

5
112361



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL

EVALUACION DE LA UTILIDAD CLINICA DE LA CISTATINA C COMO MARCADOR DE FUNCION RENAL

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN: PATOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :
DRA. KEREN-HAPPUCH MARTINEZ ISLAS

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JESUS IGNACIO SIMON DOMINGUEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FEBRERO, 2004

2003



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.

DR. JESÚS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ
Jefe de la división de Laboratorio y Banco de Sangre
The American British Cowdray Medical Center I. A. P.
Asesor de Tesis

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I. A. P.
LABORATORIO Y BANCO DE SANGRE
D. J. ELIZALDE GONZALEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación

The American British Cowdray Medical Center I. A. P.

TESIS CON
FALLA LL. EN

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme vida, fortaleza y aliento para seguir adelante

A MIS PADRES

Por su dedicación, comprensión y amor incondicional.

AL DR. JESÚS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

Por su apoyo y colaboración en este proyecto

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo excepcional.

NOMBRE: Kerco-Happuch
Martínez Islas
FECHA: 24 de p - 2003
FIRMA: [Firma]

TESIS CON
FALLA DE [] N

INDICE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	36

TESIS CON
FALLA DE CONTEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se estima que en México es de aproximadamente 4000 nuevos casos por año. sus causas son múltiples, en México la principal causa es la nefropatía diabética. En el caso de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se presenta en 5% de los pacientes hospitalizados y hasta en el 50% de los sujetos internados en la Unidad de Terapia Intensiva. puede cursar de manera asintomática y detectarse solo por estudios de laboratorio.(1)

Pero la IRC a comparación de la aguda evoluciona de una manera insidiosa y no es extraño que el diagnóstico se realice cuando el daño glomerular se encuentra muy avanzado. El marcador endógeno de función renal más utilizado es la creatinina sérica porque es 100% específica; pero la literatura menciona que una pequeña elevación de la creatinina sérica por encima del rango normal puede reflejar la pérdida de un 50% del filtrado glomerular. Considerando que en la rutina básica de seguimiento de cualquier paciente que no este sintomático de enfermedad renal se debe tener presente que esta medida indirecta de filtrado glomerular puede ser en muchas ocasiones erróneo. (2)

Los marcadores exógenos más confiables y exactos para valorar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) son la depuración de Inulina, Iohexol, Isotalamato (125), ácido pentaacético dietilentriamino (99m Tc DTPA), y el ácido tetraacético etilendiamino crómico (51 Cr-EDTA) estas pruebas necesitan de técnicas complicadas y laboriosas y solo se realizan en laboratorios especializados por lo que su uso es poco práctico en la clínica.

1

TESIS CON
FALLA DE

La fiabilidad de la depuración de Creatinina en orina de 24 horas se acerca mucho a los marcadores exógenos pero esta expuesta a diversos errores entre los más comunes la colección incorrecta de orina; además de que debe corregirse por metro cuadrado de superficie corporal para que no se sobreestime.

Se han realizado estudios en diferentes países evaluando la Cistatina C como marcador de función renal y la mayoría concluye que es mejor parámetro que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano.

Uno de los inconvenientes de la Cistatina C es que su costo es más elevado ya que el de creatinina es más barato por el método utilizado para su análisis.

En México se han hecho escasos estudios evaluando a Cistatina C y muchos nefrólogos aun no conocen la existencia de la prueba por lo que surge la necesidad de comprobar y difundir la utilidad de este marcador.

ANTECEDENTES

La evaluación precisa del nivel de función renal es la clave para la identificación y manejo de la IRC, pero las primeras etapas de la enfermedad son silenciosas y no se detectan ni por pruebas de rutina. La función renal declina progresivamente con el tiempo en la mayoría de las enfermedades renales llevando a complicaciones como hipertensión, anemia, desnutrición, enfermedad ósea, neuropatía y una pobre calidad de vida. Estudios clínicos han demostrado que aun cuando la enfermedad renal no se puede curar, el índice de deterioro se puede disminuir por intervenciones clínicas de control de la presión arterial, restricción proteica en la dieta o control de la glucemia. Por consiguiente, la detección temprana y el manejo oportuno de la IRC incrementan la probabilidad de disminuir el riesgo de complicaciones de la misma. (1,3)

La TFG es una medida directa de la función renal y se reduce antes de la aparición de síntomas de falla renal.

