



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE CISTATINA C COMO MARCADOR  
TEMPRANO DE DAÑO RENAL EN PACIENTES  
DIABÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DR. ÓSCAR LORENZO GARCÍA SÁNCHEZ

DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES



México, D.F., Febrero de 2016.



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.



**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**DRA LETICIA GARCÍA MORALES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DR. SALVADOR ESTEVA SOLSONA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DR. EN C. ALFONSO REYES LÓPEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## **DEDICATORIAS**

Gracias:

A Dios por permitirme ser, hacer y tener lo que se me ha brindado.

A mi familia por estar a pesar de las ausencias.

A mis maestros por regalarme algo de su vasta experiencia.

El fin llega cuando termina el sueño.

## ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	5
<b>INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>MARCO TEÓRICO</b>	7
<b>ANTECEDENTES</b>	14
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	15
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	15
<b>OBJETIVOS</b>	16
<b>HIPÓTESIS</b>	16
<b>MÉTODOS</b>	16
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	18
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b>	18
<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO</b>	20
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	20
<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO</b>	22
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	23
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	24
<b>ANEXOS</b>	27

## RESUMEN

La nefropatía diabética es la principal causa de muerte en el paciente portador de diabetes mellitus. El diagnóstico temprano mejora la evolución y el pronóstico de la enfermedad, de ahí la importancia de encontrar un método sencillo y eficaz para la detección de esta entidad. La cistatina C ha demostrado ser un mejor marcador de daño renal que la creatinina sérica.

**Objetivo:** Comparar diferentes metodologías (microalbuminuria de 24 horas, creatinina sérica y cistatina C) como marcadores de daño renal en pacientes diabéticos en edad pediátrica y definir su efectividad para detección temprana de nefropatía diabética.

**Diseño:** Estudio transversal, comparativo.

**Material:** Se incluyeron 27 niños de ambos sexos de 7 a 18 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

**Métodos:** se midieron las concentraciones de cistatina C sérica por inmunonefelometría, microalbuminuria en orina de 24 hrs por inmunoquimioluminiscencia, y creatinina sérica por fotometría.

**Resultados:** de los 27 pacientes incluidos en el estudio, la edad promedio fue de  $13.56 \pm 2.57$  años, IMC  $20.48 \pm 4.38$  Kg/m<sup>2</sup>, tiempo de evolución  $4.85 \pm 2.76$  años, HbA1c  $9.55 \pm 1.91\%$ , microalbuminuria  $5.10$  (2.0-91.00) mg/L 24 horas, cistatina C  $0.59 \pm 0.12$ , presión arterial sistólica  $100.37 \pm 11.13$  mmHg, presión arterial diastólica  $66.41 \pm 8.90$  mmHg. Se evaluó la exactitud diagnóstica de cistatina C y microalbuminuria para evaluar daño renal en pacientes con diabetes mellitus y se encontró que la cistatina C tiene una sensibilidad de 25% y especificidad de 99.6%, comparado con la microalbuminuria.

### **Conclusiones.**

El estudio muestra que la cistatina C sérica, comparada con la microalbuminuria, tiene baja sensibilidad, pero alta especificidad, si bien no podría ser utilizada como una prueba de tamizaje, si podría ser una prueba confirmatoria de nefropatía diabética.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes Mellitus es una enfermedad que ha ido aumentando en frecuencia en nuestro país, debido a la pandemia de obesidad que vivimos actualmente, así mismo tiene una gran morbimortalidad debido a las complicaciones tanto agudas como crónicas que de ella derivan. Dentro de las complicaciones agudas se encuentran la cetoacidosis diabética, la hipoglucemia y el estado hiperosmolar no cetósico; mientras que, las complicaciones crónicas incluyen la neuropatía, retinopatía y nefropatía diabética. (1)

Esta última es la principal causa de insuficiencia renal crónico terminal en nuestro país, y es de las primeras causas de consulta al nefrólogo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se refiere que es más común en diabéticos tipo 1 que en diabéticos tipo 2, presentándose a partir de los 50 años de edad con un pico de incidencia en la edad pediátrica, específicamente en la etapa puberal, a los 15 años de edad.

Actualmente, el estándar de oro para la detección temprana del daño renal en la diabetes mellitus es la microalbuminuria de 24 hrs. Pero debido a la dificultad para recolectar la muestra en los pacientes pediátricos, y a que pueden existir variaciones de un día a otro, es que se ha considerado importante tener un marcador sérico de daño renal temprano. La cistatina C ha demostrado en múltiples estudios, ser una proteína de producción endógena, más sensible y específica para el daño renal que la creatinina, de ahí su relevancia clínica.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Diabetes en edad pediátrica.

