



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**Diferencias entre Cistatina C y Creatinina en la determinación de la tasa de
filtración glomerular usando las formulas de KDIGO 2012**

**TITULACIÓN POR TESIS
QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:
CARLO ANDRÉS BRIONES TORRES**

**TUTORES:
DR. JOSÉ PÉREZ JAUREGUI
JEFE DEL LABORATORIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA DE FUNDACIÓN
CLÍNICA MÉDICA SUR**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



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.

Justificación

El uso de nuevos marcadores para la cuantificación de la tasa de filtración glomerular están teniendo un nuevo impulso en la medicina actual, es importante conocerlos y saber sus alcances además de su utilidad en la practica cotidiana.

Es por lo tanto la labor de los laboratorios acercar a nuestros médicos y pacientes estos nuevos marcadores como lo es la Cistatina C

Trascendencia.

Valorar la necesidad de implementar resultados de cistatina C, con la estimación de las tasas de filtración glomerular de acuerdo a las formulas validadas en los reportes del laboratorio.

Marco Teórico

La medición de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) es una necesidad en la practica clínica actual. Es crucial para discernir signos y síntomas que podrían significar una enfermedad renal, además de gran obligada utilidad en la dosificación de medicamentos, y de gran importancia diagnosticar además de pronosticar la enfermedad renal crónica. 1

Una disminución de la TFG de $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por tres meses es un criterio diagnostico para enfermedad renal crónica aumentando los desenlaces fatales y no fatales. Hace ya mas de 60 años el pionero en trabajos de tasas de filtración glomerular por medio de inulina el Dr. Homer Smith² escribió en su libro: “Los métodos actuales del estudio de la función renal pueden ser demasiado complicados para la aplicación clínica general, pero ningún tipo de método es

desdeñable si se puede ayudar de manera significativa en tomar la decisión entre la vida y la muerte.”

A pesar de los avances en la medición de la TFG, sigue siendo una prueba de diagnóstico especializado disponible solo en grandes centros médicos. En la práctica diaria la TFG se calcula a partir de las concentraciones séricas de los marcadores de filtración endógenos.

En EUA se realizan anualmente mediciones de creatinina en 280 millones de veces, más del 85% de los laboratorios clínicos en este país los cuales ahora reportan la tasa de filtración glomerular cuando se realiza medición de creatinina³

Por lo tanto, estas estimaciones pudieran afectar la salud de millones de personas, las primeras ecuaciones de la estimación de la filtración glomerular fueron desarrolladas en los años 70's aplicada en pacientes con creatinina sérica. En los últimos años han aparecido nuevas ecuaciones estandarizadas y que han ganado aceptación por todo el mundo para su aplicación en la práctica clínica como una de las primeras pruebas de tamizaje para evaluar TFG en los adultos. Recientemente se han usado ecuaciones con ensayos estandarizados con Cistatina C como una prueba de confirmación para la disminución de la TFG por creatinina. ⁴

Tasa de Filtración Glomerular

Por definición es el proceso fisiológico de la creación de un ultrafiltrado de la sangre a medida que fluye a través de los capilares glomerulares. En los seres humanos una alta TFG (180 L/d) está asegurada por el gran número de glomérulos (1 millón por el riñón), el rico flujo sanguíneo que tienen (20% del gasto cardíaco) y una gran área de superficie de los glomérulos capilares (1m²), además de la gran permeabilidad hidráulica de la pared capilar.

Basado en una basta evidencia el promedio de la TFG en un adulto sano de etnia blanca es aproximadamente de $125\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ **

Esta TFG se ve afectada por varias condiciones fisiológicas y patológicas y tantas variables como la hora del día, el consumo de proteínas, ejercicio, edad, embarazo, obesidad, hiperglicemia, el uso de medicamentos antihipertensivos, deshidratación, y además la enfermedad renal aguda o crónica.

No es posible medir directamente la TFG en los seres humanos de manera sencilla, por lo tanto la verdadera TFG no se puede conocer con certeza.

Esta tasa de filtración glomerular se puede medir indirectamente como marcadores exógenos o por los niveles séricos endógenos, pero estos marcadores se asocian a un error en su determinación. En un principio la filtración glomerular real puede estimarse con determinaciones repetidas de los marcadores exógenos y endógenos, aplicando estadística para determinar el error de medición. Y de esta manera obtener un promedio optimo de la TFG de la persona en estudio.