La TFG es definida como el volumen plasmático que debe ser completamente eliminado de una sustancia particular por los riñones en una unidad de tiempo. (4)

Aunque se considera que la inulina es el "estándar de oro" para medir la TFG su disponibilidad es limitada y los protocolos para su medición son inconvenientes. Se han utilizado otros métodos alternativos que utilizan marcadores exógenos como el Isotalamato ^{99m}Tc DTPA, y el ^{51}Cr -EDTA que aparentemente son más simples de analizar pero son complejos y costosos debido al uso de material radioactivo, a la necesidad de personal

entrenado y las determinaciones en orina y suero consumen mucho tiempo, haciéndolos poco útiles como pruebas de rutina.(5)

Es por eso que se siguen utilizando la urea y creatinina sérica como marcadores endógenos de función renal. Pero estas pruebas tienen sus inconvenientes, por ejemplo; en la urea de un 40 a 70% es reabsorbida por los túbulos renales además de que su concentración en sangre varía con la dieta, función hepática y con la presencia de otras enfermedades de base.(6)

La creatinina sérica, su velocidad de producción es afectada por la masa muscular y la ingesta diaria, varía con la edad y el género, además de que su excreción renal también es eliminada en una pequeña cantidad a través del intestino y la piel. Pero lo más importante; hay tanto secreción como reabsorción tubular de creatinina particularmente a TFG bajas.(7-9)

Además el método utilizado (de Jaffé) para su análisis esta sujeto a interferencias con sustancias endógenas (glucosa, bilirrubinas, ácido úrico, cetonas y triglicéridos) y exógenas (algunos medicamentos).

La depuración de creatinina en orina de 24 horas correlaciona mejor con el "estándar de oro" pero la incorrecta colección de orina provoca errores en la estimación de la TFG. Además de que esta prueba siempre debe corregirse para un área de superficie promedio de 1.73m² tanto en niños como adultos. El uso de este factor de corrección permite normalizar las diferencias en masa muscular de los individuos. (10)

Los clínicos han utilizado diversas fórmulas para estimar la TFG a partir de una medición de creatinina sérica utilizando los datos del peso y la edad; la más conocida es la de Cockcroft-Gault que desde 1976 se empezó a difundir, pero se ha observado que este calculo

tiene una variación del 30% o más sobrestimando la TFG en pacientes obesos y subestimándola en pacientes delgados o ancianos. (11)

Así que el marcador "ideal" de función renal debe ser aquel que su producción sea endógena y constante que su concentración se encuentre en plasma, se filtre libremente y únicamente por glomérulos, que no se reabsorba ni se excrete por túbulos renales, que no se elimine extrarenalmente, que su análisis no sea costoso, que no sea influenciado por sustancias endógenas y exógenas y que la interpretación de su concentración sérica no requiera de ninguna información demográfica detallada. (12)

La creatinina sérica cumple solo un criterio pero se sigue utilizando porque es específica.

Por lo que en la búsqueda de ese marcador ideal se ha estudiado a la Cistatina C, la cual cubre la mayoría de estos criterios.

La Cistatina C es un miembro de la superfamilia de los inhibidores de las cisteín proteasas. (13, 14)

Las cisteín proteasas son un grupo de enzimas proteolíticas encontradas en las plantas, bacterias, virus, protozoos y mamíferos, juegan un rol crucial en numerosos procesos patológicos. En las bacterias influyen en la invasión del tejido afectado; mientras que en los virus la enzima esta ligada a la formación de nuevos viriones. En los mamíferos estas enzimas se encuentran en los lisosomas de las células.

Todas las enzimas proteolíticas tienen inhibidores que regulan su actividad. Si las cisteín proteasas no son reguladas se incrementa su secreción y la autólisis, produciendo daño irreversible.

Los inhibidores de las cisteín proteasas representan el paso final de la regulación de las enzimas.

Todos los fluidos biológicos contienen numerosos inhibidores de proteasas que tienen un amplio espectro de actividades. La Cistatina C humana es la más investigada y es uno de los inhibidores más potentes de papaína y de proteasas lisosomales. Se encuentra en concentraciones altas en muchos fluidos biológicos con niveles más altos en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y líquido sinovial. Las células especializadas del Sistema Nervioso Central (SNC) producen grandes cantidades de Cistatina C; el plexo coroides no solo produce Cistatina C por ultra filtración sino que además la secreta activamente. Su bajo peso molecular y su carga positiva a pH fisiológico permite que pase fácilmente a través del filtrado glomerular; sin embargo, se reabsorbe en los túbulos proximales donde es catabolizada, lo que explica sus bajos niveles en orina normal. (15)

Esta proteína fue descubierta en 1968 por Fosum y Whitaker en el huevo de gallina y observaron que inhibía la ficina y la papaína, pero no fue sino hasta 1981 que Barret utilizó el término "Cistatina".

En 1979 once años después de su descubrimiento no existían métodos exactos para cuantificar la Cistatina C pero aun así se detectó en suero humano, orina, calostro, saliva, semen y LCR.

En 1983 se descubrió que es una proteína conformada por una cadena de polipéptidos de 120 aminoácidos con un peso de 13.359 Kd. Además se expresa en todas las células nucleadas; se ha demostrado que disminuye la invasividad de los melanomas y hay evidencia de que inhibe la resorción osteoclástica.

