



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CISTATINA C SÉRICA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE
ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN 2017**

**PRESENTADO POR
ANDRE MICHAEL CASTRO ROSADO**

**ASESORA
GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
CLÍNICA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN POSGRADO**

**CISTATINA C SÉRICA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE ALTERACIONES
RENALES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR
ANDRE MICHAEL CASTRO ROSADO**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	5
1.4.1. Importancia	5
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	25
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	26
3.1 Formulación de la hipótesis	26
3.2 Variables y su operacionalización	27
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	30
4.1 Diseño metodológico	30
4.2 Diseño muestral	30
4.2.1. Población	30
4.2.2. Muestra	31
4.3 Procesamiento de recolección de datos	32
4.4 Procesamiento y análisis de datos	32
4.5 Aspectos éticos	33

CRONOGRAMA	34
-------------------	----

FUENTES DE INFORMACIÓN	35
-------------------------------	----

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos
3. Inserto de la técnica a emplear para la detección y cuantificación de cistatina C.
4. Ecuaciones para estimar la FG, superficie corporal y fórmula de Walser para evaluar la correcta recolección de orina de 24 horas.
5. Ecuaciones para estimar la filtración glomerular – fórmulas CKD – EPI.
6. Ecuaciones para estimar la filtración glomerular (FGe) basadas en cistatina C sérica (formulas CKD – EPI – Cys).

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La aparición de complicaciones asociadas a la diabetes mellitus afectan varios órganos y sistemas, siendo las más destacadas las alteraciones vasculares microangiopáticas como la nefropatía diabética (NFD) que en etapas muy avanzadas genera costos directos e indirectos muy altos tanto para el paciente como para el Sistema Nacional de Salud con elevadas tasas de morbilidad, provocando incluso la muerte prematura de los mencionados.

Esta complicación crónica de la diabetes mellitus como lo es la nefropatía correspondería del 3 al 5%. Según la estadística, los casos de NFD aumentaron en los últimos 20 años y es considerada la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo, con el consiguiente aumento de los costos generados por su atención. Por lo tanto, el estudio del perfil epidemiológico de los pacientes diabéticos y con NFD es imperativo en países con recursos de salud limitados como el Perú.

En el 2013 se estimó que la prevalencia de la enfermedad renal en América Latina es de 650 pacientes por cada millón de habitantes con un aumento estimado del 10% anual, esto según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Considerando que el Perú tiene 31 826 000 (fuente INEI) habitantes, para el 2017 los pacientes con insuficiencia renal fueron 29 501; destacándose que más del 65% de diabéticos degenera en insuficiencia renal ¹⁸.

Una característica importante de la enfermedad renal progresiva es que cursa en la mayoría de sus casos de manera asintomática. Además, el método que se usa para medir su funcionalidad, la estimación del filtrado glomerular se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, o mediante fórmulas que

estiman la tasa de filtración glomerular, que no reflejan adecuadamente la función renal, pues no se elevan los niveles de creatinina hasta que la filtración glomerular desciende por debajo del 50% del valor normal.

A causa del aumento de la prevalencia de Insuficiencia Renal a nivel mundial se ha visto en la necesidad de buscar un marcador que aporte con el diagnóstico precoz y que no se vea influenciado por múltiples factores como la edad, la dieta o la masa muscular como es el caso de la creatinina usada por mucho tiempo como el índice más común para la medición de la filtración glomerular; es por ello que se ha puesto en estudio la utilización de la cistatina C como una buena alternativa para valorar la función renal.

El hecho de detectar el daño renal en pacientes con diabetes mellitus en estadios incipientes permitiría al clínico realizar el manejo de manera precoz para así conseguir parar o estabilizarse la progresión de dicha enfermedad.

Es por ello que se ha puesto en estudio la utilización de la cistatina C, que es un inhibidor de cistein proteasas, proteína no glicosilada de bajo peso molecular (13 000 daltons) que constantemente se produce en todas las células humanas, filtrada por el glomérulo, reabsorbida y catabolizada por células del epitelio tubular con solo pequeñas cantidades excretadas en la orina.

De gran interés es el uso de la cistatina C sérica, en pacientes con diabetes mellitus, sin albuminuria manifiesta para la detección oportuna de la enfermedad renal e impedir en lo posible su progresión y comorbilidad. Así también, las determinaciones de cistatina C sérica asociadas a la cuantificación de microalbuminuria en pacientes con riesgo, pueden mejorar la detección del daño renal en estadios precoces.

En resumen, la cistatina C fácilmente dosable en suero por un método totalmente automatizado turbidimétrico de partículas aumentadas en muestras sin diluir, puede poner de manifiesto el daño renal precoz en pacientes diabéticos sin albuminuria manifiesta o en condiciones especiales como pérdida muscular en pacientes seniles, enfermedad hepática, pacientes infectados con HIV, desnutrición e hipertiroidismo. Sin embargo, su utilidad en población peruana aún no ha sido validada, a pesar de los muchos estudios internacionales los cuales han generado un impacto inmediato sobre las guías de práctica clínica de función renal.

Desafortunadamente en diversos países como el Perú, donde la diabetes mellitus y sus complicaciones son un problema prevalente, no se han realizado estudios sobre este marcador; desde la perspectiva de ayuda al diagnóstico; es importante identificar precozmente el daño renal relacionado con la microangiopatía en estos pacientes proponiendo una prueba alternativa de laboratorio sencilla, específica y reproducible como lo es la cuantificación sérica de cistatina C que pudiera correlacionar muy bien con el aclaramiento de creatinina la cual está sujeta a imprecisiones de recojo de orina de 24 horas y diversas interferencias analíticas.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los valores de cistatina C sérica y de microalbuminuria que permiten determinar alteraciones renales de forma precoz en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 a fin de aplicar la prevención y el tratamiento correspondiente?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Evaluar los niveles de cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección precoz de las alteraciones vasculares y renales en pacientes con DM 2.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar los niveles de cistatina C sérica en paciente con DM 2.

Determinar los niveles de microalbuminuria en pacientes con DM 2.

Determinar los valores del Filtrado Glomerular en pacientes con DM 2 utilizando las fórmulas MDRD 4 y ecuaciones CKD -EPI con creatinina y cistatina C sérica.

Correlacionar los niveles de cistatina C sérica con los valores del filtrado glomerular de las fórmulas MDRD 4, ecuaciones CKD-EPI cistatina/creatinina y microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El presente estudio va a permitir la utilización de pruebas de laboratorio dirigidas a detectar a tiempo el inicio de las complicaciones vasculares que son causas de morbimortalidad lo que conlleva al deterioro de la calidad de vida y los altos costos del tratamiento.

Por otro lado, desde el punto de vista de la prevención secundaria el objetivo es retardar la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de complicaciones agudas y crónicas.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable ya que el hospital Alberto Sabogal Sologuren, sede del residentado médico, cuenta con buen número de casos diabéticos tipo 2 y tiene implementado las pruebas de estudio. Además, es viable puesto que no demandará costos mayores al tratarse de pacientes asegurados y con indicación médica para dichas pruebas. No se incurre en problemas éticos puesto que los exámenes que se realizaron son rutinarios y de fácil obtención de muestra (séricos).

1.5 Limitaciones

La evaluación del daño renal se realizará de forma indirecta a través de la determinación del TFG (tasa de filtrado glomerular) obtenido de las historias clínicas y/o software de la casa comercial licitado al hospital, lo cual es una limitación frente a un estudio directo histológico como es la biopsia renal (procedimiento invasivo que no se considerará en el presente trabajo) o el empleo de radioisótopos radioactivos que miden la función renal o el grosor de la íntima-media. Tampoco se puede conocer el tiempo de evolución de los factores de riesgo asociados.

Otra limitación está relacionada con valores elevados de cistatina C en pacientes con VIH, hipertiroideos y enfermedades neoplásicas que podría

interferir en los resultados obtenidos de muestras de sujetos de estudio causando un sesgo aleatorio en la evaluación.