La diabetes se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica como resultado de alteraciones en la secreción, la acción de la insulina o ambas. Las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas encontradas en estos pacientes se deben a la acción deficiente de la insulina en sus tejidos diana.

Los criterios que definen a esta enfermedad se describen a continuación:

1. Síntomas de diabetes y concentración sérica de glucosa al azar  $>11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dl}$ ). Se define al azar como a cualquier hora del día sin importar el tiempo desde la última comida.
2. Glucosa sérica en ayuno mínimo de 8 horas  $>7.0\text{mmol/L}$  ( $126\text{mg/dL}$ ).
3. Glucosa sérica dos horas después de una carga de glucosa  $>11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dL}$ ) durante una curva de tolerancia a la glucosa. Esta prueba diagnóstica debe realizarse de acuerdo a los lineamientos de la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 gr (ó 1.75g/kg) de glucosa anhidra (2).

En las últimas décadas, la diabetes mellitus se ha convertido en una pandemia que afecta a más de 371 millones de personas en el mundo. Paralelamente al aumento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), existe un aumento en el número de casos de obesidad así como de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en niños y adolescentes, representado un reto para los pediatras el diagnóstico temprano y el tratamiento (3).

## **2. Complicaciones microvasculares de la diabetes.**

Las principales complicaciones microvasculares de la diabetes son la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía, las cuales se encuentran caracterizadas por un daño a la microvasculatura renal, retiniana y neuronal respectivamente. Los resultados son alteraciones en la visión y ceguera debido a retinopatía diabética; hipertensión y falla renal por nefropatía diabética; y, dolor, parestesias, debilidad muscular y disfunción autonómica debido a la neuropatía diabética.

Aunque en la clínica las complicaciones microvasculares son infrecuentes en los niños y adolescentes con diabetes, existe una clara evidencia de que su patogénesis y datos tempranos se desarrollan durante la niñez y se aceleran en la pubertad. Las complicaciones vasculares de la diabetes frecuentemente son asintomáticas en sus estadios tempranos y cuando estos dan manifestaciones clínicas no existe tratamiento para curarlos. Ahí subyace la importancia de la detección temprana de estas complicaciones.

Es necesario identificar los factores de riesgo y datos clínicos de estas complicaciones, así como contar con herramientas para su identificación temprana para implementar estrategias de tratamiento precoz, las cuales logren cambiar el curso de las complicaciones vasculares y mejorar el pronóstico de los niños, adolescentes y adultos jóvenes con diabetes (4).

### **2.1 – Nefropatía diabética.**

#### ***Definición.***

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microvascular que involucra afección a nivel renal (5). Es más común en pacientes con DM1, aunque existen casos en pacientes con DM2 (6). La ND se define por una proteinuria persistente mayor de 500 mg/24h o una albuminuria mayor de

300mg/24h y usualmente se asocia con hipertensión y disminución del índice de filtración glomerular. El estado final de la falla renal puede ocurrir años después y requiere diálisis o trasplante renal (7, 8). De acuerdo a las guías de práctica clínica de la fundación nacional del riñón K/DOQI del 2002 la enfermedad renal crónica se define como:

1. Daño renal por más de 3 meses definido como alteraciones estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del índice de filtrado glomerular (IFG) manifestado por alteraciones patológicas o marcadores de daño renal, incluyendo alteraciones en la composición de la orina o sangre, o alteraciones en las pruebas de imagen.
2. Índice de filtración glomerular  $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  por más de 3 meses con o sin daño renal (9).

### ***Epidemiología.***

La ND es la causa de más del 40% de casos nuevos de enfermedad renal crónica terminal de forma anual, y es considerada una de las causas líderes de enfermedad renal crónica en los Estado Unidos de Norteamérica, así como en Europa y Japón (10). La incidencia acumulativa de la enfermedad renal terminal en pacientes con diabetes mellitus es de 2.2% a los 20 años, y de 7.8% a los 30 años (11). La ND es la causa principal de insuficiencia renal crónica en México, además de ser la primera causa de muerte secundaria a DM. En el Instituto Mexicano del Seguro Social la ND se encuentra dentro de las primeras 5 causas de atención médica (12,13).

