

CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA**

**“RELACION DE LA CISTATINA C CON EL FILTRADO GLOMERULAR
VALORADO POR CKD-EPI Y MDRD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
HEPÁTICA CRONICA DESCOMPENSADA SECUNDARIA A ETILISMO”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DANIELA HERNANDEZ ISLAS**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. VICTOR HUGO GARCIA LOPEZ
DR. SAUL HUERTA RAMIREZ
DR. ERNESTO CAMILO BECERRA TORRES**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

A mamá:

Por darme el mejor regalo del mundo que es la vida, y la mejor herencia de todas que es la educación, por tu paciencia, amor, apoyo, por ser mi motor y mi ejemplo a seguir, por todas las veces que con tus palabras me tranquilizaste, por tus abrazos y tu tiempo, porque este camino no ha sido nada fácil para ninguna de las dos y éste logro es más tuyo que mío, no puedo expresar con palabras todo lo que te agradezco, este paso es por y para ti.

A mi ángel:

“desde el cielo tus ojos me guían”...

Gracias por cuidar mis pasos, mis palabras y mis actos, sé que en donde estas siempre estarás conmigo, gracias por los mejores diez años de mi vida por enseñarme a querer ser mejor persona, hija, hermana, amiga y ser humano, en resumidas palabras por querer ser como tú, gracias por enseñarme a amar incluso antes de saber lo que era el amor.

A Mariana:

Por ser mi compañera, mi cómplice y mi mejor amiga, por hacerme reír y enojar, pero sobre todo por hacerme feliz desde hace 23 años, porque no me imagino la vida sin ti, gracias por tu apoyo infinito.

A mis hermanitos:

Lau, Nay, César, gracias por hacer de la residencia una etapa increíble, porque a pesar de lo difícil, frustrante, cansada y desesperante que pudo ser la residencia siempre estuvimos con algún chiste, una broma o una tontería para hacer más leve esos días, gracias por quererme y soportarme, por compartir secretos, alegrías, conocimientos, llantos, risas, consejos, por ser cómplices, compartir estos cuatro años con ustedes fue una gran aventura, gracias por enseñarme que la residencia siempre es mejor cuando la compartes con las personas indicadas.

A mis profesores:

Por su ayuda, paciencia, conocimiento, apoyo, por ser una inspiración a lo que quiero lograr ser y por hacer realidad esto.

INDICE:

RESUMEN

INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	12
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
CRITERIOS.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	32
PRESPECTIVAS.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34
ANEXOS.....	36

RELACION DE LA CISTATINA C CON EL FILTRADO GLOMERULAR VALORADO POR CKD-EPI Y MDRD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA DESCOMPENSADA SECUNDARIA A ETILISMO

RESUMEN

INTRODUCCION: La cistatina C ha demostrado ser más sensible para la detección inicial de la disfunción renal en comparación con la creatinina reflejando mejor la tasa de filtración glomerular. Este estudio intenta demostrar la relación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con falla hepática crónica descompensada secundaria a etilismo.

OBJETIVO: Determinar la relación de la cistatina C con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo.

MATERIAL Y MÉTODO: ensayo transversal analítico, se estudiaron 30 pacientes del Hospital General de Xoco y Tláhuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se tomaron laboratorios y se calcularon escalas de severidad y de estimación de la Tasa de filtración glomerular (TFG). El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 20 y STATA.

RESULTADOS: encontramos una correlación negativa entre la cistatina C, CKD-EPI ($p= 0.0002$) y MDRD ($p= 0.0002$) y positiva con los niveles de creatinina ($p= 0.0007$).

CONCLUSIONES: Existe una correlación positiva entre cistatina C y la TFG valorado por CKD-EPI / MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo.

Palabras clave: insuficiencia hepática crónica; creatinina; cistatina C; CKD-EPI; MDRD.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cystatin C has been shown to be more sensitive to the initial detection of renal dysfunction compared to creatinine, reflecting better the glomerular filtration rate. This study attempts to demonstrate the relationship of cystatin C with the glomerular filtration rate assessed by CKD-EPI and MDRD in patients with decompensated chronic liver failure secondary to alcoholism.

OBJECTIVE: To determine the relationship of cystatin C with the glomerular filtration rate assessed by CKD-EPI and MDRD in patients with chronic hepatic insufficiency secondary to alcoholism.

MATERIAL AND METHOD: Cross-sectional analytical study, 30 patients from the General Hospital of Xoco and Tláhuac of the Ministry of Health of Mexico City were studied, the medications were taken and the severity and estimation scales of the TFG were calculated. The statistical analysis was carried out through the SPSS 20 and STATA program.

RESULTS: A negative correlation between cystatin C, CKD-EPI ($p = 0.0002$) and MDRD ($p = 0.0002$) and positive correlation with creatinine levels ($p = 0.0007$).

CONCLUSIONS: There is a positive correlation between cystatin C and GFR valued by CKD-EPI / MDRD in patients with chronic hepatic insufficiency secondary to alcoholism.

Keywords: chronic liver failure; creatinine; cystatin C; CKD-EPI; MDRD.

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) se produce con relativa frecuencia en pacientes con insuficiencia hepática, ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes hospitalizados con falla hepática sea aguda o crónica siendo la causa más frecuente la prerrenal, que representa aproximadamente el 68% de los casos¹. Esto se debe a alteraciones hemodinámicas, principalmente vasodilatación periférica seguida por la activación de hormonas vasoconstrictoras y sistemas neurohumorales tales como el sistema renina-aldosterona, vasopresina, endotelina, y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Estas alteraciones inducen la retención renal de agua y sodio, y una disminución en el filtrado glomerular. Normalmente, estas alteraciones en la función renal en la cirrosis son de una naturaleza funcional lo que significa que no se acompañan de cambios morfológicos y en las primeras etapas se pueden invertir por intervención médica.

La LRA es secundaria principalmente a infección, hipovolemia, uso de vasodilatadores y otros factores que causan vasoconstricción renal, como fármacos antiinflamatorios no esteroideos o agentes de contraste intravenosos². El síndrome hepatorenal que no responde al volumen, constituye aproximadamente el 25% de los casos de LRA prerrenal; es decir, representa solo aproximadamente el 17% de los casos de LRA en pacientes hospitalizados con cirrosis. La necrosis tubular aguda es causada principalmente por una lesión isquémica en los túbulos renales como resultado de un evento de hipotensión después de una hemorragia o sepsis grave²⁰.

Las causas de lesión renal postrenal en pacientes con insuficiencia hepática son raras y representan menos del 1%. Comprender la fisiopatología de la disfunción renal relacionada con la hipertensión portal es crucial para conocer la vulnerabilidad de la función renal. El llamado “robo esplácnico” va acompañado de la activación de múltiples sistemas neurohumorales homeostáticos, y vasoconstricción periférica secundaria que condiciona reducción de la perfusión renal a los tejidos. En la hipertensión portal temprana, el estiramiento vascular dentro de la microcirculación intestinal puede desencadenar la regulación positiva del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), y se especula que este es el primer paso en el eje neurohumoral y la cascada circulatoria. La endotoxemia y mediadores inflamatorios pueden contribuir a través de un aumento de eNOS, así como al aumento de la actividad de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).¹⁸ Estos sistemas actúan para mantener la presión arterial y conducir a la vasoconstricción periférica compensatoria, y se consideran los principales mediadores de la disfunción tubular renal y hemodinámica con la progresiva vasodilatación esplácnica, la circulación se vuelve cada vez más hiperdinámica. Los pacientes con ascitis frecuentemente tienen aumento de los niveles circulantes de actividad de la renina plasmática (PRA) y aldosterona, y la administración del antagonista del receptor de angiotensina II como losartán y el antagonista de aldosterona, espironolactona, reduce la retención de sodio. En consecuencia, se piensa que el SRAA juega un papel clave en el aumento de la reabsorción tubular de sodio.¹⁸

Se cree que el SNS es un estímulo importante para la reabsorción de sodio. La vasopresina o la hormona antidiurética es probablemente el mediador principal de la depuración del agua libre.

Los mecanismos compensatorios intrarenales mantienen inicialmente la FG en niveles normales o incluso elevados. La isquemia renal estimula adicionalmente la secreción intrarenal de endotelina-1 y aumento de la actividad del SNS. La vasodilatación progresiva (tanto esplácnica como sistémica) es un factor clave en la patogenia de muchas de las complicaciones de la cirrosis, principalmente en el riñón.¹⁹

La vasculatura renal es típicamente capaz de autorregular la perfusión renal en el entorno de disminución del flujo a través de retroalimentación tubuloglomerular y el reflejo de estiramiento mientérico, lo que garantiza un flujo de sangre esencialmente constante a los riñones, independientemente de las fluctuaciones en la presión arterial sistémica. Sin embargo, cuando la presión arterial media alcanza un umbral decisivo de alrededor de 65 mmHg, los mecanismos autorreguladores se ven superados y el flujo sanguíneo renal comienza a disminuir en proporción a la presión de perfusión renal.