Otra limitación sería el poder contar; en un mismo paciente; con todas las pruebas de función renal necesarias para el presente estudio en una misma fecha ya que en algunos casos ciertos pacientes carecían de alguna prueba por diversos motivos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2013, Michael G, y et al. a través de un metanálisis de 11 estudios en población general con 90 750 participantes y cinco estudios de cohortes con enfermedad renal crónica con 2960 participantes, comparó la asociación de la eGFR (tasa de filtrado glomerular), calculada por la medición de creatinina o cistatina C sola o en combinación con creatinina, con la tasas de muerte (13 202 muertes en 15 cohortes), muerte por causas cardiovasculares (3 471 en 12 cohortes) y enfermedad renal crónica terminal (1 654 casos en 7 cohortes) con el objetivo de mejorar la reclasificación con el uso de cistatina C. La mejora neta de la reclasificación con la medición de la cistatina C, en comparación con la creatinina, fue de 0,23 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,18 a 0,28) para la muerte y 0,10 (IC del 95%, 0,00 a 0,21) para la enfermedad renal terminal. Concluyeron que el uso de cistatina C sola o en combinación con creatinina refuerza la asociación entre el eGFR y los riesgos de muerte y enfermedad renal terminal a través de diversas poblaciones ¹.

En 2015, Peixoto L, y et al. publicaron un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo en Portugal, realizado en 37 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, midiendo los niveles de creatinina y cistatina C sérica. Se encontró en 10 pacientes niveles elevados de cistatina C versus ninguna elevación de creatinina sérica. Concluyeron que la cistatina C fue potencialmente superior a la creatinina sérica para detectar cambios en la tasa del filtrado glomerular pudiendo ser un mejor método de screening para enfermedad renal crónica causada por Lupus ².

En 2015, Mahmoud O, y et al. desarrolló un estudio en Egipto ante la necesidad de verificar el rol de la cistatina C sérica (CysC) como biomarcador más específico de la tasa de filtración glomerular (GFR) en pacientes con cirrosis hepática. Para esto incluyó a 70 candidatos posibles donantes para

el trasplante hepático de donante vivo con creatinina sérica (Cr) <1,5 mg/dL. Además, se incluyeron CysC, Cr y GFR estimado, fórmula de Cockcroft-Gault (C-G), ecuaciones MDRD con 4 y 6 variables. El RI (injuria Renal) temprano fue definido como TFG de 60-89 mL/min/1,73 m². Resultando que todos los marcadores y ecuaciones, excepto C-G, se correlacionaron significativamente con la TFG con la fórmula CKD-EPI-Cr-CysC con la correlación más alta ($r = 0,474$) y la mayor área bajo la curva ROC (0,808) para discriminar el RI temprano. Concluyendo que, en pacientes con cirrosis hepática, las ecuaciones basadas en CysC mostraron el mayor valor significativo y correlación con la TFG y fueron las medidas que mejor discriminaron RI temprano ³.

En 2016, Mumtaz T, y et al. publicaron un trabajo de investigación realizado en la ciudad de Estambul, Turquía; en 78 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin nefropatía diabética manifiesta conocida, midiendo los niveles de cistatina C y del TGF- β 1 (Factor de crecimiento transformante 1) encontrando que la concentración sérica de cistatina C fue significativamente mayor en los pacientes con normoalbuminuria, mientras que las concentraciones de TGF- β 1 en suero y orina fueron mayores en los pacientes con microalbuminuria. Concluyendo que hay un grupo de pacientes con disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), pero sin aumento de la excreción urinaria de albúmina, en los que está indicado usar la concentración de cistatina C en suero como un biomarcador temprano de nefropatía diabética ⁴.

La cistatina C sérica parece ser un marcador preciso de la tasa de filtración glomerular (TFG) en comparación con la creatinina sérica como lo demuestra un trabajo publicado por Cavalcanti E, et al. (2016) el objetivo en dicho trabajo fue explorar la posibilidad de utilizar la cistatina C sérica en lugar de la creatinina sérica para predecir prontamente la insuficiencia renal en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia basada en platino ⁵.

Así mismo, en un estudio realizado por Weijing Z, et al. (2016), cuyo objetivo fue explorar la relación entre el CysC sérica y el riesgo de diabetes mellitus

gestacional (GDM) en mujeres embarazadas chinas. Este estudio transversal considero 400 mujeres embarazadas, incluyendo 111 con GDM y 289 con tolerancia normal a la glucosa a las 24-28 semanas de gestación. Los sujetos de estudio fueron divididos en cuatro grupos según los cuartiles de CysC, y sus características clínicas para luego ser comparados. La concentración sérica de CysC se midió usando inmunoturbidimetría y el grado de resistencia a la insulina se evaluó mediante la evaluación del modelo de homeostasis. Se concluyó que la CysC sérica se asocia significativamente e independientemente con la resistencia a la insulina y GDM ⁶.

Otro estudio importante de resaltar; publicado ese mismo año; por Kimura K, y et al. (2016) quienes, a través de estudios de casos de pacientes con distrofia muscular, insuficiencia cardíaca, arritmia y disfunción renal; con niveles bajos de creatinina sérica; con la finalidad de estimar la función renal, demostró que la cistatina C sérica, no se ve afectada por la cantidad de músculo y por ende es un marcador potencialmente superior a la creatinina sérica. En este sentido, se presentan casos de distrofia muscular en los que la filtración glomerular estimada (TFG) por cistatina C (eGFR_{cys}) proporcionó un buen acuerdo con la TFG medida simultáneamente mediante la eliminación renal de inulina (Diferencias inferiores al 20%). La muerte súbita con insuficiencia cardíaca aguda se produjo en un paciente con disfunción renal subyacente y péptido natriurético cerebral (BNP) elevado. Concluyendo que, tanto neurólogos y cardiólogos deben evaluar la función renal usando TFG con cistatina C en pacientes con distrofia muscular ⁷.

La cistatina C es un predictor temprano de la nefropatía diabética (DN) como lo demuestra un metanálisis realizado por Zhou B, y et al. (2016) quienes, utilizando la base de datos de PubMed, Chinese Biomedical Database, Cochrane Library, EMBASE y Elsevier realizaron una búsqueda informatizada, de acuerdo con los estudios observacionales en epidemiología (MOOSE) desde 1966 hasta el 13 de agosto de 2016. Este metanálisis incluyó 9 estudios con 1417 pacientes. La sensibilidad combinada y la especificidad de la cistatina C sérica para la predicción de la

DN fue de 0,88 (IC del 95%: 0,85 - 0,91) y de 0,85 (IC del 95%: 0,82-0,87), respectivamente. En conclusión, el presente estudio muestra que la cistatina C sérica es un predictor significativo de DN entre los pacientes con DM y que la prueba de cistatina C es más económica y más conveniente que el método estándar para GFR ⁸.

Otro metaanálisis mostró semejanzas en cuanto al papel de la cistatina C sérica (Scys) para la detección de la lesión renal aguda (IRA). Este tuvo como objetivo investigar la exactitud diagnóstica global de Scys para IRA en adultos, e identificar los factores que afectan su desempeño. Para esto Yong Z, y et al. (2016) recuperaron estudios antes de septiembre de 2016 de *PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane Library*. Un total de 30 estudios de cohorte prospectivos en los que participaron 4247 adultos de 15 países, 982 pacientes que presentaban IRA y Scys elevada. En resumen, este metanálisis demostró que la cistatina C sérica muestra un buen rendimiento diagnóstico para predecir la injuria renal aguda de cualquier causa, aunque varios factores podrían afectar el valor predictivo de este test⁹.

Sin embargo, este nuevo biomarcador cistatina C (CysC), está influenciado por la función tiroidea, la inflamación y la obesidad. Un estudio de cohorte realizado por Schanz M, y et al. (2016) en Stuttgart, Alemania por el departamento de emergencias del Hospital Robert Bosch, contó con 397 pacientes enlistados en dicho estudio concluyendo que, a pesar de varias influencias conocidas en el nivel de CysC como la función tiroidea, PCR (proteína c reactiva) y el IMC (índice de masa corporal), los resultados indican que estos factores no tienen ningún impacto en la exactitud diagnóstica para riesgo de IRA. En consecuencia, parece apropiado medir CysC en pacientes en emergencias para predecir el riesgo de la Insuficiencia Renal Aguda ¹⁰.