A pesar de que en nuestro país existe poca información acerca de la prevalencia y las características clínicas de nefropatía diabética, en un estudio publicado en 1996 que incluyó a 13,532 pacientes, se reportó una prevalencia de DM de 13.3%, encontrando microalbuminuria en 84.4% de los hombres y 63.8% de las mujeres, así como una disminución de la función renal en 26% de los hombres y 50% de las mujeres (14).

### ***Fisiopatología.***

La base fisiopatológica exacta para la progresión de la enfermedad renal no se conoce con exactitud. Existen múltiples mecanismos que contribuyen a esta, como son cambios hemodinámicos de forma temprana de hipoperfusión e hiperfiltración glomerular que conllevan a una pérdida de albúmina a partir de los capilares glomerulares, así como cambios estructurales, como un engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis, expansión de células mesangiales, lesión y pérdida de podocitos (15).

### ***Historia natural de la enfermedad.***

Mientras que en los pacientes con DM1 la evolución clínica de la nefropatía está perfectamente definida por las diferentes fases de hiperfiltración, microalbuminuria, proteinuria e insuficiencia renal, este mecanismo es diferente en la DM2, en la cual no es raro descubrir la afectación renal poco después del diagnóstico de la enfermedad. La proteinuria persistente es su distintivo y la ND puede diagnosticarse clínicamente cuando están presentes los siguientes criterios adicionales: retinopatía o neuropatía diabética y ausencia de otros datos clínicos o de laboratorio a favor de una enfermedad renal diferente de la glomeruloesclerosis diabética, tales como insuficiencia renal de reciente comienzo o de rápida progresión, sedimento urinario patológico, proteinuria de inicio brusco, sintomatología sistémica con elevación de los reactantes de fase aguda o ANCA positivo. Sin embargo, un paciente diabético con proteinuria puede tener también una nefropatía no diabética (NND) o presentar la coexistencia de ambas. El riesgo de NND en pacientes diabéticos tipo 1 es de alrededor del 4%. En la DM2 este riesgo es desconocido, aunque parece ser más elevado.

Debido a lo que conocemos de la historia natural de esta enfermedad, se han propuesto algunos marcadores en diferentes estudios que nos ayuden a determinar las complicaciones

microvasculares de la diabetes. Estudios como el DCCT en la DM1 y el UKPDS en la DM2, demostraron una relación entre el nivel de la HbA1C como índice de control y la presencia de complicaciones microvasculares. Esto asociado con la presencia de micro o macro albuminuria y retinopatía. Sin embargo, estudios recientes han buscado una relación entre el nivel de HbA1C y ND aún en la ausencia de albuminuria y retinopatía. La historia natural de la enfermedad en el DM1 y DM2 parece ser la misma, cerca del 2% progresan a microalbuminuria y otro 2% adicional de microalbuminuria a albuminuria clínica. La tasa de mortalidad para aquellos con ND establecida es alta y aumenta de 1.4% por año en los normoalbuminúricos a 4.6% para aquellos con albuminuria y 19.2% para aquellos con falla renal (16).

### **3. Evaluación de la función renal en el paciente diabético: detección temprana de nefropatía diabética.**

Actualmente se han descrito diversos marcadores en la evaluación de la función renal del paciente diabético; sin embargo presentan sesgos en la detección del daño renal temprano. En la práctica clínica, las mediciones rutinarias de urea, creatinina y albumina urinaria, así como la estimación del IFG, son las pruebas esenciales recomendadas para evaluar la función renal. Sin embargo, la creatinina sérica aumenta solo cuando la falla renal está avanzada, es decir, cuando el IFG se reduce >50% o bien <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> (17). A pesar de su uso cotidiano, la creatinina sérica no ha demostrado ser un marcador útil en la detección temprana del daño renal, por lo que es necesario el buscar otros marcadores que ayuden a detectar el IFG sin ser afectado por otros factores. Para que un marcador sea ideal para medir el IFG es necesario que sea una molécula producida de forma endógena, en rango constante y sin afección por otros cambios fisiológicos o patológicos; también debe depurarse de forma libre de la circulación vía filtración glomerular y no eliminarse de manera extrarrenal, así como no reabsorberse o secretarse dentro de la circulación peritubular. Hasta ahora las concentraciones séricas de creatinina, urea y la depuración de creatinina han sido utilizadas como marcadores indirectos para evaluar el IFG, sin tener éxito en la detección temprana del daño renal (18). El principal marcador de detección temprana hasta ahora

de ND es la albuminuria persistente en rangos de 30-299mg/24h. Sin embargo, existe un 40% de variación en la medición de un día a otro. Debido a que no es un marcador constante se han propuesto otros marcadores como la cistatina

