

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **51**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2004**

Artículo:

Evaluación en el laboratorio clínico del empleo de la cistatina C como prueba sustitutiva de la depuración de creatinina

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Evaluación en el laboratorio clínico del empleo de la cistatina C como prueba sustitutiva de la depuración de creatinina

Palabras clave: Cistatina C, depuración de creatinina, fórmula de Cockcroft-Gault.

Key words: Cystatin C, creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula.

Recibido: 22/02/2004
Aceptado: 15/03/2004

Esther Herrera-Pérez,* Edgardo Vigueras-Rueda*

* Dirección General de Laboratorio. Laboratorio Carpermor S.A. de C.V.

Abreviaciones: Calc. (calculada); CG (Cockcroft-Gault); Cys C (Cistatina C); Dep (depuración); TFG (tasa de filtración glomerular); Vel. (velocidad)

Correspondencia:
Edgardo Vigueras Rueda
Alfonso Herrera No. 75 Colonia San Rafael
C. P. 06470 Delegación Cuauhtémoc
México, D. F.
Tel 54-40-76-00 Ext. 52013
E-mail: evigueras@carpermor.com.mx

49

Resumen

Antes de introducir un nuevo método analítico en el laboratorio clínico, se debe verificar su utilidad clínica informada en la literatura. Se ha descrito la medición en suero de la cistatina C como medio para valorar la tasa de filtración glomerular. En el laboratorio clínico esta valoración se realiza mediante la medición de la depuración de creatinina en orina de 24 h. En este trabajo se compararon los resultados de velocidad de depuración de creatinina medida (creatinina en orina de 24 h) con los obtenidos de cistatina C en suero de 100 pacientes, (50 hombres, 50 mujeres) de entre 7 y 70 años, referidos al laboratorio. Se emplearon como base de comparación del desempeño de la Cys C, los resultados obtenidos mediante la depuración de creatinina calculada (fórmula Cockcroft-Gault). Se encontró que la concentración de Cys C correlacionó con la depuración de creatinina medida siendo este comportamiento estadísticamente comparable al encontrado para la depuración de creatinina calculada. De este modo se concluye que la Cys C puede ser un ensayo sustitutivo en el laboratorio clínico de la prueba de depuración de creatinina en orina de 24 h.

Summary

Before introducing a new analytical method in the Clinical Laboratory, it should be verified its clinical usefulness already informed in literature. It has been described the serum Cystatin C measurement as means to evaluate glomerular filtration rate. In the clinical laboratory this evaluation is accomplished by creatinine clearance in 24 h urine sample measurement. In this work were compared results of measured creatinine clearance (urine-24 h) with obtained for serum Cys C from 100 patients (50 males; 50 females), ages 7-70 years old, referred to the lab. As comparison baseline for Cys C performance, the results obtained from calculated creatinine clearance (Cockcroft-Gault) were used. It was found that Cys C concentration correlated with measured creatinine clearance, being this results comparable statistically with calculated clearance creatinine. By this way, we concluded that Cys C may substitute, in the clinical laboratory, creatinine clearance measurement.

Introducción

La creatinina es un producto del metabolismo endógeno de la creatina; su tasa de producción es relativamente constante y es directamente proporcional a la superficie corporal. La cantidad de creatinina presente en la orina depende de la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo plasmático renal.¹ La creatinina se filtra libremente en el glomérulo y no es reabsorbida, sin embargo con TFG bajas existe una importante contribución de secreción, la cual causa que la depuración de creatinina, que usualmente es paralela a la TFG verdadera, se vuelva muy inexacta.² Existen otras variables preanalíticas que añaden incertidumbre a la estimación de la TFG mediante la depuración de creatinina.

Se ha informado que la cistatina C (Cys C), una proteína no glicosilada de 13,359 Da con carga positiva, sintetizada constitutivamente por todas las células nucleadas, es un indicador más sensible de disminución de la TFG. Esta proteína se filtra libremente en el glomérulo y es reabsorbida y metabolizada por las células tubulares proximales. Presenta una tasa de producción constante; no atraviesa la barrera placentaria; sus niveles séricos parecen ser independientes del sexo, así como de procesos de inflamación y malignidad.