Para 1989 utilizando la técnica de los anticuerpos monoclonales para determinar la concentración normal de Cistatina C en suero vieron que no existían diferencias significativas entre el género. (16)

Fue hasta 1994 cuando se introdujo una técnica adecuada para la medición automatizada de Cistatina C. Esto fue debido al desarrollo simultáneo de 2 técnicas de Inmunofluorescencia incrementada en partículas de látex (PETIA). (17)

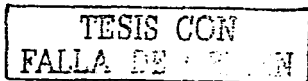
Esto fue seguido del desarrollo de un inmunoensayo nefelométrico incrementado en partículas de látex (PENIA), utilizando los sistemas nefelométricos de Behring. (18)

PENIA Y PETIA forman la base de cuatro técnicas comercialmente disponibles para determinar Cistatina C. La mayoría de las evaluaciones clínicas se han realizado utilizando estas técnicas y algunos estudios mencionan que la técnica de PENIA es más exacta para determinar Cistatina C.

Existe mucho interés dirigido en el uso de Cistatina C como marcador confiable de función renal. Sólo un estudio publicado ha evaluado la depuración de Cistatina C usando la proteína marcada en ratas. La depuración de Cistatina C fue aproximadamente del 94% del cromó EDTA y la depuración extrarenal fue menor que 0.34 ml/min, sugiriendo que la eliminación de la circulación de Cistatina C fue casi enteramente a través de la filtración glomerular. (19)

Hay muy pocos datos disponibles sobre la concentración de Cistatina C durante el embarazo, pero el estudio más reciente reporta concentraciones promedio de 1.54 mg/L al momento del parto usando el método DAKO A/S PETIA. Es interesante la observación reportada en este mismo estudio sobre el hecho de las diferencias encontradas entre las concentraciones de Cistatina C neonatal y materna, no encontrándose correlación entre ellas. Esto sugiere que la Cistatina C no cruza la barrera placentaria. (20)

Otros estudios se han realizado en pacientes con neoplasias y existe discusión si la masa tumoral aumenta la concentración sérica de Cistatina C. (21)



En cuanto a la estabilidad de la Cistatina C se realizaron estudios que informan que la proteína es estable a temperatura ambiente por lo menos 7 días, a -20°C entre 1 y 2 meses y a -80°C por lo menos 6 meses. Se ha demostrado también que la Cistatina C puede soportar siete ciclos de congelación /descongelación. Además la sangre puede ser dejada sin separar en fracciones de hasta 24 horas sin efectos adversos lo que no sucede con creatinina. (22)

Varios autores han evaluado la sensibilidad de Cistatina C para detectar daño renal leve y ha sido más alta a comparación de la de creatinina sérica.

Coll y colaboradores demostraron en su estudio de 51 pacientes con daño renal, que la Cistatina C tenía una sensibilidad superior a la de creatinina, para detectar pequeños cambios en la TFG, esta sensibilidad fue de 93% con una especificidad del 100%. (23)

Fricker y colegas mencionan que la Cistatina C tiene una relación directamente proporcional con la función tiroidea por lo que debe tenerse en cuenta el nivel de estas hormonas al determinarse Cistatina C. Pocos son los estudios que han evaluado este descubrimiento. (24)

A diferencia de la Creatinina, la Cistatina C refleja la función renal en niños independientemente de la edad, género, peso, talla y composición corporal ofreciendo un análisis más confiable en pacientes con alteraciones en la producción de creatinina (anorexia, cirrosis hepática, enfermedad neuromuscular) es lo que nos menciona Bökenkamp en su estudio.(25)

Existen referencias donde muestran las ventajas de Cistatina C como marcador de disfunción renal temprana valorando la exactitud y confiabilidad de la prueba en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. (26, 27)

En otros reportes mencionan que a pesar de que Cistatina C es potencialmente mejor para detectar el inicio de una alteración en la TFG, quizás no es tan sensible como la creatinina sérica para detectar cambios dentro del mismo individuo. (28)

Dentro de la literatura se menciona que la prueba de creatinina sérica como prueba de seguimiento en pacientes asintomáticos con enfermedad renal debe ser tomada con cautela porque en muchas ocasiones es incorrecta. (2)

Por lo que dentro de todos los estudios previos realizados a Cistatina C una gran parte la apoyan como mejor marcador para estimar la TFG en pacientes sanos o con daño renal oculto.

9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

Realizar un estudio cuyo objetivo sea evaluar la sensibilidad de la Cistatina C como marcador de tasa de filtración glomerular, así como conocer las ventajas y limitaciones de la prueba que me permitan elegir el tipo de población en la cual tiene mayor utilidad.