### **1.1. – Marcadores de daño renal.**

#### *A) Creatinina sérica*

La creatinina sérica es el marcador de la función renal más utilizado en la actualidad, es un producto de la creatinina y fosfocreatinina muscular, sin embargo es importante señalar que este puede ser alterado de acuerdo a la edad, sexo, etnicidad, estado nutricional y la masa corporal muscular. Para tener en cuenta los factores fisiológicos que afectan la creatinina y el IFG, se han creado ecuaciones como la fórmula de Cockcroft-Gault o la de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés) que incluye factores como la edad, el sexo, la raza, tratando de disminuir las variaciones que existen en las diferentes poblaciones; sin embargo la masa muscular es muy variable entre los individuos y tiene relación estrecha con la creatinina sérica, factor que no se encuentra considerado en esta fórmula. En la infancia, depende de sobremanera de la edad, la talla y la masa muscular, y su producción no es constante. Así mismo es importante considerar que el método que más empleado para la medición de la creatinina es el picrato alcalino, el cual es limitado ya que no es específico y cuyos resultados presentan mayores sesgos en la población pediátrica principalmente en los lactantes (19,20). Por todo ello, la creatinina sérica no se considera un buen marcador para tamizaje de daño renal temprano en estos pacientes.

#### *B) Microalbuminuria.*

El primer dato clínico de daño renal temprano es la microalbuminuria la cual se define como:

- A) Rango de excreción entre 20 y 200µg/min o 30-300mg/24h en una recolección de orina de 24h.
- B) Concentración de albúmina de 30-300mg/L en una muestra de orina matutina.
- C) Razón albúmina/creatinina 2.5-25mg/mol y 3.5-25ng/mol en mujeres (debido a una excreción de creatinina menor).

La microalbuminuria persistente ha demostrado ser el mejor predictor de la progresión hacia la enfermedad renal terminal y se encuentra asociado al riesgo de enfermedad vascular. En los pacientes adolescentes la microalbuminuria puede tener regresión y en casi todos los casos se asocia a una hipertrofia renal previa.

### C) *Cistatina C*

Esta proteína fue descrita en 1961 y se le denominó trazador gamma o globulina postgamma y fue hasta 1985 que se identificó que podría servir como marcador endógeno del IFG. La Cistatina C es un inhibidor de la cisteína-proteinasa, es una proteína de bajo peso molecular, de 13.3 kDa, se encuentra en todos los fluidos corporales, consiste en una simple cadena polipeptídica de 120 aminoácidos, de la familia 2 de la superfamilia cistatina con punto isoeléctrico de 9.3 y carga positiva en PH fisiológico. Esta proteína se encuentra involucrada en el catabolismo intracelular de las proteínas y se produce de forma constante por todas las células nucleadas. Se ha identificado en todos los fluidos biológicos principalmente en líquido cefalorraquídeo, líquido seminal y líquido sinovial (21). La concentración plasmática de esta proteína es constante a partir del primer año de vida. Esta proteína tiene una filtración glomerular libre y se absorbe y degrada por las células del túbulo proximal pero no es secretada por las mismas (19).

Una de las ventajas que ha demostrado como marcador de la función renal es que no se encuentra alterada por otros factores como la edad, el peso y la masa muscular a diferencia de la creatinina. Sin embargo se ha observado que la terapia con altas dosis de esteroides, la

disfunción tiroidea, las neoplasias y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, pueden alterar los niveles de cistatina C (21). Los valores de referencia de Cistatina C son de  $0.75 \pm 0.09$  mg/L en niños entre 4 y 19 años de edad,  $0.74 \pm 0.1$ mg/L en hombres de 20 a 59 años,  $0.65 \pm 0.09$  mg/L en mujeres de 20 a 59 años y de  $0.83 \pm 0.1$ mg/L en mayores de 60 años. Hay que tener en cuenta que en el primer año de vida la función renal se encuentra en maduración fisiológica, por lo que al nacimiento los valores de cistatina C son mayores de 2.8mg/L, y después de la maduración disminuyen progresivamente (19).

## **ANTECEDENTES**

En años recientes se ha empezado a utilizar la cistatina C como marcador temprano de daño renal en la nefropatía diabética.

