

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**Determinación de la función renal a través de fórmulas dependientes de creatinina y cistatina c en comparación con la determinada por dtpa-tc-99 como prueba estándar en pacientes cirróticos mexicanos.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. JONATHAN MANUEL AGUIRRE VALADEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. ALDO TORRE DELGADILLO**

**MÉXICO DF. 23 DE JULIO 2014**

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE  
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA DEL  
DR. JONATHAN MANUEL AGUIRRE VALADEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

---

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

---

DR. ALDO TORRE DELGADILLO  
TUTOR DE TESIS  
JEFE Y MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en la División de Estudios de Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Aldo Torre Delgadillo.

## **DEDICATORIA**

Agradezco a los Haydeé Cristina Verduzco Aguirre, Ariadna Karen Flores Balbuena, Octavio René García Flores, Ignacio García Juárez, Ricardo Macías Rodríguez, Cristino Cruz Rivera, José Antonio Niño Cruz por la dedicación y esfuerzo para la realización de este trabajo. Agradecimiento aparte para el Dr Aldo Torre, guía, apoyo y consejo.

## ÍNDICE

<b>1.-RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>A) Medición de la tasa de filtración glomerular.....</b>	<b>6</b>
<b>B) Importancia de contar con un marcador de la TFG no invasivo y confiable en la población con cirrosis hepática.....</b>	<b>8</b>
<b>C) Marcadores no invasivos alternos a la creatinina sérica.....</b>	<b>8</b>
<b>D) Evaluación nutricional.....</b>	<b>9</b>
<b>3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>11</b>
<b>4.- JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>5.- OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>6.- HIPÓTESIS.....</b>	<b>12</b>
<b>7.- DISEÑO.....</b>	<b>12</b>
<b>8.- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>9.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>16</b>
<b>11.-RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>12.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>13.- CONCLUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>14- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>32</b>

## Resumen

**Antecedentes:** No existe una prueba no invasiva con la precisión suficiente para medir la función glomerular en los pacientes con cirrosis hepática. La cistatina C podría mejorar la certeza diagnóstica respecto a la función renal en esta población, pues no se afecta por la masa muscular, el sexo o la ingesta proteica.

**Objetivos: General:** Valorar la aproximación de diferentes fórmulas basadas en creatinina y cistatina C séricas comparadas con el DTPA-Tc-99 según el puntaje de MELD. **Secundario:** Evaluación del estado nutricional según el puntaje de MELD.

**Material y métodos:** Estudio transversal comparativo. Se estudiaron 93 pacientes con cirrosis de 18 a 75 años de edad con estabilidad en la creatinina en los 3 meses previos. Se determinó en suero creatinina, cistatina C, nitrógeno ureico y albúmina. Se realizó determinación de TFG por DTPA-Tc-99 como estándar y se calculó la TFG con diferentes fórmulas. Se evaluó el estado nutricional por antropometría e impedancia bioeléctrica (IBE). Los datos se analizaron con SPSS v. 21.

**Resultados:** Se evaluó a 43 hombres y 50 mujeres. 36.8% de los pacientes tenían MELD  $\leq 10$ , 32.6% entre 11 y 14 y 30.5%  $\geq 15$ . La creatinina promedio fue de  $0.74 \pm 0.26$  mg/dL, sin diferencia entre grupos. La cistatina C promedio fue de  $1.19 \pm 0.37$  mg/L en todos los grupos; en MELD  $\leq 10$  de  $1.02 \pm 0.27$ , MELD 11-14  $1.17 \pm 0.30$  y MELD  $\geq 15$   $1.42 \pm 0.42$  ( $p=0.004$ ). La TFG promedio por DTPA-Tc99 para todos los grupos fue  $67.7 \pm 30.14$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Para MELD  $\leq 10$  de  $78.57 \pm 25.6$ , MELD 11-14:  $68.49 \pm 29.57$  y MELD  $\geq 15$   $53.66 \pm 31.03$  ( $p<0.05$ ). Las fórmulas con creatinina sobrestimaron la TFG para todos los grupos. La TFG promedio mediante Cockcroft-Gault (CG) fue de  $110.6 \pm 50.63$ . Las fórmulas con cistatina mostraron un mejor desempeño. La TFG promedio por la fórmula de cistatina C de Hoek fue de  $68.7 \pm 21.44$  y por CKD-EPI cistatina de  $69.3 \pm 25.89$ . En el grupo de MELD  $\geq 15$ , el DTPA-Tc99 detectó una TFG  $<60$  en 65% de los pacientes y una TFG  $<30$  en 27%. CG detectó una TFG  $<60$  en 14% y ninguna  $<30$ , lo que se reprodujo en todas las fórmulas con creatinina. CKD-EPI-cistatina C mostró el mejor desempeño, detectando TFG  $<60$  en 66% (concordancia con DTPA 79%, subdiagnóstico 21%) y TFG  $<30$  en 25% (concordancia 25%). La prevalencia de desnutrición severa se incrementó con el MELD. Según la IBE, 26% en MELD  $\leq 10$ , 29% en MELD 11-14 y 38% en MELD  $\geq 15$  estaban desnutridos. Esto podría contribuir a la sobrestimación de la función renal por la creatinina sérica.

**Conclusión:** El cálculo de la TFG por fórmulas con cistatina C se acercó a la TFG por DTPA-Tc99 sin ser exacta, mientras que las fórmulas con creatinina mostraron mala aproximación. La población que más diferencias mostró entre TFG fueron los pacientes con MELD  $\geq 15$ . El estado nutricional puede impactar en esta sobreestimación por parte de las fórmulas con creatinina de la función renal en pacientes desnutridos. El subgrupo más beneficiado es el de MELD  $\geq 15$ , candidatos para trasplante hepático, pues una función renal disminuida afecta el desenlace postrasplante.

## 1. INTRODUCCIÓN

La falla renal es una complicación y reto para los pacientes con cirrosis hepática además de ser un importante factor de riesgo cuando se ha considerado al trasplante hepático.

La disfunción renal está bien establecida como un predictor adverso asociado a incremento de la mortalidad tanto en falla hepática aguda como en pacientes con cirrosis, particularmente en pacientes con complicaciones agudas, como sepsis y secundarias a trasplante hepático. ( 1)

La importancia del factor pronóstico de la función renal queda demostrada al incluir la variable de la creatinina sérica en la determinación del puntaje del modelo para enfermedad terminal hepática (MELD por sus siglas en inglés), el cual predice la probabilidad de muerte dentro de 3 meses, además de usarse para priorizar a los pacientes que requieren trasplante hepático. (2)

La función renal debe de ser monitorizada en todos los pacientes con cirrosis hepática avanzada, especialmente en aquellos con ascitis. Los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar falla renal son aquellos con ascitis, hiponatremia, infecciones bacterianas, sangrado gastrointestinal o retención de sodio grave.(3)

### **Medición de la tasa de filtración glomerular**

La determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG) es un parámetro que refleja de forma directa la función renal, la enfermedad renal crónica se define como TFG <60 mL/min que se mantiene más allá de 3 meses y representa una reducción de la función renal  $\geq 50\%$ . (4) La filtración o aclaramiento de marcadores exógenos, como la inulina (métodos estándar para determinar la TFG) , polifruktanos parecidos a la inulina, medios de contraste no radioactivos (iotalamato) y métodos con radio-isótopos ( $^{15}\text{Cr-EDTA}$ ,  $[^{99}\text{Tcm}]\text{-DPTA}$  y  $^{125}\text{I-iotalamato}$ ) son las pruebas estándares para determinar la función renal. La medición del aclaramiento de la creatinina a través de recolección de orina de 24 hrs tiene varias desventajas, para evitar algunas de ellas, se han creado fórmulas basadas en la creatinina sérica, como la fórmula de Cockcroft – Gault (CG) (5) y la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) (6) y CKD-EPI. (7)

De forma práctica, la medición de creatinina sérica sigue siendo el método más útil y mundialmente aceptado para determinar y/o estimar la función renal en pacientes con cirrosis, a pesar de contar con pruebas estándares , como la medición de la TFG a través del uso de sustancias radio isotópicas o el aclaramiento de inulina, las cuales son poco prácticas y difíciles de determinar en la práctica clínica. Las

fórmulas de estimación de la filtración glomerular, como la fórmula de CG y la MDRD están basadas en la medición de creatinina sérica, ambas sobre-estiman la TFG en pacientes con cirrosis y en general no son utilizadas para evaluar la función renal en este tipo de pacientes.(8,9) La depuración de creatinina determinada en orina, también sobre-estima la TFG y requiere recolección de orina de 24 hrs, lo cual es poco práctico, particularmente en pacientes en el ámbito extra hospitalario.