Marcadores de la Filtración Glomerular

Estos marcadores son sustancias de bajo pesos molecular y que son eliminados por el filtrado glomerular.

Lo marcadores exógenos son sustancias que son administradas dentro del cuerpo con el propósito de llevar a cabo mediciones de la depuración en el paciente.

Existen varios marcadores exógenos pero el mas usado y el mas acertado según Smith es la inulina. Los marcadores de filtración endógenos son sustancias generadas en el cuerpo a una velocidad mas o menos constante, que dan como resultado niveles plasmáticos que pueden ser utilizados para estimar la TFG. Los

marcadores endógenos varían sustancialmente en su facilidad de medición y existen en el mercado actual numerosos ensayos para la determinación de Creatinina y Cistatina C. Tabla 1

Tabla 1 de comparación de las propiedades de Creatinina y Cistatina C como Marcadores endógenos de la Tasa de Filtración Glomerular.

Variable	Creatinina	Cistatina C
	Propiedades Moleculares	
Peso	113Da	13,330Da
Estructura	Derivados de aminoácidos	Proteína Básica no glicosilada
	Determinantes fisiológicos que determinan el nivel en suero	
Generación	Varía de acuerdo a la masa muscular y a las proteínas de la dieta; menor en los ancianos, mujeres, y raza blanca	Hecho por todas las células nucleadas; aumenta en estados hipertiroideos y con el uso de esteroides; menor en las personas de edad avanzada y las mujeres
Manejo por el Riñón	Filtrada, secretada y excretada por la orina	Filtrada, reabsorbida y catabolizada.
Eliminación Extrarrenal	Si, aumenta en reducción de TFG	Evidencia preliminar; incrementa y reduce la TFG
	Uso en las ecuaciones TFG	
Variable demográficas y clínicas	Edad, sexo y raza; masa muscular	Edad y Sexo
Factores asociados con estimaciones inexactas	Condiciones asociadas con alteraciones en la masa muscular Interferencia con el ensayo serológico.	Condiciones asociadas con alteraciones de la tiroides, o hormonas tiroideas y posiblemente la obesidad.
	Ensayos	
Métodos	Colorimétrico y enzimático	Inmunoensayo
Precisión del ensayo	Muy bueno, excepto para rangos bajos.	Precisión varia dependiendo de la plataforma

Laboratorio	Esta ampliamente utilizado y estandarizado en muchos laboratorios	No se encuentra en todas las plataformas, y se esta comenzando a estandarizar.
Materiales de referencia estandarizados	Material Estándar 967	European Reference Materials - DA471/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Ensayos de Referencia	Espectrometría de masas de dilución de isotopos	Inmunoensayos nefelométricos con partículas. Inmunoensayo turbidimétrico de partículas. Inmunodifusión radial con amplificación enzimática

Evaluación y desarrollo de las ecuaciones para la estimación de la tasa glomerular

Las ecuaciones para la tasa de filtración glomerular son formulas de regresión matemáticas, las cuales utilizan los niveles plasmáticos de los marcadores endógenos agregándose las variables demográficas y clínicas. Por lo tanto por definición una ecuación de estimación proporciona de manera mas precisa la TFG que la concentración plasmática del marcador endógeno únicamente.

Estas ecuaciones se deben probar y utilizar para su validación en una población diferente en la cual se valido, para medir el desempeño de estas, y de esta manera corregir sesgos y tener una medición mas precisa en las diferentes poblaciones.

Existen varias diferentes ecuaciones para la estimación de TFG, en este trabajo se utilizaron las formulas del la ultimo Consenso del KDIGO 2013 (Clinical Practice Guideline for Evaluation and Managment of Chronic Kigney Disease).

Hipótesis Nula

La comparación entre formulas de KDIGO 2013 para la estimación de la tasa de filtración glomerular, entre cistatina c, creatinina, y cistatina c + creatinina dan estadios renales de tasas de filtración glomerular similares entre ellas

Hipótesis Alterna

La comparación entre las formulas de KDIGO 2013 para la estimación de la tasa de filtración glomerular, entre cistatina C y creatinina y cistatina c + creatinina dan como resultado estadio renales de tasas de filtración glomerular diferentes entre ellas.

Objetivo Primario

Determinar las diferencias entre las diferentes formulas para la estimación de la tasa de filtración glomerular usando Cistatina C y Creatinina aplicando las formulas de KDIGO 2013, y observar la clasificación

Objetivo Secundario

Evaluar la posibilidad de reportar la tasa estimada de filtración glomerular en los resultados del laboratorio donde se obtenga cistatina c y creatinina y de esta manera apoyar al diagnóstico al clínico.