HIPÓTESIS

La Cistatina C sérica es un marcador endógeno más sensible que la Creatinina sérica para detectar daño renal temprano

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la sensibilidad de Cistatina C como marcador de función renal

Objetivos específicos

- 1. Demostrar que la Cistatina C es un marcador fiable para estimar la Tasa de Filtración Glomerular**
- 2. Definir las ventajas y desventajas del uso de Cistatina C como marcador de función renal.**
- 3. Proponer a Cistatina C como prueba de rutina en pacientes asintomáticos de enfermedad renal pero con factores de riesgo para desarrollarla**

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio prospectivo, transversal y observacional en el Laboratorio Clínico del Centro Médico ABC de la Ciudad de México, D. F a partir del 1ro. de Junio al 30 de Agosto de 2003.

Pacientes:

Grupo 1

Se analizaron las muestras de suero para Creatinina y Cistatina C de todos los pacientes que llegaron al laboratorio con solicitud para determinación de depuración de creatinina en orina de 12 horas, y que reunían los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

- Individuos sanos
- Pacientes con sospecha de nefropatía con cualquier patología de base excepto las mencionadas en los criterios de exclusión
- Pacientes con nefropatía diagnosticada por biopsia renal
- Cualquier género
- Edades entre 18 y 95 años

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con trasplante renal o cualquier tipo de neoplasia

Grupo 2

Se analizó las muestras de sangre de individuos sanos tomados aleatoriamente del departamento de Medicina Preventiva del Hospital, para medir Cistatina C y Creatinina

sérica, con el fin de obtener los valores de referencia para Cistatina C en el laboratorio. Los individuos tenían que reunir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Diagnostico de persona sana confirmado por chequeo médico
- Cualquier género
- Edades entre 18 y 85 años

Criterios de Exclusión

- Personas con enfermedad aguda o crónica

Métodos

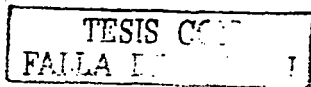
-A todos los individuos del grupo 1 se les registro los datos de edad, género, talla, peso, diagnóstico y tratamiento (en el caso de sujetos enfermos) y los resultados obtenidos de las pruebas medidas

-A todos los individuos del grupo 2 se les registro los datos de género, edad y los resultados de las pruebas analizadas.

-A todos los individuos del protocolo se les extrajo una muestra de sangre de la vena media basilica o mediana cefálica utilizando los tubos del Sistema VACUTAINER de tapón rojo sin gel (Becton Dickinson), el suero fue separado por centrifugación a 1500 g por 10 minutos analizándose ese mismo día.

-Se realizaron 2 determinaciones de creatinina en orina de 12 horas, la recolección se hizo de la siguiente manera:

*La primer orina de la mañana se desecho y se anoto la hora, a partir de esta se recolectaron todas las orinas en un envase limpio hasta cumplir 12 horas. La orina de las siguientes 12 horas se recolecto en un segundo envase anotando la hora en que se cumplieron las 24 horas.



- La creatinina sérica y urinaria fue medida utilizando el método de Jaffé (mg/dL).
- La prueba de Cistatina C sérica fue procesada por el método de Inmunonefelometría de Látex.
- Los valores de las 2 depuraciones de Creatinina en orina de 12 horas fueron calculados y corregidos para un área de superficie promedio de 1.73m², la media entre las dos se tomo para el análisis del estudio.
- La fórmula utilizada para la corrección de la depuración de Creatinina de 12 horas fue la siguiente:

$$\frac{U \times V}{Pcr} \times \frac{1}{t} \times \frac{1.73}{AS} = CC \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)}$$

U = Concentración de creatinina en orina (mg/dL)

V = Volumen de Orina (mL)

Pcr = concentración de creatinina plasmática (mg/dL)

t = tiempo en minutos

AS = área de superficie corporal del paciente en metros cuadrados

- Para determinar el área de superficie corporal se utilizo el nomograma de Boothby y Sandiford con los datos de altura en cm y de peso en kg de los pacientes del grupo 1.(4)
- Para evaluar la reproducibilidad de Cistatina C dos sueros control (alto y bajo) se midieron 21 veces el mismo día (coeficiente de variación intraensayo). Para obtener el coeficiente de variación interensayo esos mismos controles se midieron una vez al día por 21 días. La

sensibilidad del ensayo se obtuvo al realizar diluciones 1:2, 1:4, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 y 1:256 de un suero de control alto. Se procesaron muestras hemolizadas, lipémicas, con niveles altos de triglicéridos, bilirrubinas y factor reumatoide de los pacientes del grupo 1 para evaluar las interferencias provocadas por estas sustancias en la medición.