A la fecha la mayoría de los estudios y los consensos han definido como falla renal en la población con cirrosis como una concentración de creatinina por arriba de 1.5 mg/dL. (10)

En los pacientes con cirrosis existen diferentes mecanismos por los cuales tomar en cuenta la creatinina sérica para estimar la TFG no es lo más adecuado, ya que resulta en la sobre-estimación de la TFG, debido a que los pacientes con cirrosis hepática

Tienen una disminución en la síntesis de creatinina, ya que el precursor de la creatinina requiere una función hepática normal, existe una reducción importante de la masa muscular con niveles de creatinina bajos desproporcionados a la reducción de la TFG, incremento de la secreción tubular de creatinina en los pacientes con cirrosis hepática, lo que lleva a niveles bajos de creatinina sérica, resultando en una subestimación de la TFG y se han reportado niveles bajos de creatinina de forma falsa en pacientes con bilirrubinemia y hemólisis, (11-15) además de la restricción proteínica en la dieta a la que están expuestos estos pacientes (una comida rica en carne puede incrementar el aclaramiento de creatinina de 24 hrs en un 37%) .

Debido a ello, la definición actual de falla renal en la población con cirrosis identifica sólo a aquellos pacientes con TFG muy baja o gravemente reducida (<30 mL por min) e indudablemente infra-estima la prevalencia de este problema clínico. Por lo cual dicha definición requiere una reevaluación y nuevos criterios diagnósticos que permitan identificar de formas más precisa la falla renal en esta población.

De los métodos invasivos para determinar la TFG la medición de aclaramiento de inulina es considerada el “estándar de oro”, pero raramente es utilizado en la práctica clínica, debido a ser una maniobra invasiva, altos costos se ha reservado para fines de protocolos, por lo que es necesario encontrar parámetros no invasivos, con costos accesibles y que se encuentre a disposición de la población general .

## **Importancia de contar con un marcador de la TFG no invasivo y confiable**

Se ha mostrado que la determinación TFG en mujeres con base en la creatinina sérica, sobreestima la función renal en comparación a que si se determinara la TFG por medio de EDTA Cr <sup>45</sup>, y con ello se infraestiman puntajes como el MELD, que como se ha mencionado es un marcador para determinar la espera en la lista de trasplantes hepáticos, esto podría explicar la razón por la cual usando el MELD como escala para determinar que pacientes serán trasplantados,(16) las mujeres en la lista de trasplantes hepáticos en EUA tienen mayor mortalidad durante la espera además de realizárseles menos trasplantes en comparación con los hombres, como se ha observado analizando la base de datos UNOS, donde los hombres han sido más trasplantados en comparación con las mujeres desde la introducción del MELD. (17)

## **Marcadores no invasivos alternos a la creatinina sérica**

Es necesaria una ecuación no dependiente de creatinina que nos brinde mayor precisión diagnóstica con respecto a la TFG en la población cirrótica, que pueda proveer una mayor detección de la disminución temprana de la función renal y permitir tratamientos más tempranos, exitosos para esta condición, que pueda prevenir daños iatrogénicos (por ejemplo el ajuste de medicamentos que puedan producir daño renal y prevenir nefropatía por contraste) y clasificar mejor a la población cirrótica que requiera trasplante hepático.

Se ha hecho uso de varias proteínas de bajo peso molecular como marcadores de la función renal, entre ellos la  $\beta_2$ -microglobulina entre otras, pero la cistatina C es la que ha recibido mayor interés, es una proteína no glucosilada, producida por todas las células nucleadas, su aclaramiento es aproximadamente 94% del <sup>51</sup>Cr-EDTA, y es más sensible que la creatinina para la detección temprana de la disfunción renal ;(18)además refleja la TFG de forma independiente a la dieta, sexo, masa muscular, bilirrubinas séricas y composición corporal (factores que afectan los niveles de creatinina).

Algunos resultados importantes en la población cirrótica, como los reportados por Gerbes y cols. (19) donde se demostró que las concentraciones séricas de Cistatina C estuvieron aumentadas de forma significativa en pacientes con cirrosis y falla renal moderada (Aclaramiento de creatinina de 40-69 mL/min) comparada con aquellos pacientes con aclaramientos de creatinina >70 mL/min, además las curvas ROC mostraron ventaja del uso de la Cistatina C sobre las concentraciones de creatinina y nitrógeno ureico, por último sirvió para la mejor detección de falla renal en el subgrupo de pacientes femeninos y CHILD Pugh C. En otro estudio realizado por Pöge y cols. (20) se encontró que a partir de 2 fórmulas (Hoek y Larson) para el cálculo de TFG con cistatina C se mejoraba la aproximación a la TFG calculada por

métodos invasivos en comparación a determinaciones basadas en creatinina, sin embargo permanecían siendo aproximaciones a la resultante de los métodos invasivos.

Recientemente han existido reportes de la utilidad de la cistatina C como marcador de la disfunción renal en pacientes cirróticos con ascitis y niveles normales de creatinina sérica. (21-24)

Además, se han creado varias fórmulas matemáticas que contemplan el uso de la cistatina C, que han mostrado mejoría en la estimación de la TFG en comparación con las creadas a partir de la creatinina, como la de Larsson y cols. (25), Hoek y cols. (26) e InKer y cols. (27) Steven y cols. (28) e Inker y cols. (25) han mostrado que el uso de ambas moléculas, creatinina y cistatina (CKD EPI creatinina-cistatina), en una misma fórmula, tienen una mejor capacidad para determinar la TFG en población no cirrótica en comparación con cada una de ellas de forma independiente, recientemente Mindikoglu y cols. evaluaron la fórmula de CKD EPI creatinina- cistatina en una población cirrótica de diferentes etiologías, tomando como método de filtración glomerular al iotalamato, encontrando que la nueva fórmula tiene mayor precisión diagnóstica respecto a las fórmulas convencionales, sin embargo fue diferente en más del 30% de la TFG con respecto al estándar en el 23.61% de los pacientes cirróticos. ( 29)

Sin embargo la cistatina C tiene algunos inconvenientes, la determinación de la misma es de mayor costo en comparación con la creatinina, existen variaciones intra- individuo, que pueden ser secundarias a infecciones y medicamentos (corticoesteroides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de calcineurina), obesidad, género, edad y la presencia de diabetes. ( 30)

## **Evaluación nutricional**

La desnutrición es un fenómeno frecuente y uno de los factores pronósticos más importantes en la cirrosis hepática, es importante considerarla como una complicación más, ya que su prevalencia aumenta en relación con la severidad de la enfermedad hepática, siendo ésta mucho más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad, es decir, estadio B o C de Child-Pugh.(31)

Actualmente existen diversos métodos para valorar el estado nutricional y la composición corporal, como es el caso del IMC y antropometría; sin embargo se ven afectados principalmente por las complicaciones presentes en el paciente. Uno de los métodos más utilizados actualmente por su precisión, facilidad de aplicación y uso en la composición corporal es el del análisis de impedancia bioeléctrica (IBE).

Este método ofrece una evaluación no invasiva de la composición corporal humana, la técnica de IBE se basa en la medición de la impedancia, la cual está compuesta de dos elementos: la resistencia y la reactancia a través de una o más frecuencias eléctricas. La resistencia (R) es la oposición de un fluido a una corriente alterna, en

este caso a través de las soluciones intra y extracelulares y la reactancia ( $X_c$ ), es la fuerza que se opone al paso de una corriente a causa de un conductor, dado también en este caso por la polaridad de las membranas celulares. El arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo se llama ángulo de fase ( $^{\circ}F$ ). La  $R$  es inversamente proporcional al contenido de líquidos y electrólitos del cuerpo humano, mientras que la  $X_c$  mide la conductividad de las membranas celulares. Los valores de  $R$  y  $X_c$  permiten obtener a través de diversas ecuaciones de predicción, la masa libre de grasa (MLG), agua corporal total (ACT) y la masa grasa (MG). Las estimaciones de composición corporal por análisis de IBE se han basado en asociaciones estadísticas de diversos grupos de individuos sanos, más que sobre bases de correlaciones biofísicas, siendo esto una limitación en la evaluación de sujetos con alteraciones de la composición corporal por la presencia de estados patológicos.<sup>30</sup>

Las estimaciones de composición corporal realizadas mediante el análisis convencional de IBE en sujetos con alteración de la composición corporal pueden presentar resultados erróneos debido a que dichas estimaciones se calculan con base en ecuaciones de predicción formuladas en población sana.