Diseño y Tamaño de la muestra.

Se realiza un estudio transversal- retrospectivo, con búsqueda en la base de datos del sistema del laboratorio de patología clínica de medica sur, donde se analizaron los resultados séricos tanto de Cistatina C y Creatinina en un periodo de tiempo de Enero 2009 hasta Mayo del 2014 con una N= 496 pacientes.

Se utilizan las formulas publicadas en KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney D

Equations expressed for serum cystatin C level

	Serum cystatin C	Equation for estimating GFR
Female or male	≤ 0.8 mg/l	$133 \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$
Female or male	> 0.8 mg/l	$133 \times (\text{SCysC}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$

Equations expressed for specified sex and serum creatinine level

Gender	Serum creatinine	Equation for estimating GFR
Female	≤ 0.7 mg/dl (≤ 62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Female	> 0.7 mg/dl (> 62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	≤ 0.9 mg/dl (≤ 80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	> 0.9 mg/dl (> 80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$

Equations expressed for specified sex, serum creatinine, and serum cystatin C level

Gender	Serum creatinine	Serum cystatin C	Equation for estimating GFR
Female	≤ 0.7 mg/dl (≤ 62 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		> 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Female	> 0.7 mg/dl (> 62 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		> 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	≤ 0.9 mg/dl (≤ 80 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		> 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	> 0.9 mg/dl (> 80 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		> 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$

Criterios de inclusión

Se incluye las primeras determinaciones séricas de Cistatina C y Creatinina.

Se incluyen las determinaciones de creatininas que se encuentran con una diferencia de una semana con respecto a la determinación de la cistatina c.

Se les aplica a estos resultados todas la formulas del KDIGO 2012

Criterios de Exclusión

Se excluyen todas las determinaciones séricas de Cistatina C que no cuenten con creatinina menor de una semana.

Metodología

Se realiza en Excel tablas para obtener la tasas de filtración glomerular con las diferentes formulas de KDIGO 2012 se obtiene resultados de Tasa de filtración glomerular por Cistatina C; Tasa de filtración glomerular con creatinina; y Tasa de filtración de glomerular usando la formula combinada de Cistatina C y Creatinina. Posteriormente se categoriza cada resultado según las escalas que se muestran la figura 1

GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green
	G2	Mildly decreased	60-89	Green
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange
	G4	Severely decreased	15-29	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red

Figura 1: Esquema de clasificación de la tasa de filtración glomerular Según KDIGO 2013

Análisis Estadístico

Análisis estadístico: Se emplea el paquete estadístico SPSS v.21.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo se obtendrán medias con desviación estándar y medianas con rangos según corresponda. Se compararon las tasas de filtración glomerular calculadas mediante creatinina vs cistatina mediante la prueba de wilcoxon. Para las variables categóricas se calculó la exacta de Fisher o Chi cuadrada. Se consideró como significativa una $P < 0.05$. Figura 2 Flujograma de los pacientes