En 2016, Karimzadeh I, y et al. publicaron un ensayo clínico multicéntrico doble ciego en Irán con el objetivo de comparar la ecuación de cistatina C sérica con la fórmula basada en la creatinina sérica de Cockcroft-Gault,

ambos utilizados en el cálculo de la TFG, en pacientes recibiendo anfotericina B. Para ello seleccionaron 54 pacientes sin antecedentes de lesión renal aguda o crónica para recibir la anfotericina B convencional durante una duración prevista de al menos 1 semana, haciendo las mediciones correspondientes en los días 0, 7, 14, hallando que la ecuación de GFR basada en Cys C se correlacionó significativamente con la fórmula de Cockcroft-Gault al menos en el primer período de tiempo de tratamiento con anfotericina B ¹¹.

En un estudio de cohorte que intentó replicar a otro previo con una muestra de 28 449 individuos entre 1991 y 1996, donde la cistatina C se asocia causalmente con síndrome metabólico (MetS) y diabetes. Magnusson M, y et al. (2016), publicaron su trabajo donde concluye que la cistatina C medida en plasma podría servir como un predictor a futuro del síndrome metabólico, pero no de diabetes ¹².

En 2016, Safdar O, y et al. publicaron un estudio prospectivo sobre cistatina C; la cual es un marcador sérico prometedor en el diagnóstico temprano de insuficiencia renal aguda; realizado en un hospital de Arabia Saudita con 62 pacientes pediátricos seleccionados aleatoriamente de la sala de cuidados intensivos siendo 32 diagnosticados de IRA según criterios pRIFLE en un lapso de 18 meses de seguimiento. Para ello, midieron los niveles de creatinina y cistatina C séricos tanto en los pacientes al ingreso (0 h) como a los 6, 12 y 24 h después de la admisión y se analizaron estadísticamente bajo curvas ROC. Además, la IRA se diagnosticó de acuerdo con los criterios pRIFLE modificados. Concluyendo que la cistatina C sérica es un marcador sensible, pero no específico, para el diagnóstico de IRA en niños críticamente enfermos ¹³.

Un estudio publicado últimamente por Zhang W, y et al. (2017) en Shanghái, China para el AHA (American Heart Association) concluyeron que la combinación de sCyC y sCr para diagnosticar IC-AKI (Injuria Renal Aguda inducida por contraste), sería beneficiosa para la estratificación de riesgo y el pronóstico en pacientes después de la exposición a medios de contraste¹⁴.

Kwon Y, y et al. (2017) informaron que la pérdida de masa ósea se asocia con la disminución de la función renal y el incremento de fracturas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Diseñó un estudio transversal con 780 pacientes de 50 años o más, clasificados en dos grupos como masa ósea normal y osteopenia de acuerdo con la $-1,0$ de las puntuaciones T en el cuello total de la cadera y del fémur. El objetivo de investigar la mejor filtración glomerular estimada mediante las tres diferentes fórmulas más usadas, en la que la cistatina C es parte de una de ellas. Se realizaron curvas de características operativas (ROC) (AUC) para investigar diferencias significativas entre tres fórmulas eGFR: Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), CKD-Colaboración Epidemiológica (EPI) creatinina, y CKD-EPI cistatina C (CKD-EPICys). Concluyeron que la disminución de la función renal evaluada por la ecuación CKD-EPI-Cys se correlaciona con la osteopenia mejor que la creatinina ¹⁵.

Como podemos apreciar en estos trabajos mencionados, el rol de la cistatina C es aumentar las posibilidades de detección temprana de las microangiopatías en pacientes diabéticos y renales así como otros casos con riesgo cardiovascular de macroangiopatía que conllevan a la presentación de accidentes trombóticos como infarto de miocardio, ictus cerebral, insuficiencia vascular de miembros inferiores que constituyen una complicación trombótica que son causas de severa morbilidad y fatales desenlaces.

Todos estos estudios antes mencionados sobre cistatina C, concluyen que esta aporta más información que otros parámetros de función renal ¹⁰⁻¹⁵.

En nuestro país no se encuentran publicaciones referentes al respecto, por lo que los datos consignados como antecedentes a nuestra investigación son foráneos.

2.2 Bases teóricas

Definición

Se define a la diabetes mellitus como una patología crónica que engloba a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Esta ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no usa eficazmente la insulina que produce. La hormona que regula el azúcar en la sangre es la insulina¹⁶. La diabetes no controlada tiene como efecto adverso a la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo provoca disfunción y la falla de diferentes órganos principalmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos ¹⁷.

La gran mayoría de los casos de diabetes caen en dos categorías etiopatogénicas amplias:

En una categoría, la diabetes mellitus tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Personas con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo puede ser identificados por pruebas serológicas de proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos.

En el otro, mucho más frecuente, la diabetes mellitus tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una insuficiente secreción de insulina compensatoria. En la última categoría, un grado de hiperglucemia suficiente para causar alteraciones patológicas y cambios en varios tejidos diana, pero sin síntomas clínicos, puede estar presente durante un período largo de tiempo antes de que se detecta la diabetes.

Consideraciones generales

Desde 1980 hasta el 2014 se vio un incremento a nivel mundial del número de personas con diabetes de 108 millones a 422 millones respectivamente¹⁸. La diabetes en adultos (mayores de 18 años) aumentó su prevalencia mundial del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014¹⁸.

En la diabetes se ve un incremento de la prevalencia con mayor rapidez en los países de medianos y bajos ingresos.¹⁸ Esta a su vez es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores¹⁸.

La estimación de muertes causado por la diabetes se incrementó sustancialmente. Siendo la diabetes, en el 2012, la causa directa de 1,5 millones de muertes; y mientras que por otro lado 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia. De estos últimos el 50% se produjeron antes de los 70 años¹⁸. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco previenen la diabetes de tipo 2 o retrasan su aparición¹⁸.

El número de personas con diabetes mellitus asciende rápidamente en nuestro país y la causa principal de su veloz incremento es el importante cambio en el estilo de vida de la población peruana¹⁹. Los datos epidemiológicos son contundentes, la encuesta ENDES 2013 realizada en cerca de 7000 hogares a nivel nacional en mayores de 18 años, ha encontrado una prevalencia de sobrepeso de 33.8% y obesidad de 18.3%²⁰. Lo más alarmante de todos estos datos es la afectación de la población infantil; la Encuesta Nacional de Hogares (ENAH 2009-2010) en niños de 5 a 9 años, ha encontrado una prevalencia de 15.5% de sobrepeso y 8.9% de obesidad²⁰.

El estudio PERUDIAB 2012 realizado en 1677 hogares a nivel nacional, representativo de más de 10 millones de adultos mayores de 25 años, ha encontrado una prevalencia de 7% de diabetes mellitus y 23% de hiperglicemia de ayuno (prediabetes) ^{19 20}.

Clasificación de la diabetes mellitus

Existen 2 clasificaciones principales, una que corresponde a la Organización Mundial de la Salud que reconoce 3 formas de diabetes mellitus:

Diabetes tipo 1 (DM1)
Diabetes tipo 2 (DM2)
Diabetes gestacional (DMG)

Y la otra clasificación que fue propuesta por el comité de expertos de la *Asociación Americana de Diabetes (ADA)* en 1997, que clasifica la DM en 4 grupos ²¹:

Diabetes tipo 1 (DM1)
Diabetes tipo 2 (DM2)
Otros tipos específicos de diabetes
Diabetes gestacional (DMG)

La diabetes tipo 1 corresponde a la llamada diabetes insulino dependiente o juvenil. En la que no se observa producción de insulina debido a la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La destrucción puede ocurrir en plazos cortos predisponiendo a la aparición de cetoacidosis que es una descompensación grave. Es más frecuente en personas jóvenes por debajo de los 25 años y afecta a más o menos 4,9 millones de personas en todo el mundo con una alta prevalencia en América del Norte. El origen de la diabetes mellitus tipo 1 es la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, aunque en un 10% de casos no se han encontrado anticuerpos denominándose de causa idiopática ^{8,9}.