Recientemente, la literatura ha informado un nuevo abordaje, el método de vectores de impedancia bioeléctrica (VIBE) basado en el vector de impedancia llamado método gráfico  $RX_c$ , el cual supera las limitaciones convencionales del análisis de IBE antes mencionadas, ya que no requiere de ecuaciones de predicción.(32)

Por otra parte el análisis convencional de IBE reporta el ángulo de fase como factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, donde un puntaje  $\leq 5.18^{\circ}$  indica una mayor alteración parámetros bioquímicos, mayor gravedad enfermedad y un aumento en la mortalidad de 2.5 veces. (33)

## **Planteamiento del problema**

El deterioro de la función renal es un factor determinante en el pronóstico (p. Ej. es uno de los tres parámetros que se toman en cuenta para el cálculo del MELD) y toma de decisiones en la población con cirrosis hepática (pacientes con síndrome hepato-renal o con MELD  $\geq 15$  pueden ser considerados para trasplante hepático). Actualmente la determinación de la función renal sigue siendo evaluada a través de los niveles de Creatinina sérica y las fórmulas que de ella se derivan. Como se ha demostrado, la Creatinina sérica no es el mejor parámetro para determinar la función renal en esta población dada la sobreestimación importante de la función renal, por ello es importante evaluar otros marcadores serológicos, que por sus características (Cistatina C) podrían tener mejor exactitud en la evaluación de la función renal en comparación con una metodología estándar en esta población, y con ello poder realizar una mejor evaluación pronóstica y mejor toma de decisiones.

## **Justificación**

La cirrosis hepática es un problema de salud pública en nuestro país, dado el mal pronóstico de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal, ya que es un factor reconocido de incremento de la mortalidad tanto en falla hepática aguda como en la población cirrótica, es necesario contar con una adecuada determinación no invasiva de medición la tasa de la TFG en nuestra población, por lo que es necesario comparar varios sistemas de determinación de TFG en la población cirrótica en nuestro país y compararla con un método estándar (DTPA Tc99), además de estudiar la posible correlación de la TFG con el estado nutricional de nuestra población, por lo que nos hemos dado a la tarea de comparar diferentes métodos de determinación de la función renal, en comparación con un método estándar, además de determinar el estado nutricional por impedancia bioeléctrica de la población estudiada.

## **Objetivos**

### ***General***

- 1.- Comparar las TFG obtenidas por fórmulas derivadas de la Creatinina sérica y las obtenidas por Cistatina C, con las obtenidas por un método estándar (DTPA Tc99) en una población con cirrosis hepática con diferentes estadios de enfermedad
- 2.- Determinar el estado nutricional de a partir del VIBE en una población con cirrosis hepática con diferentes estadios de la enfermedad

### **Particulares**

- 1.- Evaluar la exactitud de los diferentes métodos de determinación de la TFG en comparación con la obtenida con DTPA Tc99
- 2.- Evaluar la exactitud de los diferentes métodos de determinación de la TFG en comparación con la obtenida con DTPA Tc99 en la población con MELD  $\geq 15$
- 3.- Evaluar la exactitud de los diferentes métodos de determinación de la TFG en comparación con la obtenida con DTPA Tc99 en la población con MELD  $\geq 15$  y TFG  $\leq 60$

### ***Hipótesis***

- 1.-Las fórmulas dependientes de Cistatina C determinarán con mayor exactitud las TFG "real" (obtenida por DTPA Tc 99) en comparación con las obtenidas por Creatinina
- 2.- El estado nutricional de la población cirrótica se caracterizará por desnutrición y disminución de la masa muscular conforme aumente el grado de gravedad del daño hepático

### ***Tipo de estudio***

Transversal y comparativo

## Métodos

### Diseño del estudio y participantes

Se incluyeron pacientes que acuden de forma constante a la consulta de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, entre junio del 2011 y junio 2013. Los pacientes fueron elegidos si cumplían los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- 1) presencia de cirrosis hepática, basado en biopsia hepática, criterios clínicos, bioquímicos y datos por imagen
- 2) Pacientes entre 18 y 75 años al momento de la selección.
- 3) Estabilidad de la creatinina basal (variación < a 0.3 mg/dL), determinada por los niveles de creatinina sérica mínimo 3 meses previos a la determinación de la creatinina de estudio
- 4) Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

Los sujetos fueron excluidos del estudio si :

- 1) Tenían incapacidad para firmar el consentimiento informado
- 2) Mujeres embarazadas o en lactancia, o aquellas en planes de concepción
- 3) Alergia al tecnecio
- 4) Carcinoma hepatocelular sin tratamiento
- 5) Eventos cardiovasculares agudos (cardiaco o cerebral) dentro de las 3 semanas de la participación del sujeto
- 6) Insuficiencia cardíaca descompensada
- 7) Ingesta de medicamentos que modifiquen los valores de creatinina sérica.
- 8) Pacientes en terapia de sustitución renal.

Es estudio fue aprobado por el Comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con el siguiente registro: GAS-1525-11/13/1. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes del estudio.

### ***Determinación de la TFG- DTPA-TC-99 y otros procedimientos***

El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, y consistió en la detección de los pacientes que acuden a consulta de gastroenterología, aquellos que cumplían con los criterios previamente mencionados, fueron invitados a participar en el estudio, durante esta entrevista, se realizaba una evaluación de su historial además de la realización de exploración física.

En la segunda visita, previo periodo de ayuno de 8 hrs, a los sujetos se les realizó la determinación de impedancia bioeléctrica (IBE), toma de muestra sanguínea para la medición de creatinina, cistatina C, nitrógeno ureico y albúmina.

**1) Exámenes sanguíneos:** las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 3000 RP por 10 min, posteriormente se separó el suero y se hicieron alícuotas de 500 µL, siendo congeladas a -70° C, posteriormente se realizó en el suero la determinación de cistatina C con el Kit - N CYSC- Siemens, creatinina, albúmina, nitrógeno ureico a través del Kit SYNCHRON CX<sup>R</sup>.

## 2) Determinación de la TFG por DTPA-TC-99 y las diferentes fórmulas .

a) TFG por el tecnecio-99m-ácido dietileno triaminopentacético (*DTPA-TCm-99*)  
(34) El estudio se realizó en la unidad metabólica del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, el día del estudio el paciente debía de presentar 8 hrs de ayuno, se canalizó a cada paciente con 2 vías periféricas por donde pasó el radiofármaco, en el tiempo 0 cada sujeto recibió el radiofármaco, se tomaron muestras sanguíneas (1ra a los 45 minutos de infusión del radiofármaco) en tubos con EDTA a temperatura ambiente cada 30 minutos, en un tiempo total de 2 hrs, y urinarias cada 30 minutos (tiempo total 2 hrs), después de esperar 45 minutos de la infusión del radiofármaco. La determinación de las concentraciones del DTPA-TC-99 se realizaron a través del contador de radiación gama (Cobra II, Modelo :E5005, Marca : Packard. USA). Los resultados del contador (cpm: cuentas por minuto) son utilizados para calcular la TFG a través de los siguientes cálculos:

$$\text{GFR} = \text{UV/P}$$

GFR: índice de filtración glomerular

U= Concentración urinaria de radiactividad en cuentas netas/mL

V= Flujo urinario en mL/min

P=Concentración plasmática de radiactividad en cuentas netas/mL

Posteriormente se obtuvo el promedio de GFR en los tres periodos recolectados y se ajustó a superficie corporal ( $1.73\text{m}^2$ ) mediante el método habitual.

b) TFG por Cockcroft Gault (CG). ( 5)

Fórmula CG:  $(140 - \text{Edad (años)}) \times (\text{peso (Kg)}) / \text{Creatinina (mg/dL)} \times (0.81) \times (0.85 \text{ si mujer})$

c) TFG por Cistatina

Formula Cistatina C  $= -4.32 + 80.35 / \text{cistatina C (Hoek y cols.)} \times (25)$

d)MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 4 variables. (6)