Por lo tanto, los pacientes con cirrosis avanzada están predispuestos a la hipoperfusión renal y no están preparados para responder a ella. Esta hipoperfusión puede conducir a una caída en la filtración renal debido simplemente a un flujo sanguíneo bajo. Se carece de pruebas contundentes de que dicha hipoperfusión crónica en sí misma provoque una lesión isquémica.^{19,20} Sin embargo, la hipoperfusión predispone claramente a los pacientes cirróticos a la lesión renal estructural cuando se combina con un "segundo golpe", como cambios abruptos en el volumen intravascular o la exposición a medicamentos nefrotóxicos. Aunque estos mecanismos compensatorios son inicialmente capaces de mantener la presión arterial, a medida que la cirrosis progresa y la vasodilatación empeora, tales mecanismos ya no son adecuados y los pacientes experimentan una disminución adicional en el volumen sanguíneo efectivo con mayor activación de los sistemas vasoconstrictores.

Esta activación conduce a una vasoconstricción en varios lechos vasculares, principalmente a nivel renal y en el sistema nervioso central. La predilección por la vasoconstricción renal no puede contrarrestarse con sustancias vasodilatadoras como prostaglandinas y prostaciclina debido a la disminución de la producción en la vasculatura renal en la cirrosis avanzada y la vasoconstricción es aún más exacerbada por la liberación local de vasoconstrictores como la endotelina y el tromboxano.¹⁹

La vasoconstricción renal intensa, puede a su vez conducir a isquemia tubular y necrosis como se demuestra por microscopía electrónica o por marcadores urinarios de necrosis tubular aguda.²⁰ El desarrollo de ascitis puede ser la primera evidencia de la presencia de cirrosis.²¹ Muchos pacientes con cirrosis y ascitis tienen múltiples daños al hígado, incluyendo el consumo de alcohol.²² Como ya se mencionó la lesión renal aguda es una complicación común en pacientes con cirrosis y se asocia con una mayor mortalidad en proporción a la gravedad progresiva de la LRA. En respuesta a la necesidad de una definición común y clasificación de falla renal aguda la AKI recientemente desarrolló y publicó una definición de consenso de "lesión renal aguda" (AKI), un nuevo término para falla renal aguda, la lesión renal aguda se define como una reducción abrupta (establecida arbitrariamente a las 48 horas) en la función renal y que se manifiesta por un aumento absoluto en la creatinina sérica de 0.3 mg / dL o más equivalente a un aumento porcentual del 50% o más (1.5 veces desde el inicio) o una producción de orina de menos de 0.5mL / kg por hora durante más de 6 horas.²³

La definición de AKI tiene tres etapas que indican la gravedad de la insuficiencia renal y se basan en la creatinina sérica o en la producción de orina. Estos criterios incluyen cambios absolutos y porcentuales en la creatinina para adaptarse a las variaciones relacionadas con la edad, el sexo y el índice de masa corporal y para reducir la necesidad de una creatinina inicial, pero requieren al menos dos valores de creatinina en 48 horas.²³

Actualmente la creatinina sérica es el indicador más común de la función renal en pacientes, si bien este método es el más práctico y ampliamente aceptado para la estimación de la función renal en la práctica clínica, su determinación en pacientes cirróticos puede ser inexacta, ya que subestima la disfunción renal debido a una menor producción de creatinina por parte del hígado, sumado a la disminución en el consumo de proteínas, a la malnutrición proteica y a la pérdida de masa muscular que presentan estos pacientes.^{23,24}

En el contexto de una caída aguda de la tasa de filtración glomerular, la creatinina es insensible a pequeñas disminuciones de la función renal. Estas deficiencias de la creatinina se magnifican en pacientes con cirrosis, ya que tienen un mayor volumen de distribución de líquidos y una producción de creatinina disminuida secundaria a la atrofia muscular y la disfunción hepática, disociando aún más la creatinina de la TFG. La precisión de la creatinina en la FG disminuye con el empeoramiento de las etapas de la cirrosis y puede verse aún más comprometida por la elevación de la bilirrubina que interfiere con los análisis de creatinina. Las ecuaciones utilizadas para el cálculo del filtrado glomerular son ampliamente utilizadas para la población general, pero tienden a sobreestimar la función renal en cirróticos, por lo cual no han sido validadas para este grupo de pacientes.²⁴

Por lo tanto actualmente hay gran interés de investigar nuevos biomarcadores de lesión renal estructural para el diagnóstico precoz, diagnóstico diferencial y pronóstico en LRA. Múltiples biomarcadores urinario, incluida la lipocalina gelatinasa de neutrófilos (NGAL), interleucina-18 (IL-18) y la molécula de lesión renal tipo 1 (KIM-1) son capaces de distinguir daño estructural de causas funcionales en numerosos estudios clínicos.⁶

Tales biomarcadores, pueden ser adecuados para distinguir entre NTA y SHR. Sin embargo, en pacientes con cirrosis, donde la realización de la biopsia renal es poco común, la falta de un diagnóstico eficaz, prueba o criterio hace que el desarrollo de nuevas pruebas sea desafiante, como el estándar de oro contra el cual estas pruebas puedan ser comparadas.²⁵

En pacientes con LRA progresiva, donde distinguir la etiología y determinar el diagnóstico diferencial puede ser extremadamente desafiante los nuevos biomarcadores son altamente prometedores para aclarar el diagnóstico de LRA en cirrosis, es poco probable que cualquiera de como resultado un límite claro "positivo" o "negativo", y los resultados de las pruebas deberán interpretarse de acuerdo al cuadro clínico general. Del mismo modo, la combinación de múltiples marcadores da más información que uno solo. Los pocos estudios previos de biomarcadores de LRA en cirrosis no explican cómo los resultados podrían ser incorporados en la toma de decisiones clínicas. Un estudio prospectivo, multicéntrico de pacientes con cirrosis y LRA midió en orina múltiples biomarcadores, incluyendo NGAL, IL-18, KIM-1, proteína de unión a ácidos grasos (L-FABP), albúmina y fracción de excreción de sodio (FENa).²⁵

Además de estos marcadores urinarios se han introducido en los últimos años, marcadores séricos simples entre ellos la cistatina C. La cistatina C es una proteína, inhibidora de cisteína proteasas, es producida en todas las células nucleadas y tiene un peso molecular de 13.000 kD, sintetizado a una velocidad constante por todas las células nucleadas, es filtrada libremente por el glomérulo, casi completamente reabsorbida y catabolizada por el túbulo proximal, y no se secreta por lo que en orina se encuentra en concentraciones casi indetectables. Las concentraciones de cistatina C en suero ha demostrado ser más sensible para la detección inicial de la disfunción renal en comparación con la creatinina y refleja la TFG independiente de la masa muscular, nivel de bilirrubina y la composición corporal; factores que se ven particularmente afectados en pacientes con cirrosis avanzada.

Además, y en contraste con la creatinina sérica, la cistatina C no se ve afectada por el sexo o edad.²⁶ En LRA, la cistatina aumenta de manera más rápida que la creatinina. Se ha visto que la cistatina se asocia con la duración de la LRA, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad a corto y largo plazo en LRA. Los pacientes que experimentan aumentos tanto en cistatina C como en creatinina experimentan peores resultados que aquellos con un aumento en cualquiera de los marcadores solo.

En un breve estudio de seguimiento de pacientes en las unidades de cuidados intensivos con trastornos graves, la cistatina C sérica identificó insuficiencia renal aguda 1 o 2 días antes que la creatinina sérica, reforzando su valor como biomarcador precoz; sin embargo, otros estudios fallaron en confirmar la superioridad de la cistatina para la predicción de lesión renal aguda.

En otro estudio de seguimiento más largo, la cistatina C demostró ser significativamente mayor en pacientes con cirrosis avanzada y creatinina normal, que más tarde desarrollaron SHR (con creatinina elevada), lo que indica, por lo tanto, que la cistatina C es un buen factor predictivo y un marcador de pronóstico para el desarrollo de SHR.

La medición de cistatina C puede mejorar el resultado en la LRA, otra ventaja es que factores preanalíticos como las condiciones de almacenamiento, ciclos de congelación y descongelación, o sustancias interferentes, como bilirrubina o triglicéridos, no afectan la medición de ésta.¹⁰ La cistatina C también es más sensible que la creatinina en los cirróticos para detectar disminuciones leves en la TFG basal y es superior en la predicción de la FRA o la mortalidad a los 3 meses. Los pequeños cambios en los niveles de cistatina C al inicio de la LRA pueden reflejar mejor la función renal que los niveles de creatinina, que puede continuar oscilando durante varios días antes de mostrar una clara tendencia al empeoramiento o recuperación renal.