Actualmente existen en el mercado inmunoensayos automatizados que determinan los niveles séricos de Cys C como medio de evaluación de la TFG.³

El objetivo del presente trabajo fue determinar si efectivamente los niveles séricos de Cys C se ven incrementados en los pacientes con TFG disminuida, estimada mediante los métodos disponibles en el mercado (creatinina en suero, depuración de creatinina) de tal modo que pudiese convertirse en un ensayo sustitutivo.

Material y métodos

Se emplearon muestras de diferentes pacientes ambulatorios que acudieron al laboratorio solicitando la prueba de depuración de creatinina. Se eligieron

pacientes de uno u otro sexo de entre 1 y 70 años de edad. Se realizó la determinación enzimática de creatinina tanto en suero como en orina empleando el sistema analizador de química seca (Vitros 950 Ortho-Clinical Diagnostics). No se incluyeron en el estudio pacientes que presentaron simultáneamente los siguientes criterios: valores normales de creatinina sérica, volumen de orina de 24 h menor a 500 mL, índice de masa corporal normal, velocidad de depuración de creatinina medida disminuida y depuración de creatinina calculada normal. El total de pacientes incluidos fue de 100 (50 hombres, 50 mujeres) entre 7 y 70 años.

La determinación de Cys C en suero se realizó por PENIA (BN ProSpec, Dade Behring); utiliza partículas de poliestireno recubiertas con anti-Cys C de conejo. Se procesó la depuración de creatinina (suero y orina de 24 h) el mismo día en que se recibieron las muestras. Posteriormente se congelaron los sueros a -20 °C por no más de 2 meses antes del análisis de Cys C. Se analizaron los niveles de Cys C de los pacientes en una sola corrida analítica, analizando el control por duplicado, al inicio y a la mitad del análisis, para validar los resultados. Se empleó la fórmula de Cockcroft-Gault⁴ para la estimación de la depuración de creatinina. El límite de referencia utilizado para la Cys C fue el propuesto por el fabricante del reactivo y es de: < 0.95 mg/L, el cual es muy semejante al reportado en la literatura empleando la misma metodología.⁵ El valor de referencia utilizado para la tasa de filtración glomerular⁶ fue de > 80 mL/min/(1.73 m²).

Se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson empleando el programa MS Excel (Microsoft Corp., Seattle WA). Se realizó la inferencia estadística de los coeficientes de correlación obtenidos empleando la transformación de Fisher (Z), donde $Z = 0.5 \ln \{(1 + r)/(1 - r)\}$.⁷

Resultados

Se realizó la gráfica de depuración de creatinina calculada contra la depuración de creatinina medida.

Se encontró un coeficiente de correlación $r = 0.8141$ (*figura 1*). De igual modo se realizó la gráfica del reciproco de la concentración de Cys C⁸ contra la velocidad de depuración de creatinina calculada (*figura 2*) y medida (*figura 3*), encontrándose $r = 0.8473$ y $r = 0.8378$ respectivamente, los cuales no difieren estadísticamente ($Z = 0.92$, $p < 0.05$). Se compararon los tres valores de los coeficientes de correlación ya mencionados, no encontrándose diferencias significativas ($Z = 0.92$, $p < 0.05$).

Se observó el comportamiento gráfico del reciproco de la concentración sérica de creatinina con la velocidad de depuración de creatinina (medida y calculada) y se comparó con el mismo tipo de gráfica obtenida para la Cys C. Se obtuvo $r = 0.8451$ ($1/[creatinina]$ vs vel. dep. calculada) y $r = 0.7256$ ($1/[creatinina]$ vs vel. dep. medida) los cuales difieren estadísticamente siendo $r = 0.8451$ significativamente ($p < 0.05$) superior ($Z = 3.10$).

Por último, se trazó la gráfica de regresión lineal [CysC] en función de [creatinina sérica] encontrándose un coeficiente de correlación de r

$= 0.9391$ en el intervalo que se muestra en la *figura 4*.