En el 2008, Rigalleau et al realizaron un estudio transversal en 124 pacientes adultos, en donde compararon Cistatina C y creatinina sérica, usando la fórmula de Cockcroft-Gault y la MDRD, para la estadificación de la nefropatía diabética, de acuerdo a la clasificación de K/DOQI, encontrado una mejor estimación del IFG con cistatina C y MDRD, proponiendo el uso de cistatina C de forma rutinaria para la evaluación de la función renal (22). Así mismo Willens et al, proponen el uso de cistatina C como un mejor marcador de daño renal temprano comparado con creatinina sérica en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 (23). Mueller et al, refiere que la cistatina C es un marcador que correlaciona mejor con la C sinistrina (polifruktosa con características de aclaramiento idénticas a la inulina), pero que no refleja los cambios agudos de hiperfiltración glomerular que aparecen en las etapas tempranas de la nefropatía diabética, por tal motivo no se considera un marcador temprano de daño renal pero si es superior a la creatinina (24).

En 2012, Andrzej et al refieren que la estadificación de la enfermedad renal crónica terminal debe de realizarse con cistatina C y no con creatinina, ya que esta última subestima la afectación en la tasa de filtrado glomerular (25). En este mismo año Suzuki et al publican que la cistatina C puede

detectar la nefropatía diabética a partir del grado 2 según la clasificación de K/DOQI, a diferencia de la creatinina que comienza a verse afectada a partir del grado 3 de la misma clasificación (26). Por su parte, Chae et al en 2012, realizaron un estudio en pacientes diabéticos en edad pediátrica en el cual se compara la relación albúmina-creatinina en una muestra de orina y la cistatina C; sin encontrar resultados concluyentes a favor de cistatina C para la detección temprana del daño renal, pero como en los demás estudios referidos si se encontró como un mejor marcador de daño renal comparado con creatinina (27).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estándar de oro para el diagnóstico de la nefropatía diabética es la microalbuminuria en orina de 24h, pero se sabe que tiene dificultades técnicas en la recolección de la misma y además hay variabilidad de un día para otro y también depende de la actividad física del paciente, es por esto que se necesitan como mínimo 2 determinaciones en un periodo de 6 meses para realizar el diagnóstico de nefropatía diabética.

Como se ha demostrado en diversos estudios, la cistatina C sérica es una proteína de producción endógena que presenta características que la hacen un buen marcador de daño renal temprano, por encima de creatinina.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es la cistatina C un marcador más temprano de daño renal en los pacientes diabéticos en edad pediátrica?

## **JUSTIFICACIÓN**

La diabetes mellitus es un padecimiento con morbilidad importante, la nefropatía diabética es una de las complicaciones crónicas más relevantes ya que se relaciona directamente con un aumento en la mortalidad de este padecimiento, motivo por el cual en los pacientes con diabetes

mellitus es indispensable iniciar la búsqueda de daño renal de forma rutinaria a partir de 5 años de evolución de la enfermedad si es diabetes tipo 1 o a partir del inicio de la pubertad; si es diabetes mellitus tipo 2 debe de iniciarse la búsqueda de la nefropatía en cuanto se realiza el diagnóstico. Es necesario identificar los factores de riesgo y datos clínicos de estas complicaciones, así como contar con herramientas de tamizaje para su identificación temprana para implementar estrategias de tratamiento precoz, las cuales logren cambiar el curso de las complicaciones vasculares y mejorar el pronóstico de los niños, adolescentes y adultos jóvenes con diabetes.

## **OBJETIVOS**

### *General:*

- Comparar las diferentes pruebas de tamizaje de daño renal en pacientes diabéticos en edad pediátrica y definir su efectividad para detección temprana del daño renal.

### *Específicos:*

- Cuantificar la cistatina C en pacientes diabéticos en edad pediátrica.
- Medir la creatinina, la depuración de creatinina mediante la fórmula de Schwartz y la microalbuminuria en los pacientes diabéticos en edad pediátrica.

## **HIPÓTESIS**

La cistatina C es un mejor marcador de daño renal en pacientes diabéticos en edad pediátrica en comparación a la microalbuminuria.

## **METODOLOGÍA**

### *Diseño del estudio:*

Estudio transversal, comparativo.

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes con diabetes tipo 1, mínimo 5 años de diagnóstico, o pacientes adolescentes
- Pacientes con diabetes tipo 2, al momento del diagnóstico (cualquier edad)

*Criterios de exclusión:*

- Diabetes secundaria a administración de esteroides
- Paciente con nefropatía diabética
- Paciente con nefropatía no diabética
- Paciente con patología tiroidea
- Paciente en tratamiento con glucocorticoides

*Universo de estudio:*

Se incluyeron 27 pacientes, de 6 a 17 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en seguimiento en la clínica de diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de noviembre del 2014 a mayo del 2015.