La diabetes tipo 2 representa un 90 a 95% de las diabetes. Se caracteriza por una resistencia a la insulina y al menos inicialmente, en una deficiencia relativa en la secreción de insulina, cuya cantidad, si bien elevada en comparación con una persona normal es insuficiente en relación a los niveles elevados de glicemia. Se presenta en los mayores de 40 años, la mayoría de los cuales presentan obesidad abdominal debido al exceso de depósito de grasa. Se acompaña frecuentemente de otras anormalidades con hipertensión arterial y dislipidemia. El diagnóstico suele hacerse transcurridos varios años desde el inicio de la enfermedad ya que la hiperglicemia se desarrolla gradualmente y en su periodo inicial no produce síntomas notables. Sin embargo, durante este periodo los pacientes pueden desarrollar cualquiera de las complicaciones macro y microvasculares de la enfermedad. Este periodo, inicial, se presenta una condición llamada intolerancia a la glucosa ¹⁰⁻¹².

La diabetes gestacional es un tipo de diabetes que se desarrolla en la mujer durante el embarazo. Se define como la intolerancia a los carbohidratos diagnosticada en el embarazo. Su prevalencia es del 2 a 5% aproximadamente de los embarazos normales. La resistencia a la insulina se produce como respuesta a las hormonas placentarias. El éxito del tratamiento se argumenta en el control, desde el punto de vista metabólico, desde antes de la concepción, durante la evolución del embarazo y en el diagnóstico temprano. Debido a que está asociado con efectos adversos para la madre, el feto, el recién nacido, el niño y los hijos adultos de la madre diabética ⁶⁻⁸.

Los términos insulino y no insulino dependientes, fueron eliminados debido que en la gran mayoría de personas diabéticas tipo 2 llegaban a requerir insulina y por otro lado, algunas personas diabéticas tipo 1 tenían periodos largos sin terapia insulínica.

Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Dentro de la evolución natural de la diabetes se pueden presentar complicaciones crónicas. Estas se dividen en: microvasculares (lesiones de los vasos sanguíneos pequeños) y macrovasculares (lesiones de vasos sanguíneos más grandes) ¹⁶⁻¹⁸.

La retinopatía (lesiones oculares), que puede terminar en ceguera; la nefropatía (lesiones renales) que puede acabar en insuficiencia renal; y la neuropatía (lesiones de nervios) que causan impotencia y pie diabético (que a veces obliga a amputar como consecuencia de infecciones muy graves) ^{16,17}. Todos estos son las complicaciones microvasculares.

Mientras las complicaciones macrovasculares son las enfermedades cardiovasculares (ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia circulatoria en los miembros inferiores).

En ensayos aleatorizados con testigos de gran envergadura se comprobó que un buen control metabólico, tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2 puede retrasar el inicio y la evolución de estas complicaciones ¹⁶.

Dentro de las complicaciones a largo plazo de la diabetes Incluyen retinopatía con pérdida potencial de visión; Nefropatía que conduce a insuficiencia renal; Neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones, articulaciones de Charcot, la neuropatía autonómica gastrointestinal, genitourinario y síntomas cardiovasculares y disfunción sexual.

La probabilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal en el paciente diabético es del 20-35% en los de tipo 1 y, del 15-20% en los de tipo 2 ¹⁶.

Estas complicaciones crónicas vasculares y neuropáticas aparecen con el transcurso de los años y es frecuente que exista daño antes que aparezcan

los síntomas por lo que se recomiendan análisis preventivos rutinarios para detectar y tratar los problemas antes de que aparezcan o empeoren.

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) tiene una evolución natural progresiva, que varía desde cambios funcionales renales a insuficiencia renal terminal pasando por etapas intermedias marcadas por la presencia de microalbuminuria y proteinuria.

Cinco estadios se definen en la evolución de la ND ²³:

Estadio I o inicial: La filtración glomerular e hipertrofia renal están en aumento.

Estadio II: El grosor en la membrana basal glomerular y matriz mesangial están en aumento, sin alteración de la excreción proteica, perteneciendo ambos a una fase preclínica de la enfermedad.

Estadio III o nefropatía incipiente: Aparece microalbuminuria (MAU) que suele presentarse a los 10-15 años de evolución de la DM (MAU es la excreción urinaria de albúmina de 20-200mgr/min o 30-300mg/24h).

Estadio IV o nefropatía establecida: Fase en la que ya existe glomeruloesclerosis y proteinuria (definida como valores de proteínas en orina superiores a 500mg/24h o excreción urinaria de albúmina mayor de 200mgr/min o más de 300mgr/24h), presentando el 75% de los pacientes HTA y un mayor o menor grado de retinopatía.

Estadio V o insuficiencia renal: Los niveles de creatinina sérica superan o igualan a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres, que se alcanza tras 7-10 años de la aparición de proteinuria persistente.

Después de 20 años de evolución, más del 90% de los diabéticos tipo 1 y más del 60% de los de tipo 2 tienen retinopatía. Menos del 30% de los diabéticos desarrollarán nefropatía a lo largo de su vida y en la mayoría la afectación no pasará de nefropatía incipiente (microalbuminuria). A pesar de ello, la ND es, desde hace 20 años, la primera causa de insuficiencia renal terminal en las sociedades desarrolladas.

Entre la quinta y tercera parte de los diabéticos atendidos en la consulta presentan neuropatía clínica.

Enfermedad renal crónica

“Es la presencia de daño renal caracterizado por: excreción urinaria de albúmina 30 mg / día o disminución de la tasa de filtración glomerular < 60 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal total durante tres o más meses independiente de la causa ²².”

La falla renal se inicia con daño de las nefronas y luego de varios años se produce alteración del funcionamiento renal.

Según la *American Kidney Foundation* 2010, entre las causas de la enfermedad renal crónica tenemos las siguientes ²².

- 1. Diabetes:** Daño de vasos sanguíneos.
- 2. Hipertensión arterial:** Afectación de las arterias renales
- 3. Obesidad:** Puede causar diabetes, hipertensión.
- 4. Glomerulonefritis:** Daño de la unidad de filtración renal.
- 5. Enfermedad renal poliquística:** Enfermedad renal causada por quistes renales.
- 6. Enfermedades congénitas.**
- 7. Obstrucciones:** Pueden ser cálculos, quistes, tumores
- 8. Infecciones:** Infecciones recurrentes del tracto urinario.
- 9. Enfermedades autoinmunes:** Lupus eritematoso sistémico.
- 10. Toxinas y drogas:** Aines, plomo, mercurio, químicos tóxicos.
- 11. Trauma:** En deportes de alto impacto, fútbol, boxeo o accidentes.
- 12. Cáncer renal:** Causa daño a las nefronas.
- 13. Preeclampsia.**

Filtración glomerular

Es el líquido que se filtra a través del glomérulo. La composición del filtrado glomerular tiene igual composición que el plasma sanguíneo.

Tasa de filtración glomerular

La tasa de filtración glomerular es una medida que refleja el funcionamiento aproximado de todas las nefronas. Se filtra en los glomérulos aproximadamente 180 litros de plasma al día (125 ml/min). El valor normal de la tasa de filtración glomerular es de 120 a 130 ml/min/1,73 m² para hombres y mujeres siempre con variaciones por edad, sexo y superficie corporal.²⁴

En un estudio en Baltimore durante los años 1958 a 1981 se encontró que el descenso del aclaramiento de la creatinina es de 10 ml/min/1,73m²/década a partir de los 40 años.²⁵

Medición de la tasa de filtración glomerular

No es posible valorar directamente la tasa de filtración glomerular, se utiliza un marcador que se filtra y puede ser medido con la excreción urinaria. La estimación directa de la filtración glomerular mediante el aclaramiento de creatinina exige una recogida exacta de orina durante un tiempo preciso por lo que no es exacto. Por lo tanto, es necesario utilizar marcadores ²⁵.

Marcadores exógenos y endógenos para FG

Los marcadores pueden ser sustancias radioisotópicas y no radioisotópicas. Dentro de los marcadores radioisotópicos, los más utilizados son 125 I- iotalamato, 51Cr-ácido etilendiaminotetraacético (51Cr-EDTA), 99mTc-ácido dietil entriamino pentaacético (99mTc-DTPA) ²⁶.