JUSTIFICACIÓN

La lesión renal es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática crónica y tiene un gran impacto en la supervivencia de los pacientes. Por otra parte, la gravedad de la disfunción renal aumenta con el avance de la insuficiencia hepática y la hipertensión portal. Por lo tanto es obligatorio, un seguimiento estrecho de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática. La evaluación de la función renal debe realizarse de manera rutinaria en todos los pacientes con cirrosis avanzada, es importante saber que se necesitan nuevas pruebas objetivas que faciliten con precisión la distinción de lesión renal aguda estructural y funcional en los pacientes con cirrosis.

Una de las dificultades es establecer el diagnóstico de forma precoz, para lo cual se han reportado iniciativas que proponen modificar la actual definición de insuficiencia renal en la cirrosis. No obstante, estas propuestas siguen basando sus criterios en la determinación de creatinina sérica, el marcador más ampliamente utilizado, la cual es un deficiente marcador de insuficiencia renal en cirrosis ya que puede subestimar la lesión renal en estos pacientes debido a la disminución de la producción hepática de la creatina, la masa muscular reducida, y la malnutrición lo cual causa un aumento de la brecha entre los niveles de creatinina en suero y la función renal, los altos niveles de bilirrubina en suero también pueden interferir con los métodos de medición de la creatinina por lo cual carece de valor para el diagnóstico diferencial de la causa de insuficiencia renal. Los pacientes con cirrosis desarrollan lesión renal aguda secundaria a múltiples etiologías cuyo diagnóstico diferencial es importante establecer, debido a que el tratamiento y el pronóstico varían en función de la causa de la insuficiencia renal.

Los biomarcadores convencionales de lesión renal como son la proteinuria y la fracción de excreción de sodio (FeNa) no han tenido el valor suficiente para ser considerados como parte del diagnóstico de lesión renal en la cirrosis. La falta de biomarcadores específicos de lesión renal aguda que ayuden a establecer el diagnóstico de forma precoz ha tenido un impacto negativo en la búsqueda de intervenciones dirigidas a mejorar el pronóstico de estos pacientes. El desarrollo de nuevos biomarcadores de insuficiencia renal constituye actualmente un área prioritaria de intensa investigación para detectar de forma rápida y precisa los cambios en la función renal al principio de la LRA para prevenir y evitar la progresión de la misma y que estos también puedan permitir un tratamiento más rápido y mejores resultados terapéuticos.

Por lo que recientemente, se ha sugerido a la cistatina C como un marcador sensible de la función renal, ya que es independiente del sexo, edad, hiperbilirrubinemia o masa muscular. Pocos estudios han evaluado el papel de ésta en pacientes con insuficiencia hepática secundaria a etilismo y han estudiado su papel en la detección de lesión renal temprana en estos pacientes. A pesar de estos atributos, la cistatina C ha sido un reto para estudiar en pacientes con cirrosis y LRA debido a la falta de un valor de referencia documentado. La ausencia de un valor basal hace que la cistatina C sérica sea ineficaz en la práctica para diagnosticar FRA antes que la creatinina ya que no hay ningún valor para comparar los cambios absolutos o relativos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión renal es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática y que tiene un alto impacto en la supervivencia de los pacientes debido a esto es obligatorio un seguimiento estrecho de la función renal en pacientes cirróticos. La evaluación de la función renal que se realiza mediante la creatinina plasmática puede ser inexacta, ya que subestima la disfunción renal debido a una menor producción de creatinina por parte del hígado, sumado a la disminución en el consumo de proteínas, a la malnutrición proteica y a la pérdida de masa muscular que se presenta en la cirrosis, en comparación con las concentraciones de cistatina C que han demostrado ser más sensible para la detección inicial de la disfunción renal ya que es independiente de estos factores. Por todo esto evaluar el papel de la cistatina C en suero en pacientes con insuficiencia hepática podría ayudarnos a detectar de manera temprana lesión renal y mejorar la sobrevida en estos pacientes.

PREGUNTA INVESTIGACIÓN

¿EXISTE RELACIÓN DE LA CISTATINA C CON EL FILTRADO GLOMERULAR VALORADO POR CKD-EPI Y MDRD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA DESCOMPENSADA SECUNDARIA A ETILISMO?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA: existe relación de la cistatina c con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo

HIPÓTESIS NULA: No existe relación de la cistatina c con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo

A= Valor Cistatina C

B= Filtrado glomerular

OBJETIVOS

GENERAL: determinar la relación de la cistatina c con el filtrado glomerular valorado por CKD-EPI y MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo.

ESPECIFICOS

1. Determinar las características demográficas en la población con Insuficiencia Hepática Crónica descompensada
2. Determinar valor de la TFG en paciente con Enfermedad Hepática Crónica
3. Calcular valor promedio de Cistatina C en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica descompensada
4. Calcular valor promedio de Creatinina sérica en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica descompensada
5. Determinar causa de descompensación de la Enfermedad Hepática Crónica
6. Determinar población con Enfermedad Hepática Crónica descompensada con deterioro de la función renal

SECUNDARIOS

1. Determinar el grado de CHILD PUG en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo
2. Comparar la cistatina C en los distintos grados de Child Pugh con CKD-EPI, MDRD y creatinina
3. Comparar la cistatina C en los distintos grados de ascitis con CKD-EPI, MDRD y creatinina
4. Ocupar escala AKIN para determinar el grado de lesión renal en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada

5. Identificar el motivo de alta en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo
6. Identificar el punto de corte del valor de cistatina C en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo
7. Identificar la correlación entre valores de creatinina y cistatina C en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo
8. Identificar la correlación entre los valores de cistatina C y CKD-EPI, MDRD, lactato, exceso de base y MELD en pacientes con Insuficiencia Hepática crónica descompensada con y sin deterioro renal secundaria a etilismo

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables independientes	Tipo	Definición operacional	Calificación	Escala de medición
<i>Edad</i>	Control	Tiempo expresado en años conforme a lo recabado en el interrogatorio o expediente clínico	Años cumplidos	Cuantitativa discreta
<i>Género</i>	Control	Fenotipo masculino o femenino a la exploración física del sujeto de estudio	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica
<i>Encefalopatía hepática</i>	Control	Grados conforme a la clasificación de West Haven en: 0 :Sin alteraciones de la conciencia, función intelectual o comportamiento. 1:Euforia, ansiedad, alteración en cálculo (suma). 2: Letargo o apatía, desorientación mínima en tiempo y lugar, cambios sutiles de personalidad, alteración en cálculo (resta). 3: Somnolencia a semi-estupor, pero con respuesta al habla, confusión y gran desorientación. 4: Coma; sin respuestas al habla o al dolor.	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Cualitativa ordinal
<i>Ascitis</i>	independiente	En 3 grados en función de su intensidad: Grado 1: ascitis mínima que sólo se detecta por ecografía; Grado 2: ascitis moderada que se manifiesta por distensión y malestar abdominal y que no interfiere con las actividades de la vida diaria Grado 3: ascitis grave que se manifiesta por distensión abdominal importante, y que se caracteriza por malestar abdominal intenso, ocasionalmente asociado a disnea, que interfiere de forma importante con las actividades diarias del paciente.	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Cualitativa ordinal

<i>Fármacos nefrotóxicos</i>	independiente	Registro de exposición habitual o reciente de medio de contraste, aminoglucósidos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos consignado en el expediente o por medio de interrogatorio dirigido al ingreso	Sí No	Cualitativa dicotómica
<i>Albumina</i>	independiente	Medición por laboratorio de albúmina obtenida conforme al procedimiento habitual a partir de una muestra sérica	g/dL	Cuantitativa continua
<i>Bilirrubina total</i>	independiente	Suma de la medición por laboratorio de la bilirrubina directa e indirecta conforme al procedimiento habitual a partir de una muestra sérica	mg/dL	Cuantitativa continua
<i>INR</i>	Control	Medición reportada por laboratorio de INR conforme al procedimientos habitual a partir de una muestra sérica	UI	Cuantitativa continua
<i>Sodio</i>	Control	Medición reportada por laboratorio de sodio conforme al procedimiento habitual a partir de una muestra sérica	mEq/L	Cuantitativa continua
<i>Glucosa</i>	control	Medición reportada por laboratorio de glucosa conforme al procedimiento habitual a partir de una muestra sérica	mg/dL	Cuantitativa continua
<i>Creatinina</i>	dependiente	Determinación sérica detectable al ingreso a partir de 0.1 mg/dl conforme a lo detectado	mg/dl	Cuantitativa Continua
<i>Microhematuria</i>	control	Presencia de hasta 50 eritros/campo documentado por microscopia óptica en sedimento urinario	Eritrocitos / campo	Cuantitativa continua
<i>Cistatina C</i>	dependiente	Determinación sérica detectable al ingreso entre 0.1 y 5 mg/l conforme a lo detectado por el kit	mg/l	Cuantitativa continua
<i>insuficiencia hepática</i>	Control	Definido de acuerdo al tiempo de evolución: a)aguda: disfunción súbita de la síntesis hepática asociada a coagulopatía y encefalopatía hepática. Se ha definido a la insuficiencia hepática aguda en relación con el tiempo de evolución desde el inicio de la ictericia hasta la aparición de	Presente ausente	Cualitativa dicotómica