RESULTADOS

Grupo 1

Ciento cuarenta y seis pacientes reunieron los criterios para ingresar al protocolo pero al calcular las depuraciones de Creatinina en orina de 12 horas existió una variación de más del 10% entre las 2, lo que significa que las muestras fueron colectadas incorrectamente, por lo que 62 pacientes se excluyeron del estudio quedando un total de 84 pacientes (38 hombres y 46 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 92 años (56.7 ± 18.5 años). Las características generales de los pacientes se enlistan en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes del grupo 1. Todos los datos son expresados como media \pm DS

	Mujeres	Hombres	Todos
N	46	38	84
Edad (años)	56.9 ± 19.2	56.5 ± 17.9	56.7 ± 18.5
Altura (m)	156.2 ± 18.8	174.6 ± 7.2	164.7 ± 17.4
Peso (Kg)	65 ± 14.2	82.3 ± 15.7	73.2 ± 16.9

En este grupo de 84 pacientes 27 eran sanos, 33 fueron enviados con sospecha de nefropatía de los cuales 23 padecían hipertensión arterial sistémica y 10 diabetes Mellitus tipo 2. Por ultimo 24 pacientes eran nefróticas confirmados por biopsia renal, de los cuales 2 tenían nefropatía secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y 22 con nefropatía diabética. Los pacientes con hipertensión arterial estaban bajo tratamiento con captopril, metoprolol, y metildopa. Los pacientes con Diabetes Mellitus estaban tratados con glibenclamida, Tolbutamida, Metformina, Cisaprida e Insulina. Los pacientes con LES tenían un tratamiento a base de prednisona y ciclosporina.

TESIS CO.
FALLA DE ORIGEN

Los valores de media \pm desviación estándar en la población total para Creatinina sérica fueron 1.5 ± 1.0 mg/dL, para Cistatina C 1.3 ± 0.84 mg/L y para depuración de Creatinina en orina de 12 horas 67.6 ± 23 ml/min/1.73m².

Análisis

Los niveles de Creatinina y Cistatina C sérica mostraron un incremento con valores disminuidos de la depuración de creatinina en orina de 12 horas corregida. Pero entre los niveles séricos de Cistatina C y depuración de creatinina existió un coeficiente de correlación de 0.98 (Figura 1), lo que significa que la relación entre las pruebas es excelente. El coeficiente de determinación entre estas 2 pruebas fue de 0.95, esto significa que Cistatina C explica el 95% de la variabilidad de la depuración.

Entre Creatinina sérica y depuración de Creatinina se observó un coeficiente de correlación de 0.84 (Figura 2) que me indica que existe una buena relación entre las 2 pruebas pero el coeficiente de determinación fue de 0.72 lo que significa Creatinina sérica explica el 72 % de la variabilidad de la depuración de Creatinina.

Comprobando que la Cistatina C sérica es una prueba más sensible que Creatinina para detectar disminuciones en la TFG.

Grupo 2

Se estudiaron 419 sujetos sanos del Departamento de Medicina Preventiva que reunieron los criterios (291 hombres y 128 mujeres), con edades comprendidas entre 20 y 85 años (44.9 ± 11.2 años). Los datos estadísticos de Cistatina C en la población total del grupo se muestran en la tabla 2, mostrando una distribución normal (Figura 3). La media de los valores de Cistatina C para mujeres fue de 0.70 ± 0.10 mg/L y para varones de 0.74 ± 10

mg/L existiendo una diferencia de 0.04 mg/L entre géneros, la cual no es significativa. El 95% de mi población presento un rango del valor de Cistatina C de 0.53 a 0.93 mg/L.

Para la medición de Creatinina sérica el valor de la media en la población total fue de 1.0 ± 0.16 mg/dL, para mujeres la media fue de 0.8 ± 0.10 mg/dL y para hombres de 1.0 ± 0.12 mg/dL, observándose un ligero incremento del valor de Cistatina C en los varones debido a la mayor cantidad de masa muscular en el género masculino. El 95% de mi población presento un rango del valor de Creatinina de 0.7 a 1.3 mg/dL.

La población total se ordeno por décadas de manera ascendente, se calculo la media y desviación estándar de Creatinina y Cistatina C sérica para cada una de ellas (tabla 3) observando que los valores de Cistatina C se incrementaban a partir de los 40 años, esto esta relacionado con lo que menciona la literatura; que después de los 30 años la TFG se reduce 1ml/min/año (10). Pero los valores más altos se observaron en mayores de 60 años. A comparación de la Creatinina en donde los valores no muestran incremento simultaneo ya que la producción de creatinina disminuye con la edad debido a la reducción de la masa muscular. Dicho de otra manera los individuos de 20 a 85 años presentaron un valor relativamente constante de creatinina en suero

Por medio de un modelo de regresión exponencial se elaboro una formula para estimar la TFG a partir de los valores de Cistatina C y Depuración de creatinina del grupo 1. (Figura 4) La formula obtenida se desglosa de la siguiente manera:

$$\text{TFG estimada} = b_0 \times e^{k(CYC)}$$

$b_0 = 132.515$ (constante obtenida por regresión exponencial)

$e = 2.71828$ (logaritmo natural)