La medición de microalbuminuria se realizó por medio de un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con un equipo *Immulite 1000* de Siemens®. Se tomó como microalbuminuria positiva un rango en 30-200 µg/dL.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) se midió con la fórmula de Schwartz.  $TFG = (k)(talla)/Creatinina\ sérica$ .  $k =$  constante proporcionada. Niños y adolescentes femeninos: 0.55. Adolescentes masculinos: 0.70.

La creatinina sérica se midió por fotometría, por medio de picrato alcalino. Se utilizó el equipo *Dimension Clinical Chemistry System* de Siemens®. La cistatina C se midió por medio de N Látex cistatina C que la determina de forma cuantitativa en suero humano y en plasmas con heparina por medio de inmunonefelometría. Se utilizó un equipo *BN ProSpec* de Siemens®. Behring,

Alemania. Se tomaron los valores de referencia recomendados para pacientes pediátricos de 0.75+-0.9mg/L.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Análisis Descriptivo

Las variables cualitativas dicotómicas, se expresaron en frecuencias y porcentaje, en el caso de las variables continuas (numéricas de escala), es estable su normalidad, mediante el test de Shapiro Wilks. En los datos de distribución normal se utilizó la media y la desviación estándar y en los datos con distribución anormal, se expresaron en mediana y rangos intercuantílicos.

### Análisis Inferencial

Se realizó análisis inferencial índice de Kappa (corrección) para sensibilidad y especificidad.

Este análisis se realizó en una base de datos, en el cual se recolectó la información de cada paciente y se utilizó el software SPSS20.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variables	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cualitativa nominal	Femenino - masculino
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo	Se obtendrá de la información del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cuantitativa continua	Metros

Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla de una persona	IMC: peso/talla <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Tensión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de los vasos sanguíneos	Se mide con esfigomanómetro	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
Tipo de diabetes	Clasificación de la diabetes de acuerdo a sus características fisiopatológicas	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cualitativa nominal	Tipo 1 y tipo 2
Tiempo de evolución	Periodo de padecer la enfermedad	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
HbA1C	Estudio paraclínico en el cual se mide el porcentaje de hemoglobina glucosilada	Se obtendrá de la información del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Porcentaje (%)
Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo en los capilares glomerulares renales	Fórmula de Schwartz. (TFG=kL/CrS)	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Microalbuminuria	Condición que se caracteriza por una mayor excreción urinaria de albúmina en ausencia de nefropatía declarada	Inmuno-quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	µg/dL
Cistatina C	Inhibidor de la cisteína proteinasa. Su concentración depende de la filtración glomerular.	Inmunonefelometría	Cuantitativa continua	mg/L

## RESULTADOS

De los 27 pacientes incluidos en el estudio, un 40.7% corresponden al sexo masculino y un 59.3% al sexo femenino. **Tabla 1.** Se tuvo una distribución por tipo de diabetes tipo 1 77.8%, tipo 2 22.2%. **Tabla 2.** La edad promedio fue de  $13.43 \pm 2.65$  años, IMC  $20.85 \pm 4.48$  Kgm<sup>2</sup>, tiempo de evolución  $4.85 \pm 2.76$  años, HbA1c  $9.41 \pm 1.88\%$ , microalbuminuria 14.52 mg/L 24 horas ( 2.0 – 91.00), cistatina C  $0.59 \pm 0.12$  mg/L, presión arterial sistólica  $100.37 \pm 11.13$  mmHg, presión arterial diastólica  $66.41 \pm 8.90$  mmHg. **Tabla 3.** Se evaluó la exactitud diagnóstica de cistatina C y microalbuminuria para evaluar daño renal en pacientes con diabetes mellitus y se encontró que la cistatina C tiene una sensibilidad de 25% y especificidad de 99.6%, comparado con la microalbuminuria. **Tabla 4, 5.** Ver anexos.