Discusión

La velocidad de depuración calculada empleando la fórmula de Cockcroft-Gault mostró una correlación apropiada con la tasa de filtración glomerular medida empleando la depuración de creatinina en orina de 24 horas. En su artículo original, Cockcroft y Gault⁴ concluyen que la diferencia entre el valor medido y el valor estimado a partir de su fórmula no es mayor que la obtenida entre depuraciones de creatinina medidas a partir de dos recolecciones de orina de 24 h. Una justificación adicional para el empleo de esta fórmula como base de comparación surge de las guías publicadas por la National Kidney Foundation en las que se recomienda estimar la tasa de filtración glomerular empleando ecuaciones predictivas a partir de la determinación de creatinina en suero y otras variables como: edad, sexo, peso, etc.⁹

51

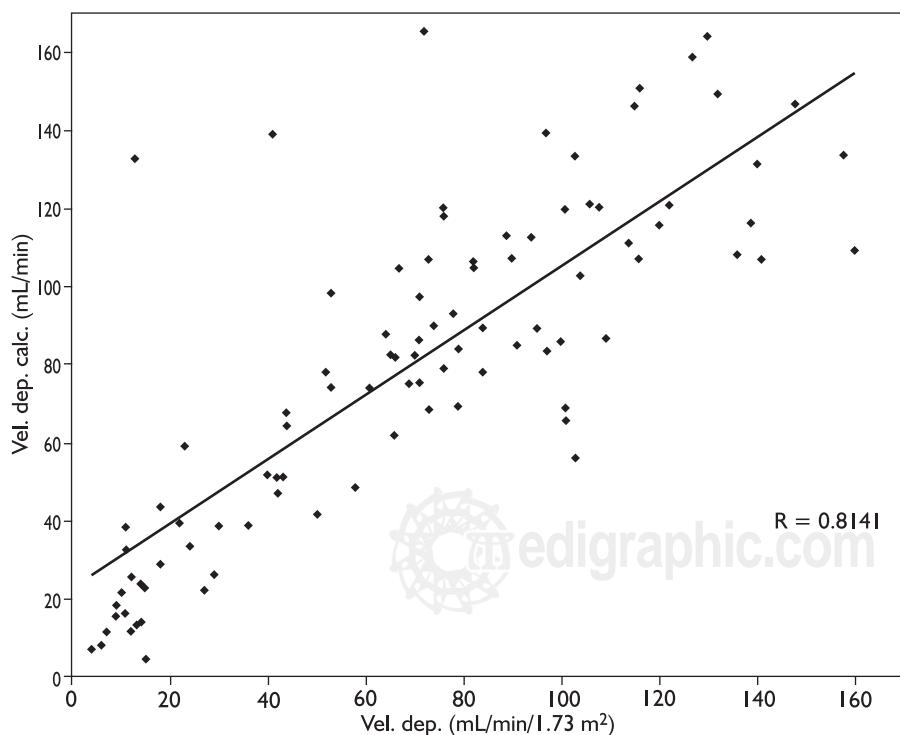


Figura 1. Gráfico de regresión lineal y coeficiente de correlación de Pearson entre la velocidad de depuración de creatinina calculada (fórmula Cockcroft-Gault) y la velocidad de depuración de creatinina medida corregida por área corporal.