		<p>encefalopatía de la siguiente manera:</p> <p>1) hiperaguda (1-7 días)</p> <p>2) aguda (8-28 días)</p> <p>3) subaguda (29-60 días)</p> <p>b) proceso difuso de fibrosis y conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diversas causas</p>			
<i>MELD(2016)</i>	Control	$\text{MELD Score (2016)} = \text{MELD}(i) + 1.32 \cdot (137 - \text{Na}) - [0.033 \cdot \text{MELD}(i) \cdot (137 - \text{Na})]$	Puntos	Cuantitativa discreta	
<i>MELD_i</i>	Control	$\text{MELD}(i) = (0.957 \cdot \ln(\text{Creatinina sérica}) + 0.378 \cdot \ln(\text{Bilirubina sérica}) + 1.120 \cdot \ln(\text{INR}) + 0.643) \cdot 10$ <p>En caso de hemodiálisis, establecer Creatinina sérica como 4.0</p> <p>Si cualquier puntaje <1, asigne puntaje de 1.</p>	Puntos	Cuantitativa discreta	
<i>Child-Pugh</i>	Control	<p>Calculada asignando puntos de 1 a 3 por los siguientes hallazgos:</p> <p>Ascitis (1: ausente, 2: leve, 3: moderado)</p> <p>Bilirrubina total (mg/dl): 1= menos de 2, 2= 2-3, 3= más de 3.</p> <p>Albúmina (g/dL): 1= mayor de 3.5, 2= 2.8 a 3.5, 3= menor de 2.8.</p> <p>Tiempo de protrombina (segundos sobre control INR): 1= menor a 1.8, 2= 1.8 a 2.3, 3= mayor a 2.3.</p> <p>Encefalopatía: 1= ausente, 2= grado I a II, 3= grado III a IV</p>	<p>A: 5-6 puntos</p> <p>B: 7- 9 puntos</p> <p>C: 10 a 15 puntos</p>	Cualitativa nominal	
<i>Motivo del alta</i>	Control	Variable registrada en el expediente clínico o electrónico bajo el rubro de Motivo de alta	<p>1. oría</p> <p>2. nción</p>	<p>Mej</p> <p>Defu</p>	Cualitativa nominal

			3. Tras lado a otra unidad 4. Volu ntaria	
CLIF-SOFA	Control	<p>Calculada asignando puntos de 0 a 4 por los siguientes hallazgos:</p> <p>Hígado (bilirrubina mg/dL): 0= <1.2, 1= >1.2 a >2.0, 2= >2.0 a >6.0, 3= >6.0 a >12, 4= >12.0</p> <p>Riñon (creatinina, mg/dl): 0= <1.2, 1= >1.2 a >2.0, 2= >2.0 a >3.5, 3= >3.5 a >5, 4= >5.0</p> <p>Cerebral (grado de EH): 0= no EH, 1=I, 2=II, 3=III, 4= IV</p> <p>Coagulación (INR): 0= <1.1, 1= >1.1 a >1.25, 2= >1.25 a >1.5, 3= >1.5 a >2.5, 4= >2.5 o recuento</p> <p>Circulación (PAM,mmHg): 0= >70, 1=<70, 2= dopamina >5 o dobutamina o terlipresina, 3= dopamina >5 o E :>0.1 o NE >0.1, 4= dopamina >15 o E >0.1 o NE >0.1</p> <p>Pulmones: 0= <400, 1=>300 a >400, 2= >200 a >300, 3= >100 a >200, 4= >100</p> <p>PaO2/ ó SpO2/FiO2: 0= >512, 1= >357 a > 512, 2= >214 a >357, 3= >89 a <214, 4= <89</p>	<p>NO ACLF: comprende 3 grupos: 1. Pacientes sin falla de órgano. 2. Pacientes con falla de un solo órgano (falla de hígado, circulatoria, coagulopatía o respiratoria), con creatinina menor de 1,5 mg/dL y sin encefalopatía. 3. Pacientes solo con encefalopatía pero con creatinina menor de 1,5 mg/dL. * La tasa de mortalidad es de 4,7% a 28 días y de 14% a 90 días. ACLF 1: incluye 3 grupos: 1. Pacientes solo con falla renal. 2. Pacientes con falla de un órgano pero sin falla renal con creatinina menor de 1,5 mg/dL y sin encefalopatía. 3. Pacientes con encefalopatía con creatinina entre 1,5 y 1,9 mg/dL. * La</p>	Cualitativa nominal

			tasa de mortalidad es de 22,1% a 28 días y de 40,7% a 90 días. ACLF 2: incluye pacientes con falla de 2 órganos. * La tasa de mortalidad es de 32% a 28 días y de 52,3% a 90 días. ACLF 3: pacientes con falla de 3 o más órganos. * La tasa de mortalidad es de 76,7% a 28 días y de 79,1% a 90 días	
<i>Peritonitis bacteriana espontanea</i>	independiente	Dolor abdominal y recuento igual o superior a 250 PMN por mm3.	Ausente presente	Cualitativa dicotómica
<i>Sangrado del tubo digestivo alto</i>	control	Parámetro clínico que se manifiesta como: hematemesis, melena y hematoquecia.	Ausente presente	Cualitativa dicotómica
<i>Déficit de base</i>	Control	El valor normal está en alguna parte entre -2 y +2.	mEq/L	Cuantitativa continua
<i>Lactato</i>	Control	inferior a 2 mmol/L.	mmol/L.	Cuantitativa continua
<i>AKIN</i>	Dependiente	Calculada asignando puntos de 1 a 3 por los siguientes hallazgos: Estadio 1: Creatinina sérica: Incremento en la creatinina sérica 1.5 a 2.0 veces del valor basal Volumen urinario: <0.5mL/kg por hora x 6hrs Estadio 2: incremento de la creatinina sérica >2 a 3 veces el valor basal	Estadio 0 Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	Cualitativa ordinal

		<p>Volumen urinario <0.5ml/kg por hora x 12 hrs</p> <p>Estadio 3: incremento en la creatinina sérica >3.0 veces del valor basal o creatinina sérica >4mg/dl con un incremento agudo >0.5mg/dl, o el inicio de terapia sustitutiva</p> <p>Volumen urinario <0.3ml/kg por hora x 24 hrs o anuria x 12 hrs</p>			
<i>Hemoglobina</i>	control	Medición reportada por laboratorio conforme al procedimientos habitual a partir de una muestra sérica	Mg/dl	Cuantitativa continua	
<i>MDRD</i>	dependiente	<p>Calculadora que utiliza cuatro variables</p> <p>Creatinina</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Raza</p> <p>$FG = 186 \times Cr\ serica^{-1.154} \times edad^{-0.203} \times 1.212$ (en pacientes de raza negra) $\times 0.742$ (en mujeres)</p> <p>Etapa 1 — Normal o alta TFG (TFG > 90 ml/min)</p> <p>Etapa 2 — ERC leve (TFG = 60-89 ml/min)</p> <p>Etapa 3 — ERC moderada (TFG = 30-59 ml/min)</p> <p>Etapa 4 — ERC grave (TFG = 15-29 ml/min)</p> <p>Etapa 5 — ERC terminal (TFG <15 ml/min)</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>	<p>Etapa</p> <p>Etapa</p> <p>Etapa</p> <p>Etapa</p> <p>Etapa</p> <p>Etapa</p>	Cualitativa ordinal
<i>CKDEPI</i>	dependiente	<p>Calculadora que utiliza cuatro variables:</p> <p>Creatinina</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	<p>Etapa</p> <p>Etapa</p> <p>Etapa</p>	Cualitativa ordinal

	Raza		Etapa
	CKD-EPI Creatinine = $A \times (Scr/B)^C \times 0.993^{edad} \times (1.159$ en raza negra), donde A, B, y C son los siguientes:	3 4 5	Etapa Etapa Etapa
	Mujeres cr sérica < ó = 0.7: A=144 B=0.7 C=-0.329		
	MUJERES Cr sérica >0.7: A = 144 B = 0.7 C = -1.209		
	HOMBRE Cr sérica < ó = 0.9: A = 141 B = 0.9 C = -0.411		
	HOMBRES Cr sérica >0.9: = 141 B = 0.9 C = -1.209		

TAMAÑO MUESTRA

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

p= prevalencia poblacional

d= diferencia entre valor esperado- error estable

Z α /2= desviación estándar a usar

p= 20%

d= 15% = 0.15

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

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

TOTAL = 30 Pacientes

CRITERIOS

Inclusión:

- Paciente mayores de 18 años
- Insuficiencia hepática crónica secundaria a etilismo descompensada

Criterios de no inclusión:

- Síndrome hepatorenal
- Daño renal previamente documentado
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Diagnóstico previo de Hipertiroidismo
- Diagnóstico previo de Hipotiroidismo

- ▶ Uso de glucocorticoides
- ▶ Diagnóstico previo de Carcinoma hepatocelular

Criterios de eliminación:

- ▶ Pacientes que deseen abandonar el estudio por razones personales.
- ▶ Pacientes que no acepten toma de muestra

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo transversal analítico, en el que se estudiaron pacientes provenientes del servicio de urgencias y hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco y del Hospital General de Tláhuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México entre agosto del 2017 a febrero del 2018 con insuficiencia hepática crónica descompensada, previa autorización por el comité de ética del hospital general de Xoco. A cada paciente se le tomaron laboratorios al ingreso previa firma de consentimiento informado, para toma de cistatina C por medio de inmunoturbidimetría, creatinina, gasometría arterial, y se calculó CLIF-SOFA, CHILD PUGH, MELD, MELD-Na, CKD-EPI, MDRD, se realizó correlación entre cistatina C y creatinina, MDRD, CKD-EPI, lactato, MELD, SOFA y exceso de base. Con base en el reglamento de la ley general de salud en su artículo 17 este estudio tiene un riesgo ético mínimo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis para distribución de la población a partir de prueba Kolmogorov smirnov, así como análisis descriptivo de las características demográficas y medidas de tendencia central. Para la estadística Inferencial, se realizó prueba Pearson o Spearman y Coeficiente de Regresión Beta en correlación con valores séricos de Cistatina C. Se calculó diferencia de medias a partir de U de Mann Whitney para variables de distribución no paramétrica.

Los cálculos se realizaron por medio del paquete SPSS Statistics 20, y STATA, se ocupó un valor estadísticamente significativo con $p\alpha < 0.05$.

RESULTADOS

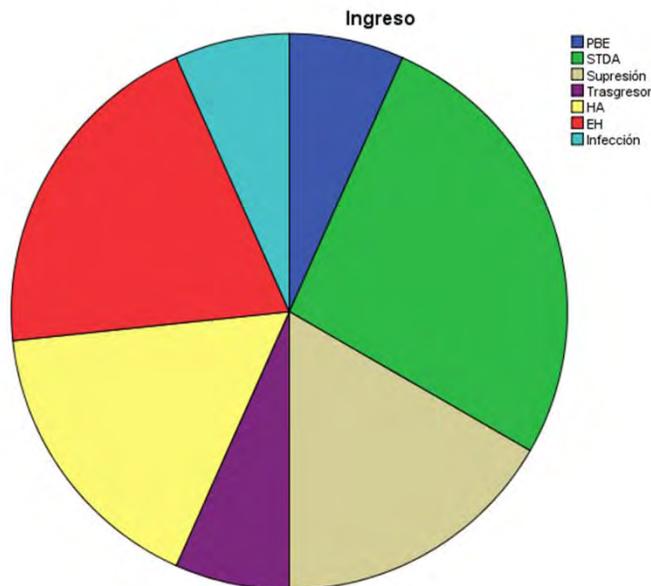
Se incluyeron un total de 30 pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada de los cuales 27 (90%) fueron hombres y 3 mujeres (10%), con una media de edad 46.9 ± 13.4 años. De estos pacientes el 40% presentó lesión renal aguda al ingreso siendo el tipo III de AKI el más común, la principal causa de descompensación de la insuficiencia hepática fue por sangrado del tubo digestivo alto (26.6%) seguida de encefalopatía hepática (20%), hepatitis alcohólica y supresión etílica (16.6%) (Tabla 1).

Tabla I. Motivo de Ingreso

MOTIVO INGRESO	POBLACIÓN (n=30) (%)
Sangrado Tubo Digestivo	8 (26.6%)
Encefalopatía Hepática	6 (20%)
Supresión Etílica	5 (16.6%)
Hepatitis Alcohólica	5 (16.6%)
Trasgresión	2 (6.6%)
Proceso Infeccioso	2 (6.6%)
Peritonitis Bacteriana Espontánea	2 (6.6%)

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Figura 1. Motivo de ingreso



Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Dos pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la insuficiencia hepática, 9 (30%) ingresaron con encefalopatía hepática, 15 (50%) con ascitis leve y el resto con ascitis moderada-severa (tabla 2).

Tabla II. Características Demográficas

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Sexo	
• Masculino	27 (90%)
• Femenino	3 (10%)
Edad	46.9 ± 13.4
Motivo Alta	
• Vivos	28 (96.6%)
• Defunción	2 (3.4%)
Ascitis	
• Ascitis Leve	15 (50%)
• Ascitis Moderada-Severa	15 (50%)
Encefalopatía	
• Sin Encefalopatía	21 (70%)
• Con Encefalopatía	9 (30%)
AKIN	
• Sin Lesión	18 (60%)
• Con Lesión	12 (40%)
Sin Nefrotóxicos	30 (100%)

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

En cuanto a característica bioquímicas se encontró un valor medio de hemoglobina de 10.5 ± 2.9 , con un lactato de 1.85 (IC 1.5 – 2.8), creatinina de 1.1 (IC 0.7 – 1.5) y cistatina C de 1.25 (IC 0.91 – 1.69) (tabla 3).

Tabla III. Características bioquímicas

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

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

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

Tabla IV. Escalas de Gravedad

ESCALA	VALORES
MELD	21.2 ± 7.9
MELD NA	23.1 ± 7.24
CLIF SOFA	8.6 ± 2

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Se encontró una correlación negativa entre la cistatina C y CKD-EPI ($p= 0.0002$; $r -0.61$; $r^2 0.40$) [IC (-51) - (-18)], así como con MDRD ($r -0.52$; $r^2 0.27$) ($p= 0.0002$) [IC (-76) - (-17)] y una correlación positiva con los niveles de creatinina ($r 0.58$; $r^2 0.33$) ($p= 0.0007$) (IC 0.3-1.0), también se correlacionó la cistatina C con la escala de MELD ($r 0.47$; $r^2 0.22$) ($p= 0.008$) (IC 1.5 - 9.4) y SOFA ($r 0.43$; $r^2 0.19$) ($p=0.01$) (IC 0.25-2.3) siendo estadísticamente significativo. Se correlacionó

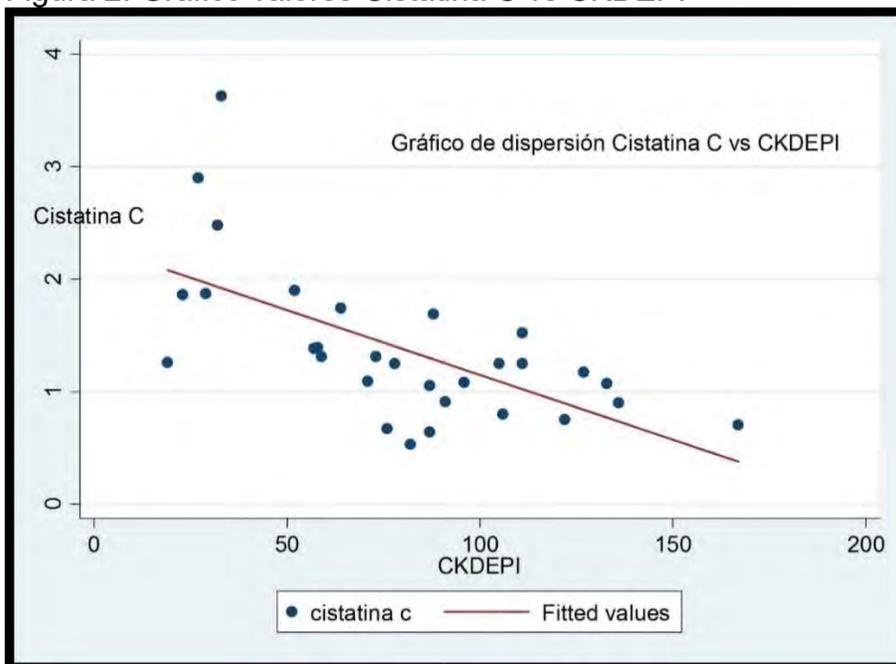
cistatina C con lactato y el exceso de base no teniendo significancia estadística ($p > 0.05$) (tabla 5) (figura 1 a 3).