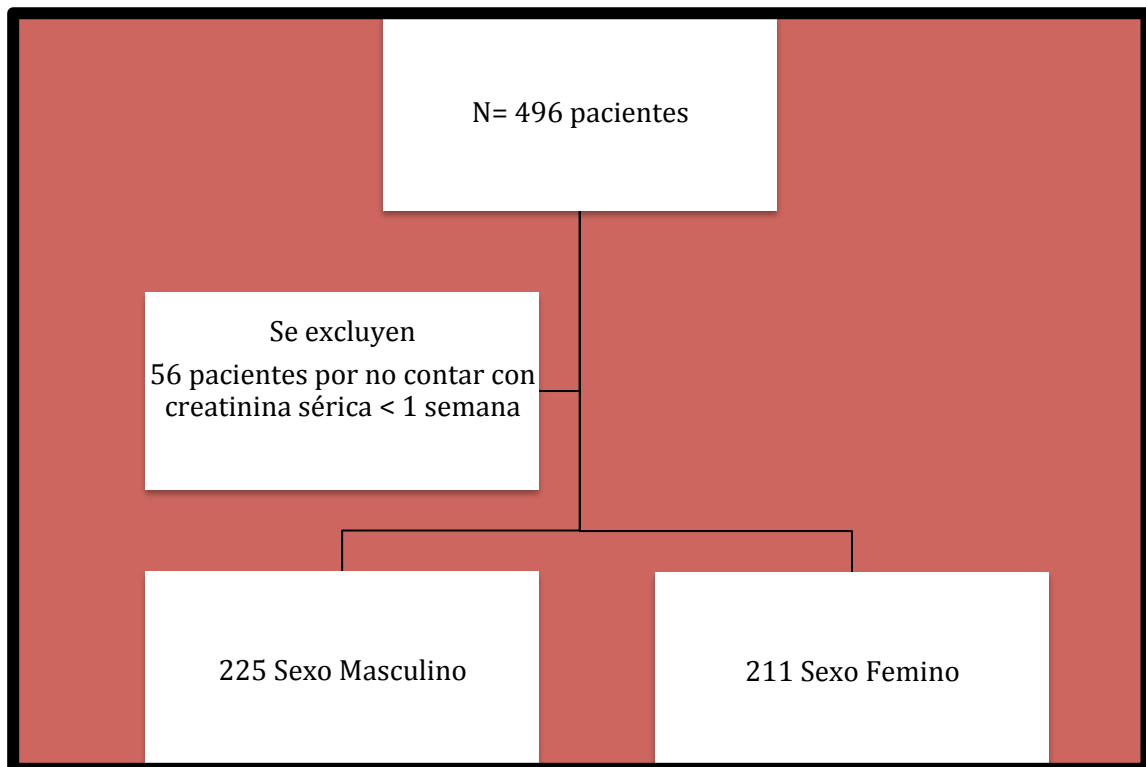


Figura 2.- Flujograma de pacientes seleccionados para el estudio

Se obtienen un total de 436 pacientes, de los cuales 225 masculinos y 211 femeninos Fig 3. con una edad media de 62.64 (+/- 15.97). Valores Séricos de Cistatina (Media) 1.3mg/l con mínimo de 0.39mg/l y máximo de 6.86mg/l, Valores Séricos Creatinina Media(1.15mg7dl) con un mínimo de 0.19 mg/dl y máximo de 7.62 mg/dl.

Se clasifican a los pacientes de acuerdo a las categorías de KDIGO 2012, dependiendo las tasas estimadas de filtración glomerular.

Aplicando prueba de Fisher se observa que en los pacientes con depuración mayor a 60ml/min/1.73m² aplicando las tres formulas no existen diferencias estadísticamente significativas. P< 0.001. y en cambio cuando se observan los pacientes que presentan depuración menor a 60ml/min/1.73m² existen diferencias significativas entre las tres formulas P <0.001. Tabla 2. Características de los pacientes estimaciones de las tasas de filtración glomerular (TFG).

Tabla 2: Características de los pacientes estudiados

Parámetros	N= 436 pacientes.
Edad	62.69 (14-95) años
Femeninos	211
Masculinos	225
Creatinina	1.15 (0.19-7-6) mg/dL
Cistatina	1.3 (0.39- 6.86) mg/l
TFG Creatinina	Media 69.2 (5- 167) ml/min/1.73m ²
TFG Cistatina	Media 73.8 (5- 173) ml/min/1.73m ²
TFG Creatinina/Cistatina	Mediana 71.03 (5-151) ml/min/1.73m ²

Discusión

Las formulas diseñadas para la estimación de la tasa de filtración glomerular a partir de Cistatina y Creatinina usando el ultimo consenso de KDIGO 2012 no requieren o recolección de orina de 24, y tienen una alta correlación con Iodotalamato. Las Cistatina C ha demostrado estimar de manera mas correcta la estimación de la filtración glomerular que la depuración de creatinina, además de que ha sido validada para detectar alteraciones tempranas de la función renal por lo cual la Cistatina C se considera un marcador mas útil, aunque en el país no existen trabajos de validación para población mexicana.

En el presente trabajo se realizo un análisis para observar las diferencias entre el uso de las diferentes formulas validadas para la estimación de la tasa de filtración glomerular tanto con el uso de Cistatina C y Creatinina, además de la recomendación de el uso de los dos marcadores en una misma formula. Teniendo en cuenta que la Cistatina tiene mejor correlación con la estimación de filtración comparándolas con los métodos gold estándar, (inulina, iohexol) se observa en la figura 3. Diferencias estadísticamente significativas entre ellas observándose que TFC Cistatina clasifica diferente a los pacientes.