Las sustancias no radio isotópicas principalmente son: inulina, iotalamato, iohexol. La inulina es un marcador exógeno y constituye el gold estándar que se filtra en el glomérulo y no sufre modificaciones como secreción,

reabsorción ni es metabolizado por el riñón. No se utiliza la depuración de inulina por cuanto requiere una infusión continua intravenosa, con realización de varias tomas de muestras de sangre y colocación de sonda vesical, además del costo ²⁶.

Los marcadores endógenos más utilizados son la cistatina C y la creatinina. La inulina es un marcador exógeno y constituye el Gold estándar que se filtra en el glomérulo y no sufre modificaciones como secreción, reabsorción ni es metabolizado por el riñón. No se utiliza la depuración de inulina por cuanto requiere una infusión continua intravenosa, con realización de varias tomas de muestras de sangre y colocación de sonda vesical, además del costo ²⁶.

Estimación de la tasa de filtrado glomerular

Los métodos más utilizados para la estimación de la filtración glomerular son:

1. Medición del aclaramiento de la creatinina
2. Ecuaciones de estimación basados en la creatinina:
 - 2.1 Ecuación Cockcroft-Gault
 - 2.2 Ecuación MDRD: Modificación de la dieta en la enfermedad renal; validada inicialmente en pacientes con enfermedad renal crónica²⁷.
 - 2.3 Ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Como marcadores adicionales que se pueden utilizar para determinar la función renal se incluye al nitrógeno ureico en sangre, creatinina en suero y cistatina C ²⁸.

Rol de la cistatina C como marcador de función renal

Debido a los problemas con los cambios en la producción y secreción de creatinina, se evaluaron otros compuestos endógenos en un esfuerzo por proporcionar una estimación más precisa de la TFG, incluida la cistatina C, la proteína traza beta y la beta 2 microglobulina.

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que es un miembro de la superfamilia de cistatinas, inhibidores de la cisteína proteasa. Se filtra en el glomérulo y no se reabsorbe. Sin embargo, se metaboliza en los túbulos, lo que impide el uso de cistatina C para medir directamente el aclaramiento. Se cree que es producida por todas las células nucleadas. Se pensó que su tasa de producción es relativamente constante y no se ve afectada por los cambios en la dieta, aunque esto no está demostrado.

La cistatina C se describió en 1961 cuando Jorgen Clausen mencionó la aparición en el líquido cefalorraquídeo humano de una proteína "cefalorraquídeo-fluido específico", que él nombró -CSF.7 cistatina C; posteriormente fue descubierta en la orina, plasma, líquido ascítico y pleural. La secuencia completa de aminoácidos de la cistatina C humana se determinó en 1981 por Grubb y Lofberg.

La cistatina C es una proteína no glicosilada con un peso molecular de 13.5 kDa, es producida por las células nucleadas, por lo tanto, con producción constante; se filtran en el glomérulo y reabsorbida a nivel túbulo intersticial²⁹.

Las ecuaciones basadas en cistatina C son más precisas en pacientes con ciertas características como: ancianos, niños, receptores de trasplante renal y pacientes cirróticos³⁰.

La presencia de cistatina C en exceso de excreción es un signo de daño túbulo intersticial por lo que se utiliza como prueba diagnóstica de daño renal³¹. Se encontró que ciertas patologías como: hipertiroidismo, hipotiroidismo y determinantes como edad, sexo, peso corporal, estado inflamatorio,

tratamiento con corticoides, tabaquismo la altera y así también al filtrado glomerular ³².

La cistatina C tiene dos ventajas principales sobre la creatinina:

1. Tiene mayor precisión para detectar leves descensos o moderados de la función renal.
2. La elevación precoz de ésta con relación a la creatinina en pacientes con insuficiencia renal aguda ³³.

Aunque se afirmó que la cistatina C no se ve afectada por el sexo, la edad o la masa muscular, los niveles más altos de ésta se asociaron con el sexo masculino, mayor estatura y peso, mayor masa corporal magra, masa grasa, diabetes, marcadores de inflamación (p. ej., proteína C reactiva), hiper e hipotiroidismo. Los niveles de cistatina C también aumentan con la edad ³³.

Newman et al. concluyeron que la cistatina C es mejor que la creatinina para estimar la tasa de filtración glomerular en relación a la creatinina. Además, también es un marcador que reconoce cambios mínimos en la filtración glomerular ³⁴. Zhang W, y et al. concluyeron también que el uso de ambas juntas, cistatina C y creatinina es crucial para la detección precoz de daño renal agudo inducido por contraste ¹⁴.

Se observó que, en pacientes donadores de trasplante renal, luego de la nefrectomía se evidencia un incremento treinta y cinco horas antes del ascenso de la creatinina ²⁷.

La concentración de la cistatina C no se modifica por las infecciones, masa muscular, edad, respuesta inflamatoria, ingesta proteica, hepatopatías ²⁷.

Los valores de cistatina C normales son inferiores a 1mg/l en plasma de individuos sanos.

La utilización de la cistatina C para valorar el filtrado glomerular está demostrada y se considera más fiable que la creatinina plasmática ^{11 28}.

Existen varios trabajos que valoran los niveles de cistatina C con la tasa de filtración glomerular ya sea utilizando las ecuaciones de Cockcroft – Gault o MDRD o con el filtrado real medido, determinándose la superioridad de la cistatina C con relación a la creatinina para determinar deterioro de la función renal.

Hay varias ecuaciones para estimar el filtrado glomerular basándose en cistatina C plasmática y se ha comprobó la validez en niños, trasplantados renales, hepatópatas y uninefrectomizados.

2.3 Definición de términos básicos

Cistatina C: Nuevo y prometedor marcador para la pronta detección del daño renal precoz, más sensible que la creatinina. Esta es producida por todas las células nucleadas a un nivel constante, filtrada libremente por el glomérulo y casi completamente reabsorbida y degradada, pero no secretada, por las células tubulares proximales. Sin embargo, su producción no se ve afectada por la edad, por el sexo o por la masa muscular. (Valores de referencia en suero de 0.53 a 0.95 mg/L).

Microalbuminuria: Presencia de albúmina en pequeñas cantidades en la orina. Hablamos de microalbuminuria cuando la albúmina en la orina está comprendida entre 30 y 300 mg/24 horas.

Nefropatía diabética (ND): De la evolución natural progresiva de la Diabetes, es una complicación microvascular, tanto de la de tipo 1 como de la de tipo 2 encontrándose albuminuria persistente (> 300 mg/24 h) en un paciente diabético en ausencia de otros datos clínicos y de laboratorio de enfermedad renal o del tracto urinario que evoluciona a la insuficiencia renal progresiva.

Creatinina: Sustancia derivada de la degradación de la creatina a nivel de las células musculares. Es un simple residuo orgánico que normalmente se elimina por la orina después de pasar a través de los riñones.

Filtración Glomerular: Método desarrollado en el riñón que permite filtrar de la sangre el exceso de líquido y productos de desechos a medida que esta fluye a través de los capilares glomerulares; dirigiéndose hacia la cápsula de Bowman.

Tasa de Filtración Glomerular (TFG): Es la cantidad de sangre que pasa, por unidad de tiempo, a través de los diminutos filtros en los riñones, llamados glomérulos hacia el interior de la capsula de Bowman. Cálculo utilizado para determinar cómo están funcionando los riñones.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H₀

1. La cistatina C es un marcador más precoz que la microalbuminuria para identificar tempranamente cambios en la filtración glomerular de pacientes diabéticos del “Hospital Alberto Sabogal Sologuren”, Callao, 2017.
2. La asociación de cistatina C y microalbuminuria aumentan las posibilidades de detección temprana de las microangiopatías en pacientes diabéticos y renales del “Hospital Alberto Sabogal Sologuren”, Callao, 2017.

H₁

1. La cistatina C no es un marcador más precoz que la microalbuminuria para identificar tempranamente cambios en la filtración glomerular de pacientes diabéticos del “Hospital Alberto Sabogal Sologuren”, Callao, 2017.
2. La asociación de cistatina C y microalbuminuria no aumentan las posibilidades de detección temprana de las microangiopatías en pacientes diabéticos y renales del “Hospital Alberto Sabogal Sologuren”, Callao, 2017.