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

VARIABLE	VARIABLES	R	r ²	BETA	P	IC
CISTATINA C	CKD-EPI	-0.61	0.40	-34	.0002	(-51)-(-8)
	MDRD	-0.52	0.27	-47	.0002	(-76)-(-7)
	CREATININA	0.58	0.33	.66	.0007	0.3 - 1.0
	LACTATO	0.24	0.06	1.02	0.17	(-0.48)-2.5
	EXCESO DE BASE	0.024	0.0006	-0.17	0.9	(-2.9)- 2.6
	MELD	0.47	0.22	5.48	0.008	1.5 - 9.4
	SOFA	0.43	0.19	1.28	0.01	0.25 - 2.3

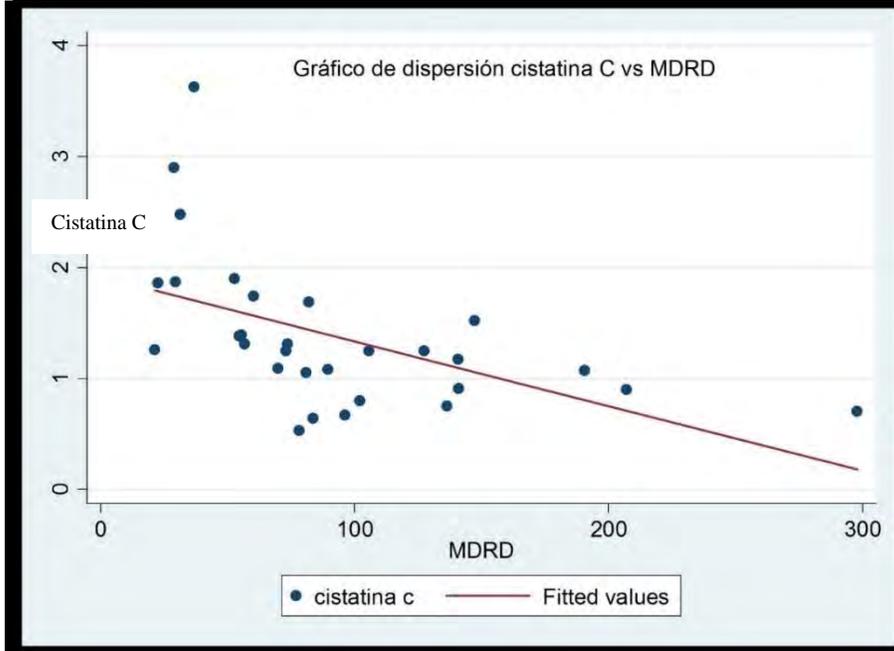
Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Figura 2. Gráfico valores Cistatina C vs CKDEPI



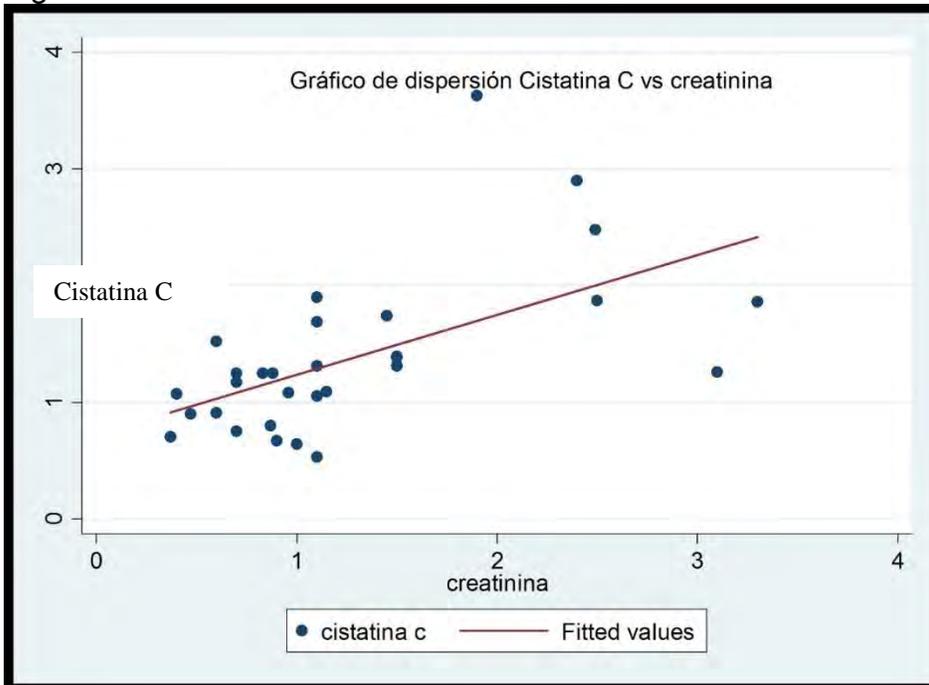
Correlación negativa entre cistatina C y la tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo (Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio)

Figura 3. Gráfico valores Cistatina C vs MDRD



Correlación negativa entre cistatina C y la tasa de filtración glomerular calculada por MDRD en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo (Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio)

Figura 4. Gráfico Cistatina C vs Creatinina



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

Se calculó el coeficiente de regresión beta (coeficiente de regresión estandarizado) de cistatina C con CKD-EPI donde se observa que por cada mg/L que aumenta la cistatina C disminuye 34ml/min/1.73m² la tasa de filtración glomerular en los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada, así mismo se encontró también un coeficiente de regresión beta de -47 en caso de MDRD, y cuando se comparó con la creatinina se encontró que por cada mg/L que aumenta la cistatina C aumenta 0.66 mg/dl la creatinina (tabla 5).

Se realizó prueba U de Mann Witney para comparar la mediana del rango de cistatina C en pacientes con lesión renal aguda [(1.56) (IC 1.28-2.27)] y sin lesión renal aguda [(1.07) (IC 0.75-1.25) (p= 0.0001) (tabla 6).

Tabla VI. Diferencias entre valores Cistatina C y Lesión Renal Aguda

Variable	SIN LESION RENAL AGUDA	CON LESION RENAL AGUDA	P
*CISTATINA C	1.07 (0.75-1.25)	1.56 (1.28-2.27)	0.001

*variable de distribución no paramétrica. Se registra la mediana y el percentil 25-75. Comparación de medianas mediante prueba U de Mann Witney

Se comparó la correlación de la cistatina C en pacientes con ascitis leve con CKD-EPI (r 0.68; r² 0.46) [IC (-58.7) - (-12.9)] (p=0.004), MDRD (r 0.66; r² 0.44) [IC (-98.3) - 7.9)] (p=0.02) y creatinina (r 0.66; r² 0.44) [IC 0.22 – 1.14] (p=0.006) encontrando una correlación positiva entre ellas, siendo estadísticamente significativos, también se correlacionó la cistatina C en pacientes con ascitis moderada-severa con CKD-EPI (p=0.02; r=0.56; r² 0.32) [IC (-62.6) – 14.3], MDRD (p=0.09) y creatinina (p=0.07) encontrando solamente correlación significativa con CKD-EPI (tabla 7).

Tabla VII. Correlaciones entre valores Cistatina C por Grado de Ascitis

VARIABLE	VARIABLE	r	r ²	BETA	p	IC
CISTATINA C EN PACIENTES CON	CKD-EPI	0.68	0.4679	-35.8	0.004	(-58.7)- (-12.9)
	MDRD	0.57	0.33	-55.17	0.02	(-98.3) - 7.9
	CREATININA	0.66	0.44	0.68	0.006	0.22 - 1.14

ASCITIS LEVE CISTATINA C EN PACIENTES CON ASCITIS MODERADA Y SEVERA						
	CKD-EPI	0.56	0.32	-33.4	0.02	(-62.6) – (14.3)
	MDRD	0.44	0.29	-37.5	0.09	(-82.3) – (7.2)
	CREATININA	0.46	0.22	0.62	0.07	(-0.6) – 1.31

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Se encontró que la tasa de filtración glomerular por CKD-EPI y MDRD disminuye más en pacientes con ascitis leve (coeficiente de regresión beta de -35.8 para CKD-EPI y -55.17 para MDRD) en comparación con los pacientes en quienes se midió cistatina C y presentaban ascitis moderada-severa (coeficiente de regresión beta CKD- EPI -33.4; MDRD -37.5) (tabla 8).

Se comparó la cistatina C en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y CKD-EPI ($p=0.003$; $r=0.81$; $r^2=0.67$) [IC (-95.3) – (-26.7)], MDRD ($p=0.01$; $r=0.72$; $r^2=0.52$)[IC (-165) – (-21.6)] y creatinina ($p=0.02$; $r=0.70$; $r^2=0.50$) [IC 0.19-1.79] comparado con los pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C, CKD-EPI ($p=0.01$; $r=0.54$; $r^2=0.30$) [IC (-44.5) – (-6.66)], MDRD ($p=0.05$; $r=0.43$; $r^2=0.19$) [IC (-62.5) – (-.007)], creatinina ($p=0.01$; $r=0.50$; $r^2=0.26$) (IC 0.95-0.96) encontrando una mejor correlación en pacientes que tienen insuficiencia hepática Child pugh B (tabla 8).