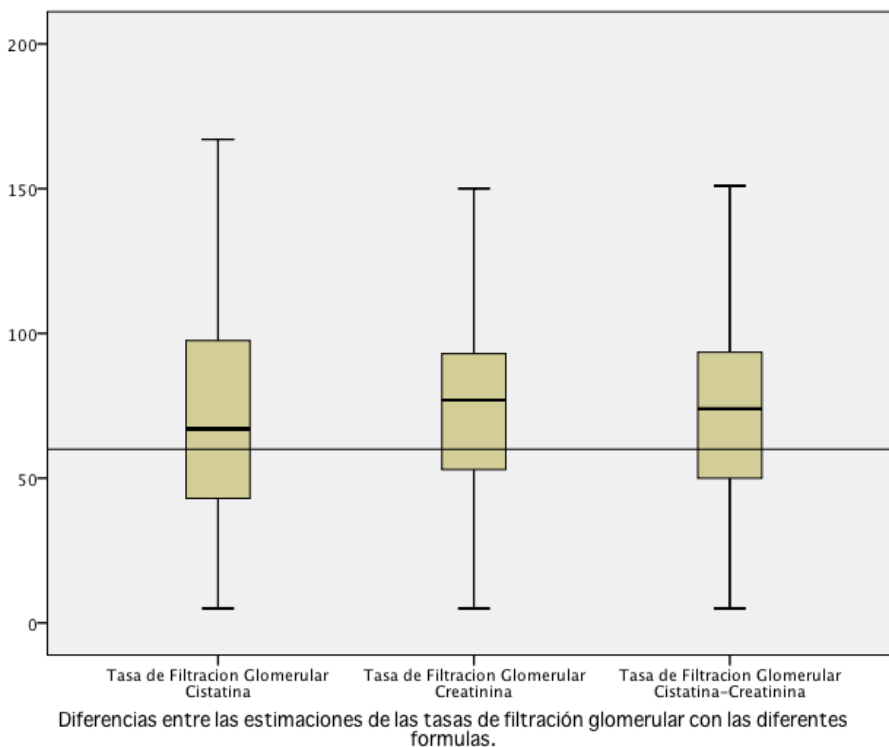


Figura.-3 Boxplot que representa la tasa filtración glomerular con diferentes formula se encontró diferencias estadísticamente significativa con las prueba del wilconxon $P < 0.001$.

Conclusiones

Se observa que la TFG estimada por Cistatina clasifica a los pacientes de mejor manera que la TFG estimada por creatinina Fig 4

Se observa estadísticamente que la el mejor uso de la Cistatina es en los pacientes mayores de 65 años ya que en estos no estima de manera mas fidedigna la tasas de filtración que lo hace creatinina, y esto se entiendo por la perdida muscular que presentan estos tipo de paciente lo cual con lleva a que la estimación no sea la correcta, en cambio el uso de la Cistatina para el calculo de la estimación no presenta cambios por la perdida de masa muscular.

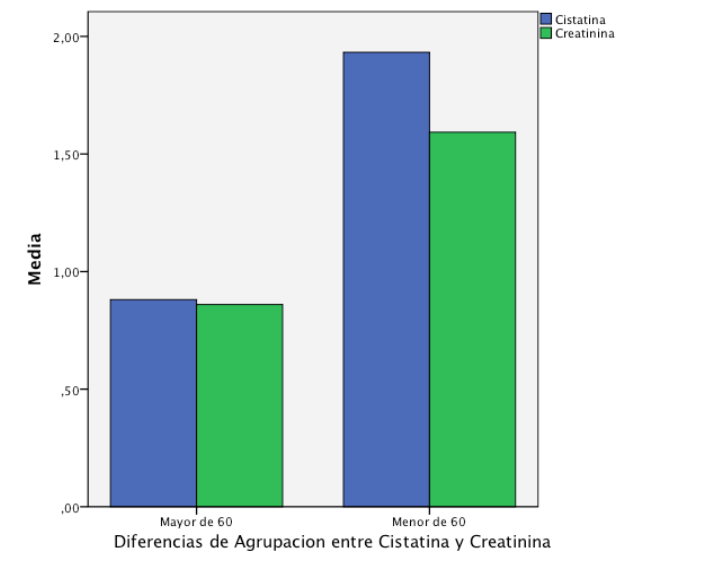


Fig. 4

Bibliografia

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-2483.
2. Smith HW. Foreword. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York, NY: Oxford University Press; 1951:vii.
3. College of American Pathologists. Current status of reporting estimated glomerular filtration rate (eGFR). 2012.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.