Fórmula MDRD:  $(\text{ml/min}/1.7 \text{ m}^2) : 175 \times (\text{creatinina sérica (mg/dL)} \times (0.01)^{-1.154}) \times (\text{edad}) \times (1.2 \text{ si persona negra}) \times (0.74 \text{ si femenino})$

e)TFG por CKD EPI. (35)

Fórmula:  $141 \times \min(\text{creatinina sérica}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{creatinina sérica}/k, 1)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}} \times (1.018 \text{ si femenino}) \times (1.159 \text{ si persona negra})$

f)TFG por CKD EPI cistatina. (36)

Fórmula:  $133 \times \min(\text{cistatina C sérica} / 0.8, 1)^{-0.499} \times \text{máx}(\text{cistatina C sérica} / 0.8, 1)^{-1.328}$   
 $\times 0.996$  (x 0.932 si es femenino)

g) TFG por CKD EPI cistatina- creatinina. (36)

Fórmula=  $135 \times \min(\text{creatinina sérica}/k, 1)^\alpha \times \text{máx}(\text{creatinina sérica} / k, 1)^{-0.601} \times \min(\text{cistatina C sérica} / 0.8, 1)^{-0.375} \times \text{máx}(\text{cistatina C sérica} / 0.8, 1)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{edad}}$   
(x0.960 si femenino) (x0.10.8 si persona negra)

K= 0.7 para mujeres, 0.9 para hombres;  $\alpha=0.329$  para mujeres, -0.411 para hombres; min: mínimo de creatinina/x o 1, máx: máximo de creatinina/k o 1

### 3) **Determinación de composición corporal por impedancia bioeléctrica.**

Los pacientes fueron sometidos a mediciones de peso, estatura e IBE con un impedanciómetro de monofrecuencia (425 A –50 KHz, Rango de 0 a 10,000) Bioelectrical Body Composition Analyzer Quantum II RJL Systems. La medición de IBE se realizó según los criterios establecidos por el National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. Se realizó medición de circunferencia braquial (CB), pliegue cutáneo tricípital (PCT), y se calculó circunferencia media de brazo (CMB) a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CMB} = \text{CB} - (3.1416) \times (\text{PCT} / 10)$$

Haciendo uso para la interpretación de datos los percentiles para pliegues cutáneos y estimación de circunferencia media de brazo de la Health and Nutrition Examination Survey (29)

### **Métodos de laboratorio**

**Concentraciones plasmáticas y urinarias del DTPA-TC-99:** La medición del DTPA-TC-99 para determinar la TFG es a través de decaimiento del radionúclido Tecnecio 99- DTPA en suero y orina. La dosis total del radiofármaco se dividirá en un bolo inicial seguido de una infusión automatizada (bolo inicial de 151  $\mu\text{Ci}$ , dosis de mantenimiento de 349  $\mu\text{Ci}$ ).

Ya en el laboratorio las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 RPM durante 15 minutos, se hicieron 2 alícuotas de orina y suero, de 500  $\mu\text{L}$ , posteriormente se determinó la radioactividad del radionúclido en un contador gama (Cobra II, Modelo: E5005, Marca Packard. USA).

La determinación de las concentraciones del DTPA-TC-99 se realizó a través del contador de radiación gama (Cobra II, Modelo :E5005, Marca : Packard. USA)

### **Medición de las concentraciones séricas de la Cistatina C , creatinina, albúmina y nitrógeno ureico:**

La albúmina sérica fue determinada por reactivo ALB, se utiliza para medir concentración de albúmina mediante un método de punto final periódico. En la reacción, la albúmina se combina con violeta de bromocresol (BCP) para formar un producto coloreado. El sistema SYNCHRON CX<sup>R</sup> controla el cambio de absorbancia a 600 nm, este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra. (38)

La creatinina sérica fue determinada por el reactivo CRE3, junto con el calibrador calibradores 1, 2 y 3 SYNCHRON CX<sup>R</sup> y los sistemas SYNCHRON CX<sup>R</sup> DELTA, la determinación de creatinina utilizó el método cinético Jaffe.(38)

El reactivo para nitrógeno ureico (BUN), se determina junto con el calibrador CX MULTI y el sistema SYNCRHON CX, a través de un método cinético enzimático, en la reacción donde la urea se hidroliza a amoníaco por la acción de la ureasa, la glutamato deshidrogenasa cataliza la condensación de amoníaco y  $\alpha$  cetoglutarato a glutamato, con la oxidación concomitante de  $\beta$ -dinucleótido de adenina nicotinamida reducido (NADH) a  $\beta$ -dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD).(40)

La cistatina C fue determinada por un método con base en un kit de N látex (N CYSC- Siemens), que contiene un reactivo que genera una reacción para determinar los niveles de cistatina C humana, determinada en suero heparinizado. Consiste en partículas cubiertas por poliestireno que tienen fijados anticuerpos contra la cistatina C humana, que son mezclados con suero de humano que contengan cistatina C. Posteriormente estos agregados son evaluados por espectroscopía, la intensidad de la luz es proporcional a la concentración de la respectiva proteína en suero. Los resultados son comparados con concentraciones estándar conocidas. (40)

### **Análisis estadístico**

Las características clínicas, de imagen y bioquímicas se presentan como promedio  $\pm$  SD, o mediana e intervalo intercuartilar (RIC) para variables cuantitativas; se utilizaron proporciones y frecuencias relativas para variables categóricas. Se realizaron pruebas de normalidad para las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó ANOVA y prueba de t cuando la distribución de las variables fue normal. Para las variables categóricas se utilizó Chi<sup>2</sup> o prueba exacta de Fischer. Las mediciones con distribución no normal se analizaron con las pruebas de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar cualquier relación entre las variables de la impedancia bioeléctrica y las variables bioquímicas, debido a que ni las primeras ni el valor de cistatina tuvieron una distribución normal. Se consideró un valor de

p<0.05 estadísticamente significativo. El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

## Resultados

Se consideraron a 93 pacientes entre el periodo de junio del 2011 y mayo 2014. Todos cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y bioquímicas de los 93 pacientes.

La población tenía una mediana de edad de 53 años (mín 21- máx 76), con predominio de la población de mujeres (53.8%) , la mayoría de los sujetos (43.2%) fueron CHILD B con una mediana de MELD de 12 (mín 6- máx 30), la principal etiología de la cirrosis hepática fue infección por VHC (34.7%) seguida de hepatitis autoinmune (HAI) con un 15.8% (Tabla 1 y 2).

<b>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES</b>	
	<b>(N=93)</b>
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	43 (46.30%)
<b>Femenino</b>	50 (53.70%)
<b>Edad</b>	50.94 ±11.15
<b>Etiología</b>	Alcohol= 10 (10.5%) VH B= 2 (2.1%) VH C= 32 (34.7%) HAI= 15 (15.8%) CBP= 10 (11.6%) NASH= 8 (8.4%) Criptogenica= 11 (11.6%) Otras= 5 (5.3%)
<b>Child</b>	
<b>A</b>	30 (32.6%)

<b>B</b>	40 (43.2%)
<b>C</b>	23 (24.2%)
<b>MELD</b>	
( <b>&lt;10</b> )	34 (36.8%)
( <b>11-15</b> )	30 (32.6%)
( <b>&gt;15</b> )	29 (30.5%)
<b>Hb (mg/dL)</b>	12.83 ±2.32
<b>BT (mg/dL)</b>	3.22 ±4.16
<b>Albumina (g/dL)</b>	3.04 ±0.68
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.74 ±0.26
<b>BUN (mg/dL)</b>	16.55 ±6.10
<b>Cistatina (mg/L)</b>	1.19 ±0.37

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS- BIOQUÍMICAS**

	<b>Total (N=93)</b>	<b>MELD &lt;10 (N=34)</b>	<b>MELD 11- 14 (N=30)</b>	<b>MELD ≥15 (N=29)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo (M/F)</b>	43/50	15/19	13/17	15/14	-
<b>Edad</b>	50.94 ±11.15	50.62	51.97	47.66	0.023