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

Tabla VIII. Correlaciones valores Cistatina C por Grupo Child Pugh

VARIABLE	VARIABLE	r	r ²	BETA	p	IC
CISTATINA C EN PACIENTES CON CHILD PUGH B	CKD-EPI	0.81	0.67	-61	0.003	(-95.3)– (-26.7)
	MDRD	0.72	0.52	-93	0.01	(-165) – (-21.6)
	CREATININA	0.70	0.50	0.99	0.02	0.19 – 1.79
CISTATINA C EN PACIENTES CON CHILD PUGH C	CKDEPI	0.54	0.30	-25.6	0.01	(-44.5) – (-6.66)
	MDRD	0.43	0.19	-31.2	0.05	(-62.5) – (-.007)
	CREATININA	0.50	0.26	0.52	0.01	0.95- 0.96

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Por otra parte se ocupó solo el valor de la cistatina C, y su relación como marcador de lesión renal temprano, en pacientes con y sin lesión, dentro de los valores séricos obtenidos se reportaron sin lesión renal $1.06 \pm .37$ vs con lesión renal 1.84 ± 0.78 , con valor p estadísticamente significativo. (tabla 9 y 10)

Tabla IX. Frecuencia de parámetros bioquímicos en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada con lesión renal aguda

	sexo	edad	hemoglobina	lactato	EB	ALBUMINA	GLUCOSA	CREATININA	CISTATINA
N	Válidos	12	12	12	12	12	12	12	12
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0
Media		47.33	10.367	2.775	-4.575	1.983	117.92	1.9533	1.8433
Mediana		40.50	10.350	2.100	-3.900	2.000	98.00	1.7000	1.5650
Moda		35 ^a	6.8 ^a	.0 ^a	-20.1 ^a	1.5 ^a	50 ^a	1.50	1.05 ^a
Desv. típ.		15.686	2.0808	2.1312	6.9583	.4764	60.602	.80264	.78347
Asimetría		1.005	-.022	1.658	-.375	-.342	1.927	.287	1.336
Error típ. de asimetría		.637	.637	.637	.637	.637	.637	.637	.637
Curtosis		-.476	-.991	3.726	1.973	-.776	4.635	-.837	1.155
Error típ. de curtosis		1.232	1.232	1.232	1.232	1.232	1.232	1.232	1.232

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

Tabla X. Frecuencia de parámetros bioquímicos en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada sin lesión renal aguda

		sexo	edad	hemoglobina	lactato	EB	ALBUMINA	BT	INR	Na	GLUCOSA	CREATININA	CISTATINA
N	Válidos	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Perdidos	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Media			46.72	10.672	1.839	-3.567	2.178	6.333	1.6372	133.78	127.50	.8239	1.0683
Mediana			46.50	11.000	1.750	-3.600	2.250	3.850	1.6850	132.00	117.50	.8750	1.0750
Moda			42 ^a	5.2 ^a	1.2 ^a	-7.7	2.9	1.0 ^a	1.72	132	62 ^a	1.10	1.25
Desv. típ.			12.232	3.3774	.8719	3.0995	.7735	7.8568	.56087	4.735	50.851	.25597	.37666
Asimetría			.435	-.236	1.260	.187	.472	2.833	1.369	.650	1.275	-.445	.652
Error típ. de asimetría			.536	.536	.536	.536	.536	.536	.536	.536	.536	.536	.536
Curtosis			-.282	-1.117	1.860	-.907	-.406	9.428	3.319	-.183	.933	-1.038	-.059
Error típ. de curtosis			1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038	1.038

Fuente: elaboración propia con base en resultados del estudio

DISCUSIÓN

Dentro de la literatura universal se han realizado diversos estudios donde se intenta relacionar los valores de cistatina C con las alteraciones en los valores séricos de creatinina y grado de insuficiencia hepática determinado por Child Pugh, como marcador temprano a la presencia de daño renal (Lesión Renal Aguda o Síndrome Hepatorrenal).

A. L. Gerbes et cols.¹⁵ realizaron una comparación entre los valores de cistatina vs creatinina en dos grupos a partir de la TFG ($>70\text{ml/min}$ vs $40\text{-}69\text{ml/min}$), encontrando que la cistatina presentó una ventaja en el diagnóstico del daño renal, con una sensibilidad del 69% sobre los valores de creatinina y urea séricas. Dentro de nuestro estudio, se determina que el valor de cistatina, tiene una inferencia dentro de la tasa de filtrado glomerular, donde por cada mg/L de aumento en su valor, presenta una disminución en la tasa de $34\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ en CKD-EPI y $47\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ en MDRD, en pacientes con insuficiencia hepática.

Keren-Happuch Martínez Islas et. Cols.¹⁶ determinaron un punto corte en población sana mexicana de cistatina C en 1.3 ± 0.84 y concluyeron que esta era un marcador confiable en personas asintomáticas con riesgo de presentar lesión renal. Otros estudios como el de Maria Croda-Todd et. Cols¹⁷ encontraron un punto de corte en pacientes sanos de 0.44 también en población mexicana, sin embargo se han realizado pocos estudios para determinar sus valores séricos en población con insuficiencia hepática secundaria a etilismo.

U. Pöge et. Cols¹¹ realizan una comparación con diversas técnicas para determinar la tasa de filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia hepática, a partir de diversas fórmulas, (Cockcroft Gault vs MDRD vs Fórmula Hoek vs Fórmula Larsson), contra el estándar de oro por el aclaramiento de inulina, demostrando que estas sobreestiman los valores reales de filtrado glomerular. Dentro del estudio se asigna valores de séricos de cistatina C en 1.15 mg/l (0.67-3.14) y descarta el uso de la cistatina C, como estimador de la falla renal, sin embargo, la fórmula ocupada, de Hoek y Larsson, se realiza a partir del cálculo de la TFG por fórmula de Cockcroft Gault, misma que perse sobreestima la TGF de su valor real.

En nuestro estudio, se ocupó solo el valor de la cistatina C, y su relación como marcador de lesión renal temprano, en pacientes con y sin lesión, dentro de los valores séricos obtenidos se reportaron sin lesión renal $1.06 \pm .37$ vs con lesión renal 1.84 ± 0.78 , con valor p estadísticamente significativo.

Se observó que los valores séricos son menores, en los pacientes sin lesión renal e insuficiencia hepática a los reportados en la literatura universal (1.15 y 0.44 mg/l), así como en comparación con los pacientes con alteración hepática (1.3mg/dl), esta diferencia puede justificarse, ante la hipótesis de que los pacientes con insuficiencia hepática, pueden presentar daño renal de forma subclínica, secundario a diversas etiologías, como la nefropatía secundaria a cilindros biliares, consumo de alcohol, glomerulonefritis asociadas a virus de hepatitis C o B (Crioglobulinemia), ascitis, sangrado tubo digestivo secundario a hipertensión portal, retención hídrica, etc; que condicionen que los valores séricos de cistatina C se vean disminuidos en el paciente hepático, lo que permite ocupar a este marcador de forma temprana para pacientes con mayor riesgo de presentar lesión renal aguda, ante cambios mínimos en su valor sérico.

CONCLUSIONES

En conclusión nuestros datos sugieren que la cistatina c tiene utilidad para estimar la TFG en pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada secundaria a etilismo debido a que se encontró una correlación positiva con CKDEPI y MDRD, también demuestra que el valor de cistatina C tiene inferencia en el aumento del valor de la creatinina, donde por cada mg/mL de cistatina elevada, se aumenta el valor de creatinina en 0.66mg/dL, recordando las escalas existentes para determinar la presencia de la LRA, (AKI y RIFLE), donde un incremento en el valor de la creatinina con respecto al basal de 0.3mg/dL indica la presencia de la lesión renal, misma que podría ser tratada y prevenida, si se tomara como factor de riesgo una elevación discreta en el valor de cistatina C.

Ya que esta no se ve influenciada por la masa muscular, edad, sexo o estado nutricional del paciente, factores de importancia. Dentro de la literatura universal, no existe reporte sobre la asociación existente entre las características clínicas de un paciente con insuficiencia hepática, como la presencia de ascitis, con alteraciones en la TFG con los valores séricos de cistatina C y creatinina sérica, dentro de nuestro estudio, se encontró que la ascitis leve condiciona una disminución en la TFG 35.8 para CKD-EPI y 55.17 para MDRD, en comparación con los que presentaban ascitis moderada-severa que condiciona una disminución por CKD- EPI de 33.4 y MDRD de 37.5, presentando correlación con los valores de cistatina C para ascitis leve con r 0.68 y r^2 0.46 y para ascitis moderada-severa de r 0.56 y r^2 0.32, con valores de p estadísticamente significativos.

Es oportuno mencionar que esto permite ocupar los valores séricos de cistatina C, como marcador de riesgo para desarrollo posterior de lesión renal aguda, en pacientes estables con insuficiencia hepática, ante alteraciones discretas en su valor sérico.

