Biochemistry* 39 (2006) 658-661.
23. Servais A, Giral P, Bernard M, et al col. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 426-432.

24. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, S. Fox C. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin c levels in adults in the united states. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 341-348.
25. Arpeaga Rd, Stergren J.O, Faire de U, Hansson O, Svensson P. Cystatin C- A marker of peripheral atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008. 5 pag.
26. Shlipak MD, Sarnak MD, Katz PhD, Fried L, Seliger S. Newman A. Cystatin-CC and Mortality in Elderlyh Persons with Heart Failure. *JACC Vol. 45, No. 2, 2005. January 18 2005.268-71.*
27. Luc, G, Bard J, Lesueur C et al col. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: the PRIME study. *Atherosclerosis* 185 (2006) 375-380.
28. Aguilar C, Rojas R, Gómez F y col. High Prevalence of Metabolic Syndrome in México. *Archives of Medical Research* 35 (2004) 76–81.
29. Buitrón-Granados LV, Martínez-López C, Escobedo-de la Peña J. Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in an urban Mexican population. *Angiology*. 2004 Jan-Feb;55(1):43-51.
30. Liu J, Zhao D, Wang W, Sun JY, Liu J, Wang M, Qin LP, Wu ZS. Incidence risk of cardiovascular diseases associated with specific combinations regarding the metabolic syndrome components. 2008 Jul; 29(7):652-5.
31. Nam JS, Park JS, Cho MH, Jee SH, Lee HS, Ahn CW, Lowe WL Jr, Kim KR. The association between pulse wave velocity and metabolic syndrome and adiponectin in patients with impaired fasting glucose: cardiovascular risks and adiponectin in IFG. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 May; 84(2):145-51.
32. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between Peripheral Arterial Disease and Metabolic Syndrome. *Angiology*. 2009 Feb 3.
33. Aguilar C, Rojas R, Gómez F y col. High Prevalence of Metabolic Syndrome in México. *Archives of Medical Research* 35 (2004) 76–81.
34. Mejía-Aranguré JA et al. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381.

IX. ANEXOS

1. Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	2008	2009	2010
a) Elección del Tema	Dra. Xóchitl Rivera Herrera	X		
b) Recopilación Bibliográfica	Dra. Xóchitl Rivera Herrera	X		
c) Inclusión de pacientes, obtención de muestras	Dra. Xóchitl Rivera Herrera. Dr. José Luis Arellano Sánchez Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca	X	X	
d) Medición de índice Tobillo/Brazo	Dra. Xóchitl Rivera Herrera. Dr. José Luis Arellano Sánchez. Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca	X	X	
e) Determinación de Cistatina C	Dra. Xóchitl Rivera Herrera. Dr. José Luis Arellano Sánchez. Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca	X	X	
f) Evaluación de los datos y análisis de resultados	Dra. Xóchitl Rivera Herrera Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca Dr. José Juan Lozano Nuevo Dra. Leticia Rodríguez López		X	X
g) Preparación del manuscrito / publicación	Dra. Xóchitl Rivera Herrera		X	X

2. Hoja Recolectora de Datos

Nombre:		
Edad:	Peso:	Talla:
IMC:	T/A:	No. Exp:
Perímetro Abdominal:	Indice Tobillo/Brazo:	Depuración de Creatinina:
Métodos POCT Glucosa:	Colesterol:	Triglicéridos:
Resultados Séricos: Glucosa: Colesterol LDL	Colesterol Total: Triglicéridos:	Colesterol HDL: Cistatina C
Historia Clínica:		

3. Carta de Consentimiento Informado

Día	Mes	Año

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **“Cistatina C como marcador de Riesgo Cardiovascular y/o daño renal en pacientes con Síndrome Metabólico”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en evaluar manifestaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico, utilizando métodos sencillos y útiles en la atención de consulta externa.

Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos mencionados consisten en toma de muestra sanguínea y realización de ultrasonido de extremidades, sin riesgos significativos para mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios. Estimar el riesgo individual de complicaciones cardiovasculares en un paciente con SM durante la consulta externa, permitiendo un tratamiento más dirigido al problema del paciente, y obtener información acerca de la patogenia del SM en la población mexicana.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable < Xóchitl Rivera Herrera, Juan Antonio Suárez Cuenca, José Juan Lozano Nuevo, Leticia Rodríguez López >.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	
Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	
Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

c.c.p investigador.