$b_i = .5862$

(CYC) = Cistatina C sérica

$$\text{TFG estimada} = \frac{132.515}{2.71828^{.5862(CYC)}}$$

Aplicando el mismo modelo para Creatinina sérica y depuración de creatinina, (Figura 5) pero utilizando únicamente los valores de creatininas normales del grupo 1; de acuerdo a los valores normales de creatinina sérica obtenidos en el 95% de mi grupo 2, el coeficiente de determinación fue de 0.22 lo que significa que creatinina explica solo el 22% de la variabilidad de la TFG cuando se encuentran los valores de creatinina dentro de la normalidad

En cambio aplicando el modelo de regresión para Cistatina C pero solo con los valores normales de Cistatina C de acuerdo a los obtenidos en el 95% de mi población sana (grupo 2)). Se obtiene un coeficiente de determinación para Cistatina C de 0.89% lo que significa que Cistatina C explica el 89% de variabilidad de la TFG.

Esto se interpreta así; la Cistatina C tiene una sensibilidad mayor para detectar pequeñas disminuciones o variaciones en la TFG de pacientes que tienen una Cistatina C dentro del rango normal.

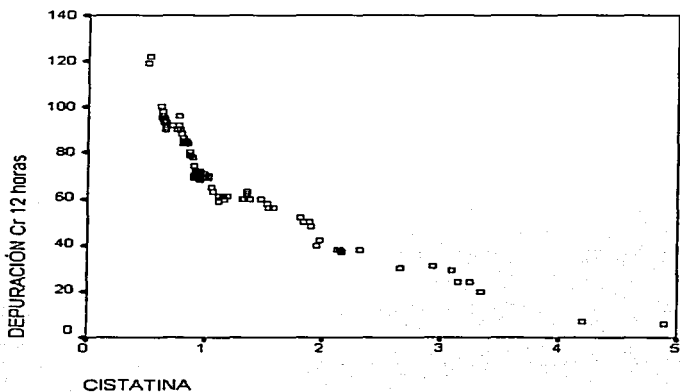
Características evaluadas del ensayo (Cistatina C)

El coeficiente de variación intraensayo de la prueba de Cistatina C fue de 1.73% y el coeficiente de variación interensayo de 3.27% comprobando que el ensayo es altamente reproducible y exacto. La sensibilidad fue de 0.04 mg/L (dilución 1:128). El rango de medición fue de 0.04 mg/L a 8.00 mg/L (dilución 1:128).

No se encontraron interferencias en la medición con otras sustancias como Hemoglobina, bilirrubinas, triglicéridos y factor reumatoide, o con algún fármaco administrado durante el estudio.

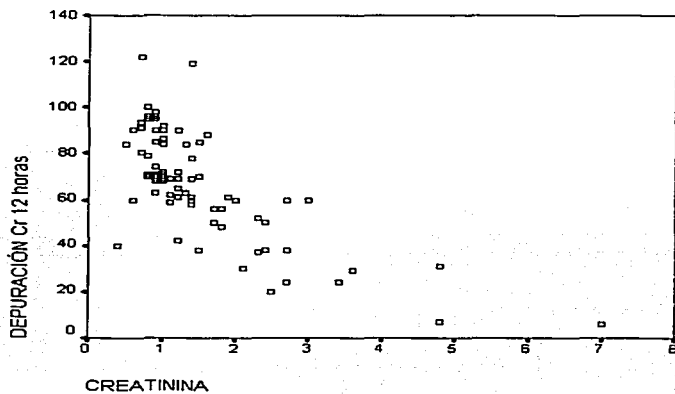
TESIS CCF
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 1. Correlación observada entre la Depuración de Creatinina en orina de 12 horas y la Cistatina C sérica



TESIS CC.
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2. Correlación observada entre la Depuración de Creatinina en orina de 12 horas y la Creatinina sérica



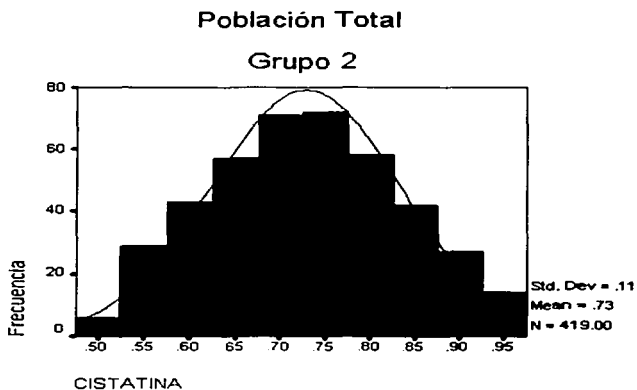
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Análisis Estadístico de Cistatina C en la Población del grupo 2

Análisis Estadístico CISTATINA		
N	Validos	419
	Perdidos	0
Media		.7282
DS error de la Media		.00514
Mediana		.7300
Moda		.73
Desviación Estándar		.10530
Sesgo		.084
DS error de sesgo		.119
Curtois		-.641
DS error de Curtois		.238
Mínimo		.50
Máximo		.96
Sumatoria		305.10
Percentiles	25	.6600
	50	.7300
	75	.8100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3. Distribución normal de los sujetos sanos de acuerdo a la determinación de Cistatina C sérica