PERSPECTIVAS

La insuficiencia hepática crónica es una patología de alta prevalencia en nuestro país siendo la causa más frecuente el consumo crónico de alcohol, la esperanza de vida de los pacientes que presentan agudización de esta patología principalmente debida a lesión renal aguda disminuye, la cistatina C ha mostrado ser un buen predictor de fracaso renal agudo en pacientes con cirrosis hepática por lo que debemos evaluar el costo-beneficio de este sencillo marcador sérico para el diagnóstico precoz de falla renal, se ha comprobado que la cistatina C aumenta incluso antes que la creatinina(marcador sérico más utilizado) si consideramos estos datos los niveles de cistatina C elevados podrían predecir de manera más precoz el daño renal que pueden presentar estos pacientes y de esta manera iniciar la terapéutica adecuada antes de que exista mayor deterioro de la función renal mejorando así la esperanza de vida, consideramos la realización de un estudio de cohorte para obtener un valor basal de cistatina C que nos hable de daño renal temprano en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada secundaria al consumo crónico de alcohol en la población mexicana.

BIBLIOGRAFIA:

1. Suman Lata Nayak, Rakhi Maiwall, Ashish Nandwani, Sivaramakrishnan Ramanarayanan, R. P. Mathur, Ramesh Kumar, «et al.» Management of acute kidney injury in cirrosis **Hepatol Int (2013)** 7:813–819
2. Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B, Ahrendt M, Wolff M, Spengler U, et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: evaluation of cystatin C-based equations. **Liver Transpl.** 2006;12:1667---72.
3. Mohammed A. Sharaway , Eglal M. Shawky, Lamia H. Ali, Ahmed Ali Mohammed, Hatem A. Hassan, Yasser M. Fouad, Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrosis, **Hepatol Int** (2011) 5:927–933
4. Caregaro L, Menon F, Angeli P et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. **Arch Intern Med** 1994; 154: 201–205
5. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. **Am J Med** 1987; 82: 945–952
6. Elizabeth C. Verna, Robert S. Brown, Erica Farrand, Elsa M. Pichardo , Catherine S. Forster, David A. Sola-Del Valle, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Predicts Mortality and Identifies Acute Kidney Injury in Cirrhosis, **Dig Dis Sci (2012)** 57:2362–2370
7. L. A. Stevens, J. Coresh, T. Greene, and A. S. Levey, “Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate,” **The New England Journal of Medicine**, vol. 354, no. 23, pp. 2473–2483, 2006.
8. Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, et al. Cystatin C—A paradigm of evidence based laboratory medicine. **Clin Biochem Rev** 2008;29 (2):47–62.
9. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. **Kidney Int** 1995;47:312–8.
10. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, et al. Serum cystatin C as a marker of the renal function. **Scand J Clin Lab Invest** 1998;58:585–92
11. U. Pöge, T. Gerhardt, B. Stoffel-Wagner, H. U. Klehr, T. Sauerbruch, and R. P. Woitas, “Calculation of glomerular filtration rate based on Cystatin C in cirrhotic patients,” **Nephrology Dialysis Transplantation**, vol. 21, no. 3, pp. 660–664, 2006.
12. S. Demirtas, A. Bozbas, A. Akbay, Y. Yavuz, and L. Karaca, “Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome,” **Clinica Chimica Acta**, vol. 311, no. 2, pp. 81– 89, 2001.
13. M. Y. Chung, D. W. Jun, and S. A. Sung, “Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis,” **The Korean Journal of Hepatology**, vol. 16, no. 3, pp. 301–307, 2010.
14. Justin M. Belcher, Arun J. Sanyal, Guadalupe Garcia-Tsao, Naheed Ansari, Steven G. Coca, Michael G. Shlipak, «et al.» Early Trends in Cystatin C

and Outcomes in Patients with Cirrhosis and Acute Kidney Injury
International Journal of Nephrology Volume 2014

15. A L Gerbes, V Gülberg, M Bilzer, M Vogeser. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver **Gut** **2002**;50:106–110
16. Keren-Happuch Martínez Islas, Jesús Simón Domínguez. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. **An Med Asoc Med Hosp ABC** **2003**; 48 (4): 216-222
17. Maria Croda-Todd, Enrique Juarez, Pedro Hernández, Gerardo Flores, Gildardo Rivera and Virgilio Bocanegra-García, Reference intervals for serum cystatin C in healthy Mexican adults, **Clin Chem Lab Med** **2007**;45(7):925–927
18. Guadalupe García-Tsao,¹ Chirag R. Parikh,² and Antonella Viola^{1,3} Acute Kidney Injury in Cirrhosis **Hepatology**, vol. **48**, No. 6, 2008
19. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. **Gut**. **2010**; 59(1):105–110.
20. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. **J Hepatol**. **2013**; 58(1): 51–57.
21. Heydtmann M, Macdonald B, Lewsey J, Masson N, Cunningham L, Ilnazarow AM, et al. The GABA-B agonist baclofen improves alcohol consumption, psychometrics and may have an effect on the hospital admission rates of patients with alcoholic liver disease. **Hepatology** **2012**;56:1091A.
22. El-Bokl MA, Senousy BE, El-Karmouty KZ, Mohammed IE, Mohammed SM, Shabana SS, Shakaby H. Spot urine sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. **World J Gastroenterol** **2009**;15:3631-3635
23. Randers E, Ivarsen P, Erlandsen EJ, et al. Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. **Scand J Clin Lab Invest** **2002**;62:129–134
24. Marcadores del filtrado glomerular: cistatina C, Elvira Emilia Arrizurieta, **Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari"**. Investigadora del CONICET
25. Serum cystatin C in advanced liver cirrhosis and different stages of the hepatorenal síndrome Maha Barakat, Mohamed Khalil Arab **Journal of Gastroenterology** **12** (2011) 131–135
26. A L Gerbes, V Gülberg, M Bilzer, M Vogeser Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver **Gut** **2002**;50:106–110

ANEXOS

- El MELD (Model for End Stage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina)(1). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Va de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. Actualmente es usado en Estados Unidos de América para la prioridad en la lista de trasplante hepático (pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano)(2,3).

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln(Creat)} + 3,78 \text{ Ln(Bili)} + 11,2 \text{ Ln(INR)} + 6,43$$

- Consideraciones:**
 - El rango de valores va de 6 a 40.
 - El valor mínimo es 1 para cada una de las variables.
 - Se usa para pacientes mayores de 12 años.
 - El valor se redondea al entero más cercano.
 - Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL.
 - A pesar de un score bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implican aumento en el ratio de mortalidad(4)

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis

Clinical and Lab Criterias	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds prolonged International normalized ratio	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3

***Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)**
 Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)
 Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)
 Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:

- If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
- Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)



ECHA-16-1

Consentimiento Informado del Paciente para Procedimiento y Tratamiento

UNIDAD MEDICA: _____ CLAVE: _____

México, D.F., a _____ de _____ de _____.

**C.DR.
DIRECTOR DEL HOSPITAL
P R E S E N T E.**

El que suscribe _____, por medio del presente, (NOMBRE DEL PACIENTE O PERSONA RESPONSABLE) me permito hacer de su conocimiento que he sido debidamente informado (a) por facultativos responsables de este Hospital, que para diagnosticar o confirmar la enfermedad que padezco y en su caso prescribir el tratamiento respectivo es necesario aplicar los procedimientos médicos y/o quirúrgicos según convenga.

Queda entendido que se me han explicado ampliamente los riesgos potenciales de dicho procedimiento, los cuales he comprendido con suma claridad, así como el contenido del Art. 103 de la Ley General de Salud que a la letra dice: MUESTRA DE SANGRE PARA TOMA DE CISTATINA C

" En el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar nuevos recursos terapéuticos o de diagnósticos, cuando exista la posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con el consentimiento por escrito de éste, de su representante legal en su caso, o del familiar más cercano en vínculo, y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta Ley y otras disposiciones aplicables". No obstante ello, deseo informarle que **ACEPTO** con pleno conocimiento y toda libertad los riesgos inherentes a mi tratamiento y consecuentemente otorgo mi **CONSENTIMIENTO Y AUTORIZO** a los médicos de este Hospital para que se realicen en mi persona los procedimientos médicos y/o quirúrgicos necesarios, entendiendo que los mismos van encaminados éticamente al mejoramiento de mi salud.

NOMBRE Y FIRMA O HUELLA DIGITAL DEL PACIENTE _____
DIRECCION Y TELEFONO _____

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DEL PACIENTE _____
DIRECCION Y TELEFONO _____

TESTIGO 1 NOMBRE Y FIRMA _____
DIRECCION Y TELEFONO _____
PARENTESCO O RELACION _____

TESTIGO 2 NOMBRE Y FIRMA _____
DIRECCION Y TELEFONO _____
PARENTESCO O RELACION _____



HUELLA DIGITAL