		±11.15	±10.83	±13.95	
<b>Child (A, B, C)</b>	30,40,23	23,10,1	7,20,3	0,10,19	-
<b>Peso (kg)</b>	66 ±13.6	64.30 ±12.31	63.24 ±13.84	70.54 ±14.53	0.192
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.83 ±3.78	25.61 ±3.53	25.31 ±3.76	26.54 ±4.17	0.116
<b>Hb (g/dL)</b>	12.83 ±2.32	13.21 ±2.20	13.11 ±2.33	12.10 ±2.33	0.005
<b>BT (mg/dL)</b>	3.22 ±4.16	1.15 ±0.49	2.31 ±0.71	6.57 ±6.1	0.000
<b>Albumina (g/dL)</b>	3.04 ±0.68	3.56 ±0.59	2.95 ±0.50	2.53 ±0.51	0.200
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.74 ±0.26	0.71 ±0.20	0.71 ±0.26	0.83 ±0.31	0.111
<b>BUN (mg/dL)</b>	16.55 ±6.10	15.70 ±5.08	16.49 ±6.70	17.51 ±6.61	0.000
<b>Cistatina (mg/L)</b>	1.19 ±0.37	1.02 ±0.27	1.17 ±0.30	1.42 ±0.42	0.004

El VHC fue la causa más frecuentes de cirrosis hepática en los diferentes grupos de MELD (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Distribución de etiologías por MELD</b>			
	<b>MELD &lt;10</b>	<b>MELD11-14</b>	<b>MELD ≥15</b>
<b>Etiología</b>	<i>N:34</i>	<i>N:30</i>	<i>N:29</i>
<i>OH</i>	5.8%	6.6%	21.4%
<i>Virus C</i>	23.52%	43.3 %	28.37%
<i>Virus B</i>	5.8%	0%	0%
<i>HAI</i>	14.7%	20%	14.2%
<i>CBP</i>	17.6%	3.3%	10.7%
<i>NASH</i>	8.8%	10%	3.5%
<i>Criptogénica</i>	20.5%	10%	25%

Otros	2.9%	3.3%	10.7%
-------	------	------	-------

La DM2 estuvo presente en el 21.5% (20) de la población y la hipertensión arterial en el 9.6% (9), su distribución por MELD se muestra en la tabla 4.

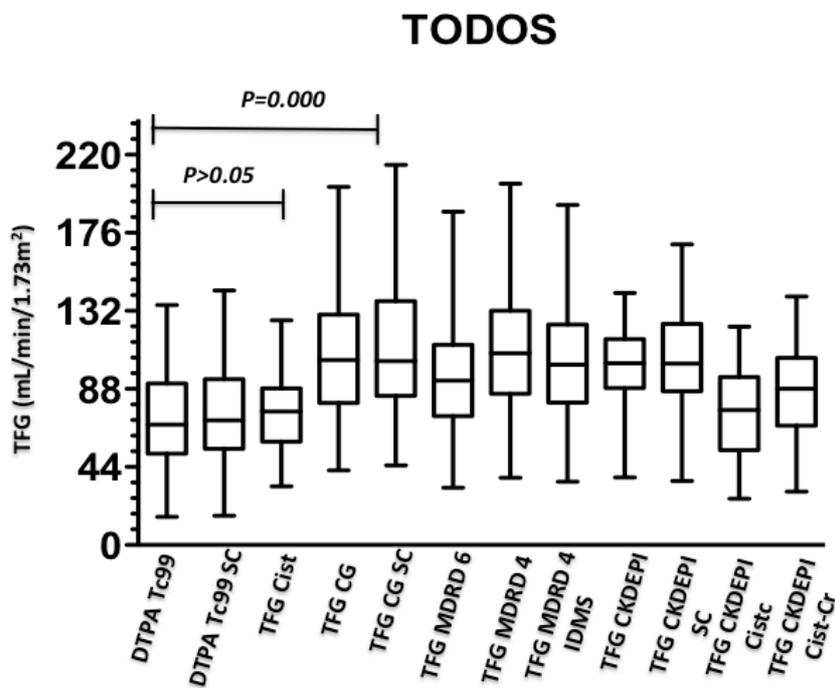
La mayoría de los pacientes consumía diuréticos (61.29%) y bloqueadores beta no selectivos (63.44%), un menor porcentaje estaba medicado con esteroides (prednisona en un 12.9%) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (3.2%), la distribución del consumo de los medicamentos por MELD se muestra en la tabla 4.

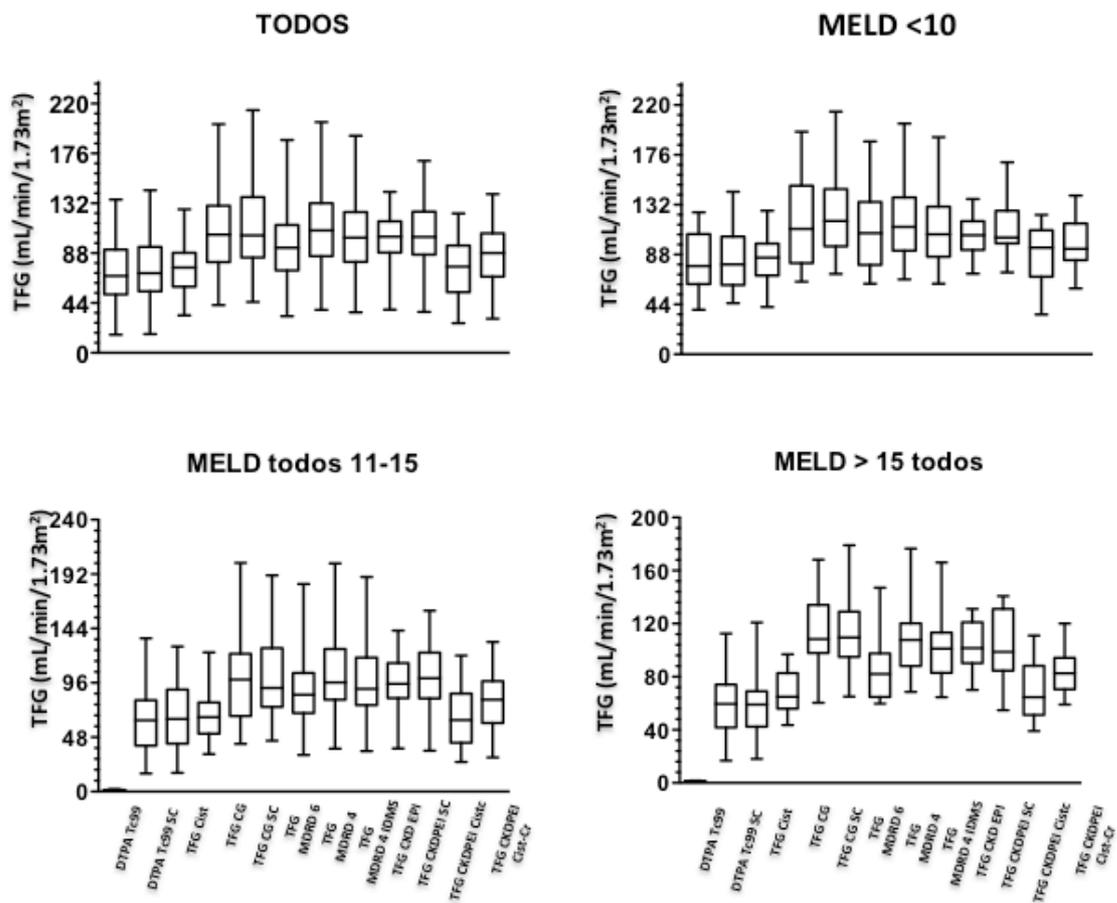
<b>Tabla 4. Comorbilidades y medicamentos por grupos de MELD</b>			
	MELD <10	MELD 11-14	MELD ≥15
<b>Comorbilidad</b>	N:34	N:30	N:29
<b>DM2</b>	23%	30%	10.7%
<b>Hipertensión arterial</b>	11.7%	16.6%	0%
<b>Medicamentos</b>			
<b>IECAS</b>	5.8%	3.3%	0%
<b>Diurético</b>	32.35%	73%	85.7%
<b>BB</b>	55.88%	73%	64.28%
<b>Esteroides</b>	17.64%	10%	10.7%

La media de los niveles de creatinina sérica en la población fueron  $0.74 \pm 0.26$  aunque no existieron diferencias significativas entre los diferentes grupos de por MELD (MELD <10  $0.71 \pm 0.2$  mg/dL vs MELD 11-14  $0.71 \pm 0.26$  mg/dL vs MELD  $\geq 15$   $0.83$  mg/dL,  $P= 0.111$  ), por otro lado la media de cistatina C sérica fue de  $1.19 \pm 0.37$ , que fue diferente de forma estadísticamente significativa entre los grupos de MELD (MELD <10  $1.02 \pm 0.27$  mg/L vs MELD 11-14  $1.17 \pm 0.30$  mg/L vs MELD  $\geq 15$   $1.42 \pm 0.42$  mg/L,  $P= 0.004$ ) (tabla 2).