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica compleja que requiere cuidados médicos continuos que van encaminados no solo al control en las cifras de glucemia sino al retraso en la aparición de sus complicaciones (1). Dentro de las más importantes, debido a su gran morbimortalidad, está la nefropatía diabética, de ahí la importancia de encontrar un método lo suficientemente sensible y específico para la detección temprana del daño renal. La microalbuminuria de 24 horas es el estándar de oro para la identificación del daño renal temprano, pero es una muestra difícil de obtener en la edad pediátrica, además de que existen algunos factores que interfieren con el valor real de la muestra como son el ejercicio y la hora del día en la cual se toma la muestra (26). Por ello, es importante encontrar un marcador sérico de daño renal temprano, más estable, que se pueda utilizar en estos pacientes. Como se ha venido postulando en fechas recientes, la cistatina C, aparentemente, es un buen marcador, debido a que cubre las características que se requieren para evaluar el daño renal en los pacientes diabéticos (23 – 26).

En Korea en el 2012, se realizó un estudio en el cual se midió la proporción albuminuria creatinina y se comparó con la microalbuminuria de 24 horas, así mismo se midió la cistatina C y se comparó con la TFG, se incluyeron 113 pacientes entre los 12 y 19 años de edad, todos con diagnóstico de diabetes tipo 1 y 2, ellos concluyeron que proporción albuminuria creatinina es un mejor método para la detección temprana de daño renal que la microalbuminuria de 24 horas y que la cistatina C valora mejor la TFG que la creatinina sérica.(27)

En nuestro estudio se compararon tres diferentes metodologías para la valorar la función renal: la microalbuminuria, la TFG medida por la fórmula de Schwartz y la cistatina C, encontrando que la cistatina C, comparada con la microalbuminuria de 24 horas no es un mejor marcador de daño renal temprano; sin embargo, si tiene una gran especificidad, superior a la TFG valorado con la creatinina lo cual coincide con hallazgos reportados en estudios previos. No se corrobora nuestra hipótesis al no ser un mejor marcador de inicio temprano de daño renal comparado con microalbuminuria, ya que existieron pacientes con microalbuminuria positiva y con cistatina C negativa. Sin embargo, el tamaño de muestra en nuestro estudio es muy pequeño, lo cual podría explicar la baja sensibilidad encontrada. Este estudio es relevante debido a que en América latina no se habían realizado estudios para valorar el daño renal en pacientes diabéticos en edad pediátrica, tomando como marcador la cistatina C y comparándolo con la microalbuminuria y la TFG con la fórmula de Schwartz.

Los estudios de tamizaje requieren de una gran sensibilidad (número de individuos detectados correctamente como positivos con la prueba aplicada)(28) y esto se logró con la determinación de microalbuminuria de 24 horas. La cistatina C no puede ser una prueba de tamizaje pero si puede ser una prueba confirmatoria por su alta especificidad (probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando el individuo no tiene la enfermedad) al menos demostrado en este estudio.

## **CONCLUSIONES**

Con este estudio concluimos que la microalbuminuria de 24 horas sigue siendo el estándar de oro para la detección temprana de daño renal en el paciente diabético en edad pediátrica. La cistatina

C es una prueba que demostró baja sensibilidad y alta especificidad, y por lo tanto debe de realizarse como prueba confirmatoria al tener una determinación de microalbuminuria positiva, para corroborar si se tiene la enfermedad. Observamos también que la tasa de filtrado glomerular no se altera hasta que el paciente se encuentra en un estadio 3 de la enfermedad renal crónica, por lo que la creatinina sérica es el estudio menos sensible y específico para la detección temprana de daño renal en el paciente diabético.

### **LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

Es un estudio transversal con tamaño de muestra reducido y por ello los resultados de sensibilidad de la cistatina C pueden ser mucho menores comparados con microalbuminuria. Se continuará el estudio de manera longitudinal para incrementar el tamaño de muestra, realizando otra determinación de cistatina C y microalbuminuria con la finalidad de observar si existe mejoría en la sensibilidad de la prueba.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Inicio	Termino
Búsqueda de información. Medición de cistatina C, Creatinina, microalbuminuria, HbA1C	Noviembre 2014	Mayo 2015
Análisis de resultados	Mayo 2015	Mayo 2015
Escribir discusión y conclusiones		Junio 2015
Presentación del escrito final		Junio 2015

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Cefalu W, et al Diabetes Care. January 2015, Volume 38, Supplement 1.
- 2) Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 3-12
- 3) Fekete A, Vannay A. Importance of diabetic nephropathy in childhood. Clinical findings and basic research in recent decades. *Orv Hetil.* 2014 Jan 26; 155(4):141-50.
- 4) Marcovecchio ML, Chiarelli F. Microvascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes and obesity. *Pediatr Nephrol.* 2011 Mar;26(3):365-75.
- 5) Svensson M, Nyström L, Schön S, Dahiquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66.
- 6) Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type diabetes. *N Eng J Med* 1989 Oct 19;321(16):1074.
- 7) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW. Prevention of diabetic renal disease with special reference to Microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
- 8) Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 495-502.
- 9) National Kidney Foundation: K/DOQ. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2, suppl 1): S17-S31.
- 10) Kikkawa R, et al Progression of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003;41: S19-21.
- 11) Finne P, et al Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005 Oct 12 ;294 (14):1782.
- 12) González Villalpando C, et al Nephropathy in low income diabetics: the Mexico Diabetes Study. *Arch Med Res.* 1996 Autumn;27(3): 367-72.