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Niveles de Cistatina C y Creatinina sérica en población total adulta sana

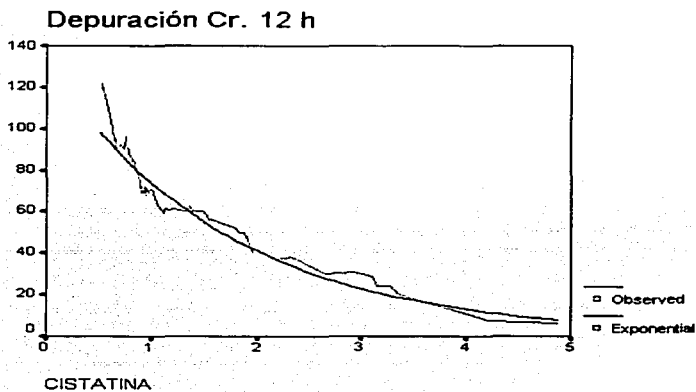
(Grupo 2)

Edad (años)	Número de muestras	Media ± DS CYC (mg/L)	Media ± DS Cr (mg/dL)
20-29	23	0.70 ± 0.07	1.0 ± 0.16
30-39	130	0.70 ± 0.10	1.0 ± 0.15
40-49	127	0.73 ± 0.10	1.0 ± 0.17
50-59	93	0.74 ± 0.09	1.0 ± 0.16
60-69	36	0.78 ± 0.10	1.0 ± 0.14
> 70	10	0.80 ± 0.08	0.9 ± 0.13
TOTAL	419	0.72 ± 0.10	1.0 ± 0.16

DS. Desviación estándar, CYC Cistatina C sérica, Cr creatinina sérica

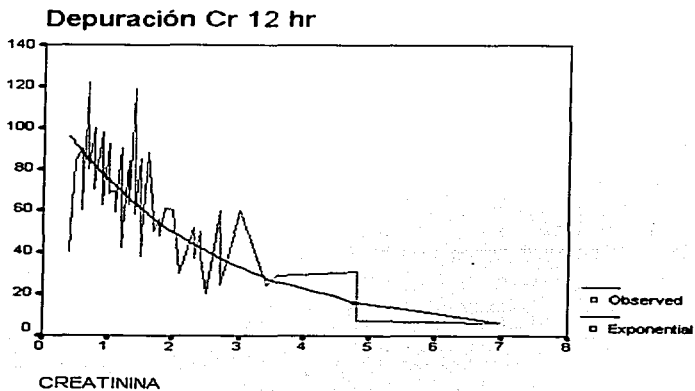
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 4. Curva estimada por regresión exponencial para Cistatina C sérica



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 5. Curva estimada por regresión exponencial para Creatinina sérica



En el grupo 1 como método de referencia utilizamos la determinación de depuración de creatinina en orina de 12 horas, se hicieron 2 determinaciones de depuraciones de creatinina de 12 horas corregidas por área de superficie corporal, para aumentar su exactitud y reproducibilidad, cuando se encontró entre las 2 depuraciones de cada uno de los pacientes del grupo una variación mayor del 10% se excluyeron del estudio indicando que las recolecciones fueron incorrectas, por lo que muestra de pacientes se redujo considerablemente.

Tenemos conocimiento de antemano de que la depuración de creatinina es una estimación inexacta de la TFG, sin embargo previos estudios han comprobado que existe una buena relación entre depuración de creatinina de 12 horas y los marcadores verdaderos de TFG como inulina.

Este estudio demuestra que la Cistatina C sérica es tan eficaz como creatinina para detectar TFG disminuidas. Pero Cistatina C tiene una sensibilidad mayor para discriminar depuraciones normales de las levemente reducidas ($r^2 = 0.95$) a diferencia de creatinina sérica ($r^2 = 0.72$), comprobándose la hipótesis del estudio que nos dice que la Cistatina C sérica es un marcador endógeno más sensible que la Creatinina para detectar daño renal temprano.

En cuanto a los valores obtenidos del grupo 2 si existió una variabilidad pequeña entre los géneros para la determinación de Cistatina C (0.04 mg/L) pero no es significativa, por lo que se puede decir que la prueba no es dependiente del género. En cuanto a la edad se observo un aumento de la Cistatina C a partir de los 40 años, esto se relaciona con lo que se menciona en la literatura; que después de los 30 años disminuye la TFG 1 ml/min/año. Los valores más elevados se encontraron en sujetos sanos mayores de 60 años lo que significa

que probablemente se necesite un límite superior más alto en los valores de referencia en esta población. Por lo que la prueba sí depende de la edad pero por la disminución normal de la TFG en la edad avanzada

En la Creatinina sérica no se observaron estos resultados, la prueba se mantuvo en un nivel constante en todas las edades, ligeramente disminuida en mayores de 70 años y con una media mayor en sujetos varones, esto nos corrobora lo ya mencionado en otros estudios, que la creatinina depende de la edad, género y masa muscular.