La media de TFG por los diferentes métodos se muestra en la figura 1, encontrándose diferencia significativa entre las TFG medida por DTPA Tc 99 y las calculadas por cistatina C en comparación con las obtenidas por creatinina, se obtuvo una media de TFG por DTPA Tc99 SC de 67.70 ( $\pm$  30.14) ml/min/1.73m<sup>2</sup>, TFG por cistatina C de 68.70 ( $\pm$  21.44) ml/min/1.73m<sup>2</sup> y por CG de 110.60 ( $\pm$  48.55). la TFG por DTPA Tc 99 SC mostró disminución asociada al aumento del MELD, MELD <10: 78.57  $\pm$  25.63 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, MELD 11-14: 68.49  $\pm$  29.57 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y MELD  $\geq$ 15: 53.66  $\pm$  31.03 ml/min/1.73m<sup>2</sup> P=0.004) (tabla 5). Este mismo comportamiento se evidenció cuando el cálculo de la TFG se realizó con cistatina C y sus fórmulas, no así con las fórmulas dependientes de Cr. (Tabla 5)

**Figura 1. TFG con método estándar y diferentes fórmulas en pacientes con cirrosis, categorización por MELD**





Comparación entre DTPA vs fórmulas dependientes de Cr ( $P < 0.05$ )

<b>TABLA 5. EVALUACIÓN DE TASAS DE FILTRACIÓN</b>					
	<b>Total (N=93)</b>	<b>MELD &lt;10 (N=34)</b>	<b>MELD 11- 14 (N=30)</b>	<b>MELD ≥15 (N=29)</b>	<b>P</b>
<b>TFG- DTPA-Tc-99</b>	66.30 ±30.06	75.93 ±25.41	66.01 ±30.52	54.98 ±31.66	<0.05
<b>TFG- DTPA-Tc-99-SC</b>	67.70 ±30.14	78.57 ±25.63	68.49 ±29.57	53.66 ±31.03	<0.05
<b>TFG por Cistatina</b>	68.70 ±21.44	78.26±20.69	68.49 ±19.36	57.38 ±19.38	<0.05
<b>TFG Cockcroft Gault</b>	110.60 ±50.63	108.21 ±44.64	110.45 ±59.30	113.64 ±49.00	>0.05
<b>TFG Cockcroft Gault por SC</b>	111.78 ±48.55	111.30 ±43.89	113.74 ±58.15	110.26 ±49.09	>0.05
<b>TFG- MDRD 6</b>	99.68 ±45.37	103.80 ±41.47	106.69 ±56.59	87.60 ±34.57	>0.05
<b>TFG- MDRD 4</b>	116.24 ±50.82	117.72 ±43.27	123.66 ±64.91	106.82 ±41.98	>0.05
<b>TFG- MDRD 4-IDMS</b>	109.36 ±47.81	110.76 ±40.71	116.35 ±61.07	100.50 ±39.49	>0.05
<b>TFG CK-EPI</b>	100.69 ±47.81	102.91 ±20.67	101.80 ±23.93	96.93 ±27.48	>0.05
<b>CK-EPI por SC</b>	101.76 ±32.54	104.58 ±31.02	103.83 ±31.66	96.13 ±31.77	>0.05
<b>CK-EPI por Cistatina</b>	69.30 ±25.89	80.79 ±24.64	68.57 ±23.55	56.59 ±24.00	<0.05
<b>CK- EPI por Cys-Cr</b>	82.54 ±23.43	90.91 ±21.57	83.13 ±23.34	72.10 ±22.21	<0.05

### **Concordancia de las diferentes fórmulas para el cálculo de la TFG y la determinada por DTPA Tc99**

En el grupo de MELD ≥ 15, DTPA-Tc-99 detectó una TFG <60 en el 65% de los pacientes y una TFG <30 en el 27%. La fórmula de CG SC detectó 14% con TFG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y no detectó a ningún paciente <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Resultados similares se produjeron en todas las fórmulas de derivadas de la creatinina. Las fórmulas de Cis C de Hoek determinó que un 58% de la población tenía una TFG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (concordancia con DTPA 73%, infradiagnóstico

26%) y 3% <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (concordancia 16%). CKD-EPI CisC mostró el mejor desempeño, ya que determinó que el 66% de la población tenía una TFG <60 (concordancia con DTPA Tc 99 del 79%, subdiagnosticó el 21%) y el 25% de los TFG <30 (concordancia del 25%). (Tabla 6)

<b>TABLA 6. MELD ≥15, TFG &lt; 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>				
	<b>TFG &lt; 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (N=29) %</b>	<b>Mismo diagnóstico respecto a DTPA Tc 99 %</b>	<b>No detección respecto a DTPA Tc 99 %</b>	<b>Sobre diagnóstico respecto DTPA Tc99 %</b>
<b>TFG- DTPA-Tc-99</b>	65.51			
<b>TFG por Cistatina</b>	58.62	73.68	26	17
<b>TFG Cockroft Gault SC</b>	13.79	21	84	0
<b>TFG- MDRD 4</b>	17.24	26	74	0
<b>TFG MDRD 6</b>	20.68	31.5	68.44	0
<b>TFG CK-EPI</b>	13.79	21	78.9	0
<b>CK-EPI por Cistatina</b>	65.51	78.9	21	21
<b>CK- EPI por Cr- Cistatina</b>	24.13	36.8	63.2	0

#### **Valoración del estado nutricional**

El estado nutricional se evaluó mediante un análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA) que utiliza un método gráfico de los parámetros directos de la impedancia como Resistencia (R) y Reactancia (Xc), que reportó un porcentaje de desnutrición del 63.15% del total de los pacientes evaluados. La frecuencia de la desnutrición fue directamente proporcional a la severidad de la enfermedad hepática: el 45.71% de los pacientes con un MELD <10 presentaron desnutrición, esta frecuencia fue del 67.74% en pacientes con un MELD entre 11-15 puntos y del 79.31% para un MELD >15. (Tabla 7)

<b>TABLA 7. Nutrición: Características y diagnóstico nutricional</b>					
<b>Variable</b>	<b>Total (N=93)</b>	<b>MELD &lt;10 (N=34)</b>	<b>MELD 11-15 (N=30)</b>	<b>MELD ≥15 (N=29)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo (M/F)</b>	43/50	15/19	13/17	15/14	-
<b>Edad</b>	50.94 ±11.15	50.62 ±11.15	51.97 ±10.83	47.66 ±13.95	0.023
<b>Peso (kg)</b>	66 ±13.6	64.30 ±12.31	63.24 ±13.84	70.54 ±14.53	0.192
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.83 ±3.78	25.61 ±3.53	25.31 ±3.76	26.54 ±4.17	0.116
<b>CMB (cm)</b>	22.47 ±3.84	23.5 ±3.20	22.47 ±2.45	21.23 ±3.27	0.057
<b>Angulo Fase (°)</b>	5.40 ±0.93	5.7 ±1.09	5.45 ±0.82	4.99 ±0.67	0.06*
<b>Masa Muscular Total (kg)</b>	8.99 ±2.98	9.79 ±2.99	8.84 ±3.67	8.64 ±2.23	0.017**
<b>Desnutrición por VIBA</b>	63.15%	45.71%	67.74%	79.31%	0.037°

\*Comparación entre MELD <10 vs MELD >15 ( $P= 0.06$ )

\*\*Comparación entre grupos MELD <10 vs MELD 11-15 ( $P= 0.061$ ), MELD <10 vs MELD >15 ( $P=0.017$ )

° Comparación entre grupos MELD <10 vs MELD >15 ( $P= 0.037$ ), MELD 11-15 vs MELD >15 ( $P=0.024$ )

La masa muscular de los participante se evaluó mediante dos métodos: circunferencia muscular del brazo (CMB) calculada mediante el pliegue cutáneo tricípital y la circunferencia braquial que proporciona una estimación de la reserva muscular y los dato crudos del análisis convencional de impedancia bioeléctrica (BIA). (Tabla 7, figura 2)