- 13) Torres V, et al Nefropatía diabética. Rev Hosp Gral Dr. M. Gea González Vol 5, No. 1 y 2. Enero-Marzo 2002, pp 24-32.
- 14) Fekete A, et al Importance of diabetic nephropathy in childhood. Clinical findings and basic research in recent decades. Orv Hetil 2014 Jan 26;155(4):141-50.
- 15) Bakris GL, et al Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc.2011 May;86(5): 444-56.
- 16) Rosas Guzmán J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la nefropatía diabética. Recomendaciones de la asociación latinoamericana de diabetes (ALAD). 2009;XVII:3
- 17) Barba-Evia J. Marcadores de índice de filtración glomerular: Cistatina C. Rev Patol Clin, Vol 55, Num 3, Jul-Sept 2008, pp 149-156.
- 18) Woo KS, et al Clinical usefulness of serum cystatin as a marker of renal function. Diabetes Metab J 2014;38:278-284.
- 19) Cakarcapa V, et al Cystatin C- more than the marker of the glomerular filtration rate. Med Pregl 2015; LXVIII(5-6):173-179.
- 20) Filler G, et al Methods of assessing renal function. Pediatr Nephrol (2014)29:183-192.
- 21) Xu Y, et al Cystatin C is a diseased-associated protein subject to multiple regulation. Immunology and Cell Biology. (2015)93, 442-451.
- 22) Rigalleau V, et al Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. Diabetes & Metabolism 34(2008) 482-489.
- 23) Willems D, et al Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. Clinical Biochemistry 42 (2009) 108-110
- 24) Muller T, et al Cystatin C does not detect acute changes in glomerular filtration rate in early diabetic nephropathy. Renal failure, 30:21-29,2008.
- 25) Krolewesky A, et al Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. Diabetes Care 35:2311-2316, 2012.

- 26) Suzuki Y, et al Serum cystatin as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Chem Lab Med 2012;50(10):1833-1839.
- 27) Hyun-Wook C, et al Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients. J Korean Med Sci 2012; 27:784-787.

## ANEXOS

Tabla 1.- Distribución de la muestra por sexo

	No. Pacientes	%
Masculino	11	40.7
Femenino	16	59.3
Total	27	100

Tabla 2.- Distribución de la muestra por tipo de diabetes Mellitus.

	No. de pacientes.	%
DM1	21	77.8
DM2	6	22.2
Total	27	100

Tabla 3.- Características basales de los pacientes estudiados.

	Min	Max	Media
Edad (años)	6	18	13.48
IMC (kgm2)	15	34	20.85
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	1	12	4.85
HbA1C (%)	5	12	9.41
TAS (mmHg)	80	128	100.37
TAD (mmHg)	50	80	66.41
Microalbuminuria (mg/dl)	2	91	14.52
Cistatina C mg/L	0.424	0.956	0.69

<b>CAPACIDAD PREDICTIVA DEL ESTUDIO</b>				
		<b>MICROALBUMINURIA</b>		
		<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Total</b>
<b>CISTATINA C</b>	<b>Positivo</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>Negativo</b>	<b>3</b>	<b>23</b>	<b>26</b>
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>23</b>	<b>27</b>

Tabla 4.- Estudio predictivo de cistatina C y Microalbuminuria

Tabla 5.- Sensibilidad y especificidad del estudio

<b>Sensibilidad y especificidad</b>		<b>95 % I.C.</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
<b>Prevalencia de la enfermedad</b>	<b>14.81%</b>	4.86%	34.61%
<b>Pacientes correctamente diagnosticados</b>	<b>88.89%</b>	69.70%	97.09%
<b>Sensibilidad</b>	<b>25.00%</b>	1.32%	78.06%
<b>Especificidad</b>	<b>100.00%</b>	82.19%	99.60%
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>100.00%</b>	5.46%	89.22%
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>88.46%</b>	68.72%	96.97%