CONCLUSIONES:

- 1. Cistatina C es un marcador endógeno más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano.**
- 2. Cistatina C es una prueba fiable para estimar la TFG en personas asintomáticas que presentan creatininas normales y TFG disminuidas.**
- 3. La Cistatina C es un ensayo totalmente automatizado, rápido y no invasivo, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica.**
- 4. La Cistatina C no es una prueba dependiente del género, ni sufre de interferencias en su medición con otras sustancias, se incrementa en pacientes mayores de 60 años, porque correlaciona mejor con la disminución de la TFG encontrada en personas ancianas.**
- 5. El costo de la medición de Cistatina C es más elevado que el de Creatinina sérica pero su valor diagnóstico es mayor.**
- 6. Será necesario realizar un protocolo de estudio valorar la utilidad de Cistatina C en la población pediátrica ya que en esta población es aún más difícil determinar depuraciones de creatinina para estimar la TFG**

BIBLIOGRAFÍA

1. J Halabe. El internista. Editorial McGraw-Hill Interamericana 1997
2. Fernández GF, De Francisco M, Piñera C, Herraez J, Ruiz C y Arias M Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. Nefrología 2002; XXII (2): 144-51
3. Lorenzo SV. Manual de Nefrología. Ediciones Harcourt 2002
4. Bernard HJ, Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio 9ed. Editorial Masson 2000.
5. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chim Acta 2000; 297: 55-56.
6. Swan SK. The search continues-An ideal marker of GFR 1997; 43(6): 913, 14
7. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, et al, Creatinine clearance as a measure of GFR in screenings for the African -American study of Kidney disease and Hypertension pilot study. Am J Kidney Dis 1998; 32: 32-42
8. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Rutb D, Amore accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinina: a new prediction equation. Ann Int Med 1999; 130: 461-70
9. Toto RD, Kirk KA, Coresh J, Jones C, Appel L, Wright J, et al Evaluation of serum creatinina for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American study of Kidney disease and hypertension (AASK) pilot study. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 279-87
10. Anderson SC Química Clínica Editorial McGraw-Hill Interamericana 1995.

11. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina. *Nephron* 1976; 16: 31-41
12. Newman OJ, Price CP. Renal function and nitrogen metabolites in: Burtis CA, Ashwood ER, eds *Tietz Fundamental of clinical Chemistry* 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
13. Abrahamson M, Mason RW, Hansson H, Bottle DJ, Grubb A, Ohlsson K. Human cystatin C *Biochem J* 1991; 273: 621-26
14. Abrahamson M. Human cysteine proteinase inhibitors. Isolation physiological importance, inhibitory mechanism, gene structure and relation to hereditary cerebral hemorrhage. *Scan J Clin Lab. Invest* 1988; 48: 21-31
15. Reed CH Diagnostic applications of Cystatin C *Br J Biomed* 2000; 57: 323-29
16. Ishiguro H, Ohkubo I, Mizokumi M, Titani K, Sasaki M. The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma* 1989;8:303-13
17. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid automated particle-enhanced turbidimetric method is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-6
18. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-22
19. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 409-14

20. Piebani M, Mussap M, Bertelli L, Moggi G, Ruzzante N, Fanos V, et al. Determination of blood cystatin C in pregnant women during labor and in their newborns. *Pediatrica medica e Chirurgica* 1997; 19: 325-9.
21. Kos J, Stabuc B, Cimernan M, Brunner N. Serum Cystatin C a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7
22. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Piebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 859-65
23. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Taurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 1: 29-34
24. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schegler B and Schmidt C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C *Kidney* 2003; 63(5): 1944-47
25. Bökencamp A, Domanetski M, Zink R, Scumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101(5): 875-80
26. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP and Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 Diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2002; 25(11): 2004-09.
27. Harmoinen APT, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VMH and Pasternack AI. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 Diabetes. *Clin Chem* 1999; 37: 563-66

28. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP and Maylor AV. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chem 1998; 48(1): 1535-39

29. Finney H, Newman DJ, Thakker H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinina measurements in premature infants, neonates, and older children . Arch Dis Child 2000; 82: 71-75

TESIS CCE
FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

Hoja de recolección de datos para los pacientes del grupo I

Número:

Nombre:

Edad:

Peso:

Talla:

Género:

Diagnóstico:

Tratamiento:

Mediciones

Creatinina sérica: _____ **mg/dL**

Depuración de creatinina: _____ **ml/min/1.73m²**

Cistatina C sérica: _____ **mg/L**

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos para individuos del grupo 2

No.	Nombre	Edad	Genero	CYC	Cr S
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**