En el estudio no se obtuvo diferencia significativa en el cálculo de la circunferencia muscular de brazo, sin embargo en la tabla se puede observar que existe una tendencia a la perdida masa muscular y la gráfica muestra que existió una

diferencia significativa ( $P=0.017$ ) en la masa muscular de los participantes evaluados demostrando que la reserva muscular disminuye conforme la enfermedad hepática progresa.(figura 3)

**Figura 2. VIBE por sexo y categorización por MELD**

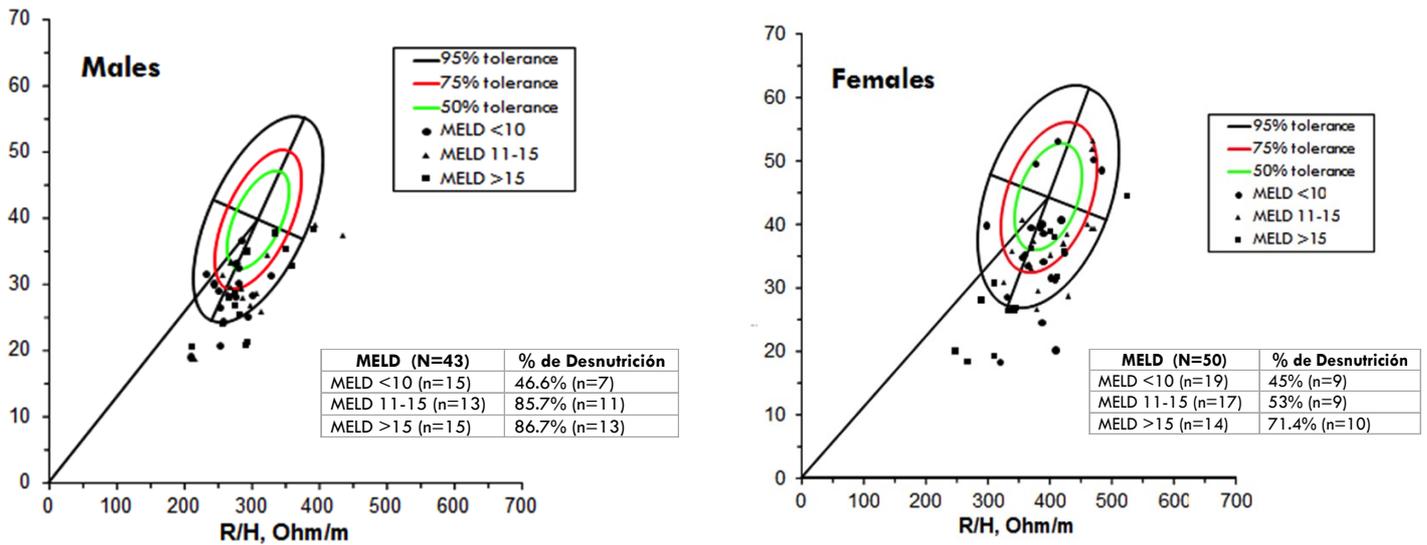
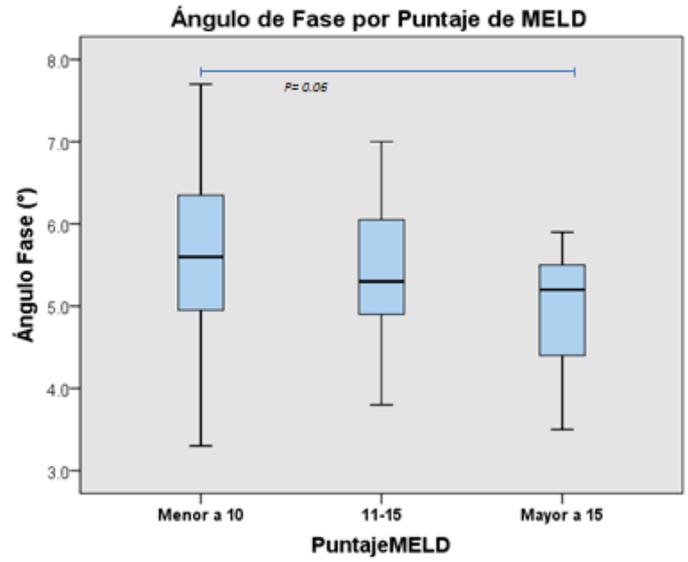
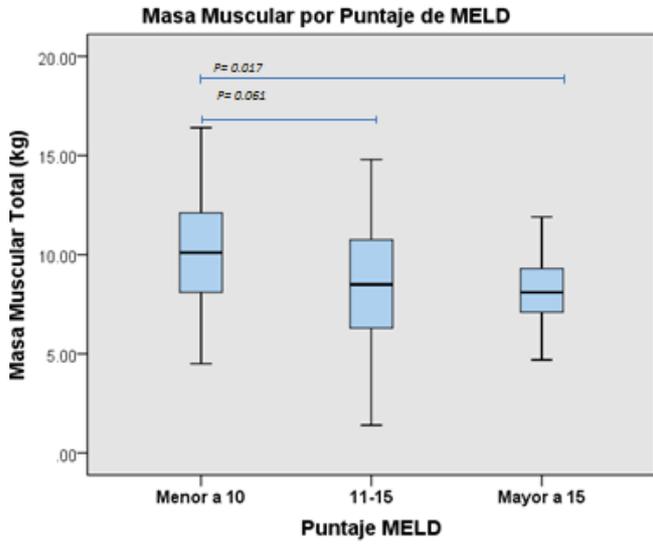


Figura 3. Distribución de la masa muscular y ángulo de fase por MELD



## Discusión

En la evaluación del paciente cirrótico, la función renal sigue siendo uno de los parámetros clave para la estadificación pronóstica y toma de decisiones (p. Ej. MELD). Sin embargo la evaluación de la función renal en esta población se ha realizado a través de la determinación de creatinina sérica y las fórmulas que de esta se derivan, múltiples estudios han demostrado que la creatinina no es el mejor marcador de una función renal adecuada en esta población, debido a múltiples factores que hacen que sus niveles no reflejen fielmente la función renal (disminución de ingesta protéica, disminución de la masa muscular, función hepática disminuida, etc).

Este es el primer estudio realizado en la población mexicana donde se evalúa la función renal de la población con cirrosis hepática mediante el uso de fórmulas para evaluar TFG tomando un parámetro estándar (DTPA TC99). Se demostró que la función renal de los pacientes con cirrosis hepática está comprometida de forma importante en los pacientes con Cirrosis con aumento del daño hepático (>MELD), que por métodos convencionales podría ser sobreestimada y no detectada (p. ej. Cockcroft) en comparación con una metodología estándar (DTPA Tc-99). Los resultados obtenidos con la cistatina C y sus fórmulas tuvieron una mejor aproximación a la función renal verdadera (DTPA Tc 99) sin llegar a ser exactos, TFG Cist y TFG CKD EPI Cist detectaron un mayor número de pacientes con TFG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en comparación con las TFG determinadas por creatinina.

Nuestros resultados están en concordancia con los resultados publicados en otros países (19-21,27), donde la cistatina C y sus fórmulas son los marcadores que mejor se aproximan a las tasas determinadas por pruebas estándares.

Los pacientes con MELD  $\geq 15$  son evaluados para trasplante hepático, la función renal pre trasplante es un factor importante para la toma de decisión de trasplante en bloque (hígado riñón cuando la TFG < 30 ml/min/1.72 m<sup>3</sup>), además del impacto en el pronóstico post trasplante, por lo que detectar de forma adecuada la disminución de la TFG en esta población es de suma importancia. La función renal fue menor en los pacientes con MELD  $\geq 15$ , el 65% de esta población tuvo TFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> detectado por DTPA Tc99, la TFG calculada por Hoeck y CKD EPI Cist mostraron una detección de TFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> del 73.68% y 78.4% respectivamente con respecto al estándar, aunque sólo pudo detectar al 16% de los pacientes con TFG < 30 ml/min/1.72 m<sup>3</sup> detectada por DTPA Tc 99 (24.13% de la población con MELD  $\geq 15$ ).

Por otra parte el análisis convencional de IBE reporta el ángulo de fase como factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, donde un puntaje menor a  $5.18^{\circ}$  (33) indica una mayor alteración parámetros bioquímicos, mayor gravedad enfermedad y un aumento en la mortalidad de 2.5 veces<sup>3</sup>. Aplicando el punto de corte para el ángulo de fase en el estudio muestra una tendencia ( $P=0.06$ ) entre grupos proporcional a la severidad de la enfermedad hepática.