3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLES	CÓDIGOS
Cistatina C	1= < 1,1 mg/dl 2= > 1,2
Creatinina	1= <1,1 mg/dl 2= > 1,2 mg/dl
Tasa filtración glomerular	1= > 120 a 90 ml/min/m2 2 = 60 a 90 ml/min/m2 3 = 30 – 60 ml/min/m2 4 = 15 a 30 ml/min/m2 5 = < 15 ml/min/m2
Género	1= masculino 2= femenino
Edad	1= 6 a 12 años 2= 13 a 18 años 3= 19 a 65 años
Microalbuminuria	1= < 0 – 30 mg/dl 2= > 31 - 299 mg/dl 3= > 300 mg/dl

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Escala de las categorías	Medio de verificación
Cistatina C (Variable dependiente)	Proteína producida por células nucleadas. Marcador de función renal	Cuantitativa	Valor CC en suero en mg/dl	Intervalo	Bajo Normal Elevado	< 0.718 mg/l 0.718–0.95 mg/l > 0.95 mg/l	Historia clínica sección de Análisis clínicos
Creatinina (Variable Interviniente)	Producto del desecho del metabolismo de los músculos que normalmente filtran los riñones	Cuantitativa	Valor de creatinina en el suero sanguíneo	Intervalo	Bajo Normal Elevado	1= <1.1 mg/dl 2= >1.2 mg/dl	Historia clínica sección de Análisis clínicos
Microalbuminuria (Variable dependiente)	Presencia de albúmina en pequeñas cantidades en la orina	Cuantitativa	Valor de microalbuminuria en orina	Intervalo	Normal Elevado	1= <30 mg/24 hrs 2= 31 - 299 mg/24 hrs 3= >300 mg/dl/24 hrs	Historia clínica sección de Análisis clínicos
Tasa de Filtración Glomerular (Variable Interviniente)	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia la capsula de Bowman (ml/min)	Cuantitativa	Valor tasa de filtración (ml/min)	Intervalo	Estadio 1 2 3 4 5	1. >120–90 2. 90 – 60 3. 60 – 30 4. 30 – 15 5. <15	Historia clínica sección de Análisis clínicos

Edad (Variable Interviniente)	Años cumplidos	Cuantitativa	Edad cronológica	Ordinal	Meses cumplidos	1= 6 a 12 años 2= 13 a 18 años 3= 19 a 65 años	Historia clínica
Género. (Variable Interviniente)	Características físicas, biológicas y anatómicas y fisiológicas de los seres humanos	Cualitativa	Fenotipo	Nominal	1 2	Masculino Femenino	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según la planificación de la toma de datos: Retrospectivo.

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el número de mediciones de las variables: Transversal.

Según el alcance: Descriptivo.

Según su naturaleza: Cuantitativo.

4.2 Diseño muestral

La población universo de este estudio son los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden por consultorio externo al Hospital Alberto Sabogal Sologuren en Callao, Perú durante el 2017.

La población de estudio está representada por los pacientes diabéticos que fueron referidos al servicio de Patología Clínica de hospital Alberto Sabogal Sologuren, para exámenes de laboratorio específicamente para cistatina c y microalbuminuria durante el 2017.

Para esta investigación se tomó en cuenta a los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II que acuden al Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, que estén con más de 2 años de diagnóstico y/o tratamiento, entre hombres y mujeres de 18 a 95 años teniendo así una muestra de 84 pacientes.

El tipo de muestreo es no probabilístico y por conveniencia.

Para esta investigación se tomó en cuenta una población de 3986 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II que acuden al Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud de enero a diciembre del

2017. Se desea estimar los niveles de cistatina C como predictor de daño renal con 95% de nivel de confianza.

En un estudio se encontró:

S²e (varianza esperada) = 13.3 mg/l.

Como investigador asumí un Error absoluto

E= ±4 mg/l.

$$n_{\infty} = \frac{z_{\alpha/2}^2 s_e^2}{E^2}$$

Z /2 = 1,96

N = 3986

se = 13,3

E = ± 4

Teniendo así una muestra de 84 pacientes.

Criterios de inclusión: Individuos con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, confirmada clínicamente y por indicadores de laboratorio de por lo menos 2 años de evolución, de cualquier sexo, de edad entre 18 y 95 años, sin antecedentes de alguna nefropatía de base, eutiroideos y pacientes con microalbuminuria mayor o igual a 30.0 mg/24 horas.

Criterios de exclusión: Pacientes con insuficiencia renal de cualquier etiología, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea, enfermedad cardiovascular conocida (insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular), edad fuera del rango de inclusión, aquellos con antecedentes de trasplante renal, neoplasias, aquellos tratados con glucocorticoides, estatinas.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

La información se obtendrá de la historia clínica de los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2, a quienes se les evaluó de forma clínica y laboratorial a través de las pruebas de función renal como son la cistatina C y microalbuminuria en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren del Callao, desde enero a diciembre 2017.

4.4 Procesamiento y análisis de los datos

Los datos obtenidos se analizarán con el fin de obtener resultados basados en estadística descriptiva de las variables y principalmente de creatinina, cistatina C sérica, tasa de filtración glomerular. De acuerdo a la hipótesis planteada se realizará un análisis de concordancia entre filtración glomerular estimada por cistatina c sérica, con la depuración de creatinina estándar y la FG estimada por tres fórmulas basadas en la creatinina (fórmula de MDRD 4, fórmula CKD-EPI y la fórmula de Cockcroft-Gault) además de correlacionarlas con la microalbuminuria.

Para este estudio se recopilarán datos de muestras de sangre y orina, niveles de glicemia en ayunas con el método enzimático de glucosa oxidasa, creatinina sérica con el método colorimétrico de Jaffé, ambas pruebas en el analizador Cobas 6000 de laboratorios Roche. Se recopilarán datos de microalbuminuria en muestra de orina al azar mediante el método de inmunoturbidimétrico procesado en el analizador Cobas 6000. A aquellos pacientes que tuvieron niveles de microalbuminuria dentro de los rangos normales se les comparará con la cuantificación de cistatina C por el método de inmunoturbidimetría potenciada con partículas en el mismo analizador; luego se calculará la tasa de filtrado glomerular según valores de cistatina C y con la fórmula de Cockcroft-Gault y MDRD 4.

Una vez levantada la información, se procederá a la creación de una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21 (Statistical Package

for the Social Sciences), con licencia de la Universidad de San Martín de Porres, recomendado por la OMS para realizar estudios estandarizados y reportes de investigaciones de modo uniforme y comparable para cada uno de sus países miembros.

Se realizará un análisis descriptivo, para lo cual las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresarán en promedios y desvíos estándar.

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio de tipo retrospectivo transversal y descriptivo no tiene la probabilidad de atentar contra los derechos de los participantes por tratarse de una recopilación de datos.

CRONOGRAMA

MES 2018	JUN				JUL				AGO				SET
SEMANA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ACTIVIDAD MENSUAL													
Presentación proyecto investigación	x												
Investigación bibliográfica	x												
Solicitud de historias clínicas		x											
Recolección de información en historias			x										
Procedimiento				x	x	x	x	x					
Registro de información en ficha				x	x	x	x	x					
Análisis de la información									x	x			
Revisión de resultados									x	x			
Elaboración del informe final											x		
Presentación de proyecto de investigación												x	x

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(10):932–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1214234>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3993094&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Peixoto L, Aguiar P, de Bragança R, Martins JR, Acabado AJ, Ducla-Soares JL. Cistatina C: Um marcador de função renal promissor em doentes com lúpus eritematoso sistémico? *Acta Med Port*. 2015;28(3):333–41.
3. Omar M, Abdel-Razek W, Abo-Raia G, Assem M, El-Azab G. Evaluation of Serum Cystatin C as a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2015;2015.
4. Takir M, Unal AD, Kostek O, Bayraktar N, Demirag NG. Cystatin-C and TGF- levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrología*. 2016;36(6):653–9.
5. Cavalcanti E, Barchiesi V, Cerasuolo D, Paola F Di, Cantile M, Cecere SC, et al. Correlation of Serum Cystatin C with Glomerular Filtration Rate in Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *Anal Cell Pathol Vol*. 2016;2016:1–5.
6. Zhao W, Pan J, Li H, Huang Y, Liu F, Tao M. Relationship between High Serum Cystatin C Levels and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus. 2016;2:1–13.
7. Kimura K, Morita H, Daimon M, Horio M, Kawata T, Nakao T, et al. Utility of Cystatin C for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Muscular Dystrophy. *Int Heart J* [Internet]. 2016;57(3):386–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170475>
8. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2016;41(6):919–28. Available from: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000452593>
9. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin

- C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(December 2016):41012. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep41012>
10. Schanz M, Pannes D, Dippon J, Wasser C, Alscher MD, Kimmel M. The Influence of Thyroid Function, Inflammation, and Obesity on Risk Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C in the Emergency Department. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(5):604–13.
 11. Karimzadeh I, Khalili H. Comparison between a serum creatinine-and a cystatin C-based glomerular filtration rate equation in patients receiving amphotericin B. *DARU J Pharm Sci* [Internet]. 2016;24(1):16. Available from: <http://darujps.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40199-016-0149-6>
 12. Magnusson M, Molvin J, Engström G, Svensson-Färbom P, Persson M, Christensson A, et al. Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome - Biomarker and Genotype Association Analyses. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(5):e0155735. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27218257>
 13. Safdar OY, Shalaby M, Khathlan N, Elattal B, Bin Joubah M, Bukahri E, et al. Serum cystatin is a useful marker for the diagnosis of acute kidney injury in critically ill children: prospective cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17(1):130. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0346-z>
 14. Zhang W, Zhang T, Ding D, Sun S, Wang X, Chu S, et al. Use of Both Serum Cystatin C and Creatinine as Diagnostic Criteria for Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Its Clinical Implications. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017;6(1):e004747. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28087509>
<http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.116.004747>
 15. Kwon YE, Lee MJ, Park KS, Han SH, Yoo T, Oh K, et al. Cystatin C is Better than Serum Creatinine for Estimating Glomerular Filtration Rate to Detect Osteopenia in Chronic Kidney Disease Patients. 2017;58(2):380–7
 16. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

- Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.
17. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1).
 18. Informe mundial sobre la diabetes Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2016.
 19. Instituto Nacional de Salud, MINSA. Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales Relacionados con las Enfermedades Crónicas degenerativas. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). 2006.
 20. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Resultados de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2013). Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), mayo 2014.
 21. OPS. Guías ALAD. Guías ALAD diagnóstico, Control y Trat la Diabetes Mellit Tipo 2. 2006;1–80.
 22. National Kidney Foundation. (2012). *Evaluation of Laboratory Measures for Clinical Assessment of Kidney Disease*. [Evaluación de las medidas de laboratorio para la evaluación clínica de la enfermedad renal]. Guideline 4. K/Doqi Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease.
 23. Cano Pérez JF, Franch J, Mata M (ed). GEDAPS (Grupo de estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud): Guía para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 en Atención Primaria. 4ª ed. Barcelona: Elsevier, 2004.
 24. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. (2006). Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. [La evaluación de la función renal - medida y estimada la tasa de filtración glomerular.]. *N Engl J Med*, 1, 354:2473.
 25. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. (1984). Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. [Asociación entre la presión arterial y el ritmo de deterioro de la función renal con la edad]. *Kidney Int*, 1, 26:861.
 26. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. (2006). Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. [La evaluación de la función renal - medida y estimada la tasa de filtración glomerular.]. *N Engl J Med*, 1, 354:2473.

27. Laterza OM, Price CP, Scott MG: (2002). Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate. [La cistatina C: un estimador que mejora la tasa de filtración glomerular]. Clin Chem, 48, 699-707.
28. White C, Akbari A, Hussain N. (2005). Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. [Estimación de la tasa de filtración glomerular en el trasplante renal: una comparación entre la creatinina sérica y métodos basados en cistatina C]. J Am Soc Nephrol, 16, 3763.
29. Uchida K, Gotoh A. (2002). Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. [Medición de la cistatina-C y la creatinina en orina]. Clin Chim Acta , 323, 121-8.
30. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C.: (2003). Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. [Impacto de la disfunción tiroidea en el suero de la cistatina C]. Kidney Int, 63, 1944-1947.
31. Herget RS, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T. (2000). Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. [La cistatina C: La eficacia como prueba de detección para reducir la tasa de filtración glomerular]. Am J Nephrol, 20, 97-102.
32. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int [Internet]. 1995; 47(1):312–8.
33. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int. 2004; 65(4):1416.
34. J. Cépeda, S. Tranche-Iparraguirreb, R. Marín-Iranzo. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. Rev Esp Cardiol. 2010;63(4):415-22
35. J.M. López Gómez, B. Sacristán Enciso, M. Micó, F. Arias Meneses. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. Nefrología 2011;31(5):560-6.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Metodología
<p>¿Cuáles son los valores de Cistatina C sérica y de microalbuminuria que permiten determinar alteraciones renales de forma precoz en pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 a fin de aplicar la prevención y el tratamiento correspondiente?</p>	<p>Objetivo general:</p> <p>Evaluar los niveles de Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección precoz de las alteraciones vasculares y renales en pacientes con DM 2.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>Determinar los niveles de Cistatina C sérica en paciente con DM 2.</p> <p>Determinar los niveles de microalbuminuria en pacientes con DM 2.</p> <p>Determinar los valores del Filtrado Glomerular en pacientes con DM 2 utilizando las fórmulas MDRD 4 y ecuaciones CKD -EPI con creatinina y cistatina c sérica.</p> <p>Correlacionar los niveles de Cistatina C sérica con los valores del filtrado glomerular de las fórmulas MDRD 4, ecuaciones CKD-EPI Cistatina/Creatinina y microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>H0: 1. La cistatina C es un marcador más precoz que la microalbuminuria para identificar tempranamente cambios en la filtración glomerular de pacientes diabéticos del "Hospital Alberto Sabogal Sologuren", Callao, 2017.</p> <p>2. La asociación de cistatina C y microalbuminuria aumentan las posibilidades de detección temprana de las microangiopatías en pacientes diabéticos y renales del "Hospital Alberto Sabogal Sologuren", Callao, 2017.</p> <p>H1: 1. La cistatina C no es un marcador más precoz que la microalbuminuria para identificar tempranamente cambios en la filtración glomerular de pacientes diabéticos del "Hospital Alberto Sabogal Sologuren", Callao, 2017.</p> <p>2. La asociación de cistatina C y microalbuminuria no aumentan las posibilidades de detección temprana de las microangiopatías en pacientes diabéticos y renales del "Hospital Alberto Sabogal Sologuren", Callao, 2017.</p>	<p>Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y cuantitativo.</p>

2. Instrumento de recolección de datos

HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN

DETECCIÓN PRECOZ DE ALTERACIONES VASCULARES Y RENALES EN PACIENTES DIABÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2017.

Criterios de exclusión:

pacientes con insuficiencia renal de cualquier etiología, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea, enfermedad cardiovascular conocida (insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular), edad fuera del rango de inclusión, aquellos con antecedentes de trasplante renal, neoplasias, aquellos tratados con glucocorticoides, estatinas.

FECHA:

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

1. NOMBRE DEL PACIENTE _____

2. EDAD: _____

3. SEXO: M____ F____

4. RAZA: _____

5. PESO: _____

6. TALLA: _____

7. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD:

8. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES _____ AÑOS

9. NUMERO DE AUTOGENERADO: _____

10. NUMERO DE HISTORIA CLINICA: _____

II. DETERMINACIONES ANALITICAS:

1. CREATININA SERICA: _____

2. CISTATINA C SERICA: _____

3. GLUCOSA EN AYUNAS: _____

4. HEMOGLOBINA GLICOSILADA: _____

5. DEPURACIÓN DE CREATININA POR COCKCROFT-GAULT FORMULA: _____

6. FILTRADO GLOMERULAR POR MDRD-4: _____

7. FILTRADO GLOMERULAR POR FORMULA CKD-EPI CISTATINA: _____

8. FILTRADO GLOMERULAR POR FORMULA CKD-EPI CREATININA: _____

9. VOLUMEN URINARIO EN 24 HORAS: _____

10. MICROALBUMINURIA: _____

3. INSERTO DE LA TÉCNICA A EMPLEAR PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE CISTATINA C



LINEA TURBITEST AA

Cystatin C

Método inmunoturbidimétrico para la determinación de cistatina C

SIGNIFICACION CLINICA

Cistatina C es una proteína citoplasmática de bajo peso molecular (13 kDa) que funciona como inhibidor de diversas cistatin proteasas. La cistatina C tiene una tasa de producción estable y es removida de circulación por filtración glomerular. En individuos sanos la cistatina C es completamente reabsorbida y degradada en los túbulos, pero en individuos con problemas renales su nivel en sangre aumenta de 2 a 5 veces el valor normal. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no es afectada por procesos inflamatorios, sexo, edad, dieta o estado nutricional. Numerosos estudios han demostrado que la cistatina C en suero constituye un mejor marcador de la tasa de filtración glomerular que la creatinina sérica.