Respecto al estado nutricional, la mayor desventaja de la impedancia bioeléctrica (VIBE) es que la estimación de la masa muscular se deriva de ecuaciones de predicción desarrolladas en individuos sanos, con estados de hidratación estable. El método de vectores de impedancia bioeléctrica (VIBE) contrarresta las dificultades metodológicas de la IBE convencional en estados de composición corporal extrema (anasarca, deshidratación, obesidad, caquexia, etc), como es el caso de la cirrosis hepática. Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que por medio de la evaluación del estado nutricional de la IBE convencional no existe pérdida de masa muscular conforme aumenta la gravedad de la hepatopatía, sin embargo el análisis por VIBE demuestra que sí existe una pérdida de la masa muscular, asociado a un incremento del estado hídrico del paciente, que va en relación a la gravedad de la hepatopatía y posiblemente del grado de ascitis y edema (cuestión no valorada de forma directa), representado por el ángulo de fase, principalmente en hombres (figura 2).

La falta de asociación entre el estado nutricional y los niveles séricos de creatinina podrían explicarse debido a que el metabolismo de la creatinina en la población cirrótica no sólo depende de la masa muscular, también están implicados la disminución en la síntesis de la misma, debido a que el precursor de la creatinina requiere una función hepática normal, existe también una reducción importante de la masa muscular con niveles de creatinina bajos desproporcionados a la reducción de la TFG, incremento de la secreción tubular de creatinina en los pacientes con cirrosis hepática, lo que lleva a niveles bajos de creatinina sérica, resultando en una subestimación de la TFG y se han reportado niveles bajos de creatinina de forma falsa en pacientes con bilirrubinemia y hemólisis, (11-15) además de la restricción proteínica en la dieta a la que están expuestos estos pacientes (una comida rica en carne puede incrementar el aclaramiento de creatinina de 24 hrs en un 37%).

Cabe enfatizar que es el primer estudio realizado en la población cirrótica mexicana, que evalúa marcadores serológicos de TFG, que no han sido comparados en la población mexicana sana, por lo que no estamos exentos de errores de

estandarización con estas pruebas en nuestra población, aunque se debe mencionar que el comportamiento de nuestra población fue muy parecido al reportado en otras poblaciones, lo que podría significar un real comportamiento de la cistatina para la aproximación a la TFG por DTPA Tc 99 y una falta de concordancia u aproximación de las fórmulas dependientes de la creatinina. La aproximación limitada de las fórmulas dependientes de creatinina se hace manifiesta en la TFG CKD EPI por cist- crea, ya que , las fórmulas dependientes de cistatina C solas tienen una aproximación a la obtenida con DTPA Tc99, y cuando se agrega la creatinina, se pierde esta aproximación (figura 1).

Las limitantes del estudio fueron el número de pacientes incluidos, el tipo de hepatopatías (menor etiología por consumo de OH), debido a que es un centro de referencia para enfermedades gastroenterológicas.

La determinación de las TFG, por los diferentes métodos (incluyendo DTPA Tc 99) se realizó con los pacientes en tratamiento médico para su enfermedad de base (inmunosupresores entre otros), los cuales se ha descrito que modifican los niveles de cistatina séricos, aunque a pesar de ello, el grupo de pacientes MELD > 15 fue el que menor porcentaje estaba medicado con esteroides al momento del estudio, en comparación con los otros grupos . (Tabla 4)

El método utilizado para determinar el estado nutricional está en vías de validación (IBE e VIBE) en la población con cirrosis hepática mexicana, a pesar de ello, otros parámetros mostraron hallazgos similares (circunferencia media de brazo).

Este estudio continúa realizándose con el fin de contar con mayor número de pacientes a los que se realice TFG por DTPA Tc 99.

## Conclusión

La determinación de la TFG por fórmulas dependientes de creatinina sobre-estima la función renal de la población cirrótica mexicana, en comparación con un estándar (DTPA Tc 99), la cistatina C y sus fórmulas parecen tener una mejor aproximación, aunque sin ser exactas, por lo que determinar la TFG con cistatina C podría ser un mejor marcador de la verdadera TFG en la práctica clínica, o bien contribuir a seleccionar a aquellos pacientes que requerirán mayor evaluación (p. Ej. realización de determinación de TFG por un método invasivo) donde el determinar la función renal es fundamental para su manejo y toma de decisiones (población con MELD>15, población evaluada para trasplante hepático). Respecto al estado nutricional, se observó una disminución de la pérdida de masa muscular conforme avanzó el daño hepático, mediante el método de vectores de impedancia bioeléctrica y circunferencia media de brazo, lo que pudiera contribuir a la sobrestimación de la función renal en esta población cuando se toma como parámetro a la creatinina.

## Bibliografía

- 1.- Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short term prognosis. *Hepatology*. 2001;34:671-6
- 2.- Wiesner R, Edwards E, Freeman R. Model for End Stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124:91-6
- 3.- Ginés P y Schrier RW. Renal failure in Cirrhosis. *NEJM*. 2009; 361: 1279-1290
- 4.- Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988;39:465-90
- 5.- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance and management. *Clin Chim Acta*. 2003;334:25-40
- 6.- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new a prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70
- 7.- MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, Barnes DC, Peltekian KM. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol*. 2006;20:521-6
- 8.- Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta – analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1617-22
- 9.- Moore KP, Wong F, Ginés P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the consensus conference of Interantional Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66

- 10.- Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):269-78
- 11.- Cochetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit* 1983;5 (2):161-8
- 12.- Mindikoglu AL, Regev A, Seliger SL, Magder LS. Gender disparity in liver transplant waitin-list mortality: the importance of kidney function. *Liver Transpl* 2010;16(10):1147-57
- 13.- Daugherty NA, Hammond KB, Osberg IM. Bilirubin interference with the kinetic Jaffe method for serum cretinine. *Clinial chemistry* 1978;24(2):392-3
- 14.- Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine clearance as filtration markers in cirrosis. *Arch Intern Med.* 1994;154:201-5
- 15.- Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, et al. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis:a systematic review and individual patient meta – analysis. *Nephrol Dial Trasnplant.* 2005;20:1617-22
- 16.- Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores –a systematic bias. *Am J Transplant.* 2007;7:685-92
- 17.- Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of Orthotopic Liver Transplant (OLT<sub>X</sub>) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant.*2006;6:2651-6
- 18.- Manzur MJ, Heilman RL. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C: a new opportunity for a hepatologist. *Liver Transplant.* 2005;11:705-7

19.- Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. Gut. 2002;50:106-110

20.- Pöge U, Gerhardt T, Stoffel Wagner B, et al. Calculation of glomerular filtration rate base in Cystatin C in cirrhotic patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:660-64

21.- Seo SY, Jung ES, An H, Kim JH, et al. Serum cystatin C levels is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. Liv Inter. 2009; 29:1521-7

22.-Kim DJ, Kang HS, Choi HS, Cho HJ, Kim ES, et al. Serum cystatin C levels is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. The Kor J Hepatol. 2011;17:130-8

23.- Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. Scand J Clin Lab Invest. 2005;65:153-62

24.- Larsson A, Malm J, Grubb A, Hanson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand J Clin Lab Invest. 2004;64:25-30

25.- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2024-31

26.- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med. 2012;367:20-9

27.- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2008;51:395-406

- 28.- Mindikoglu AL, Dowling T, Weir MR, et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology Collaboration Creatinine Cystatin C Equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatol.* 2013
- 29.- Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:235-8
30. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol* 2006; 41(5):476-82
31. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44(4):823-35
32. Picolli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante GA. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int.* 1994; 46: 534–9
- 33.- Peres WA, Lento DF, Baluz K, et al. Phase angle as nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp.* 2012;27:2078-8
- 34.- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75:652-60
- 35.- Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:675-80
- 36 .- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150 :604-12
- 37.- Pinnell AE, Northam BE, *Clin Chem*, 1978;24:80
- 38.- Wang J, Zalowski J. *Clin Chem.* 1986;32:1121
- 39.- Jaffe MZ. *Physiol Chem.* 1886;10:391
- 40.- Vasiliades J. *Clin Chem Acta.*1976;22:1664