El dosaje de cistatina C es útil para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades renales.

FUNDAMENTO DEL METODO

La cistatina C reacciona con el anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez provocada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de cistatina C en la muestra y puede medirse espectrofotométricamente.

REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: buffer Tris 100 mM, pH 8.5 ± 0.3.

B. Reactivo B: partículas de látex recubiertas de anticuerpos policlonales anti-cistatina C (conejo) en buffer glicina 100 mM, pH 7.3 ± 0.3.

REACTIVOS NO PROVISTOS

- **Cystatin C Calibrator Turbitest AA** de Wiener lab.
- Solución fisiológica (NaCl 9 g/l).

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos Provistos: listos para usar.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos. Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Los Reactivos Provistos son estables a 2-10°C hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez abiertos, los reactivos son estables 30 días a 2-10°C. No congelar.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección: obtener suero de la manera usual. Separar del coágulo lo más rápidamente posible.

b) Aditivos: en caso de usar plasma, puede utilizarse heparina o EDTA para su obtención.

c) Sustancias interferentes conocidas: no emplear muestras hemolizadas, lipémicas o contaminadas. No se observan interferencias por hemoglobina hasta 500 mg/dl, bilirrubina hasta 30 mg/dl, triglicéridos hasta 5 g/dl y ácido ascórbico hasta 50 mg/dl.

Referirse a la bibliografía de Ycung para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra debe ser preferentemente fresca. Si el ensayo no puede ser realizado en el momento la muestra debe ser colocada en un tubo bien tapado y conservarse durante 1 semana a 2-10°C, 2 días a 20-25°C o 3 meses a -20°C. Evitar congelamientos y descongelamientos repetidos.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Material volumétrico para medir los volúmenes indicados.
- Analizador automático.

PROCEDIMIENTO

(Analizador automático)

A continuación se detalla un procedimiento general para **Cystatin C Turbitest AA** en un analizador automático. Cuando se implemente la técnica para un analizador en particular, seguir las instrucciones de trabajo del mismo.

Muestra o Calibrador	3 ul
Reactivo A	230 ul
Incubar durante 300 segundos a 37°C	
Reactivo B	50 ul
Incubar 4 minutos, 30 segundos. Medir cambio de absorbancia a 546 nm. Calcular la concentración de cistatina C utilizando la medida de cambio de absorbancia e interpolando en la curva de calibración preparada con calibradores de concentración conocida.	

CALIBRACION

Se recomienda el uso **Cystatin C Calibrator Turbitest AA** de Wiener lab. para la calibración. Usar solución fisiológica (NaCl 0,9%) para el punto cero de la calibración (solución blanco).

4. ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR (FGe), LA SUPERFICIE CORPORAL (SC) Y LA FÓRMULA DE WALSER PARA EVALUAR LA CORRECTA RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS.

Depuración de creatinina en recolección de orina de 24 hs	
Dep Cr = creatinina urinaria (mg/dL)/creatinina sérica(mg/dL) x volumen diuresis día/1440 x SC según DuBois/1.73m ²	
MRDM- IDMS:	
IFG= 175 x (Cr sérica) ^{-1.54} x (edad) ^{-0.72} x 0,742 (si mujer) x1,21 (si etnia negra)	
CKD-EPI:	
Etnia blanca:	
Mujeres	Cr sérica < 0,7 mg/dL FGe = 144 x (Cr sérica /0,7) ^{-1.22} x (0,993) ^{edad}
	Cr sérica > 0,7 mg/dL FGe = 144 x (Cr sérica /0,7) ^{-1.22} x (0,993) ^{edad}
Hombres	Cr sérica < 0,9 mg/dL FGe = 141 x (Cr sérica /0,9) ^{-1.411} x (0,993) ^{edad}
	Cr sérica > 0,9 mg/dL FGe = 141 x (Cr sérica /0,9) ^{-1.411} x (0,993) ^{edad}
Etnia negra:	
Mujeres	Cr sérica < 0,7 mg/dL FGe= 166 x (Cr sérica /0,7) ^{-1.22} x (0,993) ^{edad}
	Cr sérica > 0,7 mg/dL FGe= 166 x (Cr sérica /0,7) ^{-1.22} x (0,993) ^{edad}
Hombres	Cr sérica < 0,9 mg/dL FGe= 163 x (Cr sérica /0,9) ^{-1.411} x (0,993) ^{edad}
	Cr sérica > 0,9 mg/dL FGe= 163 x (Cr sérica /0,9) ^{-1.411} x (0,993) ^{edad}
Fórmula de Du Bois para SC:	
SC= 0,007184 x (peso kg) ^{0.725} x (altura cm) ^{0,725}	
Fórmula de Walsen:	
En hombres, 28,2 – (0,172 x edad)	
En mujeres, 21,9 – (0,115 x edad)	

Fuente: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2012.

5. ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR (FGe), FORMULAS CKD - EPI

Ecuación CKD-EPI

Etnia blanca:

Mujeres

$$\begin{aligned} \text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL FGe} &= 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}} \\ \text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL FGe} &= 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}} \end{aligned}$$

Hombres

$$\begin{aligned} \text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL FGe} &= 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}} \\ \text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL FGe} &= 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}} \end{aligned}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\begin{aligned} \text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL FGe} &= 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}} \\ \text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL FGe} &= 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}} \end{aligned}$$

Hombres

$$\begin{aligned} \text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL FGe} &= 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}} \\ \text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL FGe} &= 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}} \end{aligned}$$

Fuente: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2012.

6. ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR (FGe) BASADAS EN CISTATINA C SERICA (FORMULAS CKD – EPI – CYS)

CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale Expressed for Specified Standardized Serum Cystatin C (From N Engl J Med 2012; 367:20-29, used with permission)		
Sex	Serum Cystatin C (mg/liter)	Equation
Female	≤0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{0.490} \times 0.996^{Age} \times 0.932$
Female	>0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age} \times 0.932$
Male	≤0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-0.489} \times 0.996^{Age}$
Male	>0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age}$

The CKD-EPI cystatin C equation expressed as a single equation: $GFR = 133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.489} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Age} [\times 0.932 \text{ if female}]$, where Scys is serum cystatin C, min indicates the minimum of Scys/k or 1, and max indicates the maximum of Scys/k or 1.

ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR (FGe) BASADAS EN CISTATINA C SERICA CON CREATININA

CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale Expressed for Specified Race, Sex, Standardized Serum Creatinine, and Standardized Serum Cystatin C (From N Engl J Med 2012; 367:20-29, used with permission)				
Race	Sex	Serum Creatinine (mg/dL)	Serum Cystatin C (mg/liter)	Equation
Black	Female	≤0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-2.148} \times (Scys/0.8)^{-0.575} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Female		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-2.148} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Female	>0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-2.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Female		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-2.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Male	≤0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-1.207} \times (Scys/0.8)^{-0.575} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Male		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-2.207} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Male	>0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-2.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Black	Male		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-2.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$
Other	Female	≤0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$
Other	Female		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$
Other	Female	>0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$
Other	Female		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$
Other	Male	≤0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.277} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$
Other	Male		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.777} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$
Other	Male	>0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$
Other	Male		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$

The CKD-EPI creatinine-cystatin C equation expressed as a single equation: $GFR = 135 R = 135 Scr / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr / \kappa, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{Age} [\times 0.969 \text{ if female}] [\times 1.08 \text{ if black}]$, where Scr is serum creatinine, Scys is serum cystatin C, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.248 for females and -0.207 for males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1.