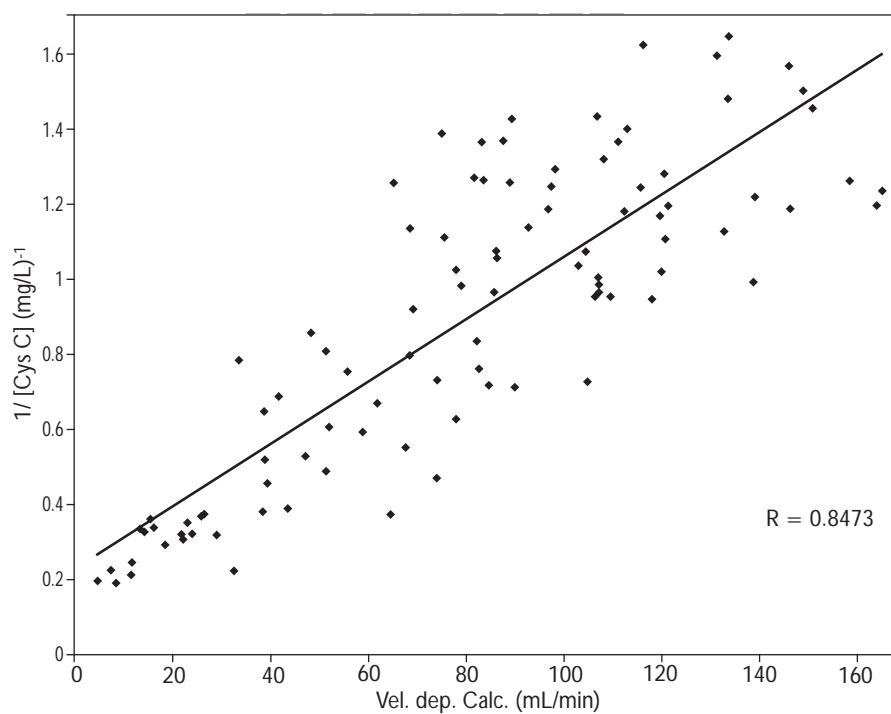


Figura 2. Gráfico de regresión lineal entre el recíproco de Cys C y la depuración de creatinina calculada empleando la fórmula de Cockcroft-Gault.

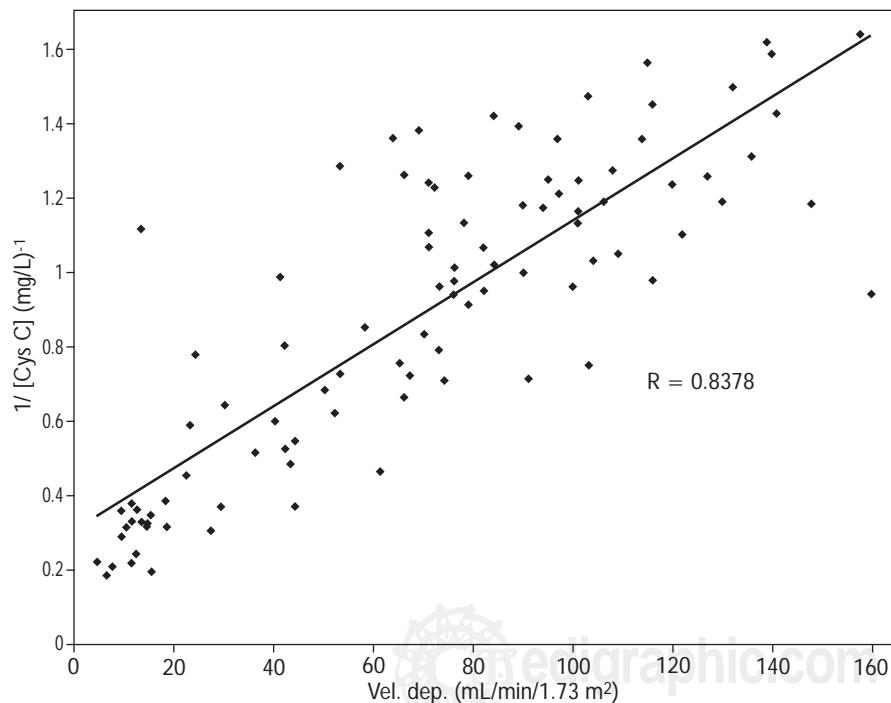


Figura 3. El análisis de regresión lineal del recíproco de Cys C en función de la depuración de creatinina medida muestra un valor de r semejante al empleado con la referencia de comparación (fórmula CG).

Comparando el desempeño de la Cys C con el de la depuración de creatinina calculada (Cockcroft-Gault) mediante la evaluación de diferencias estati-

dísticamente significativas entre los coeficientes de correlación de Pearson de las gráficas de regresión lineal obtenidas con la velocidad de depuración

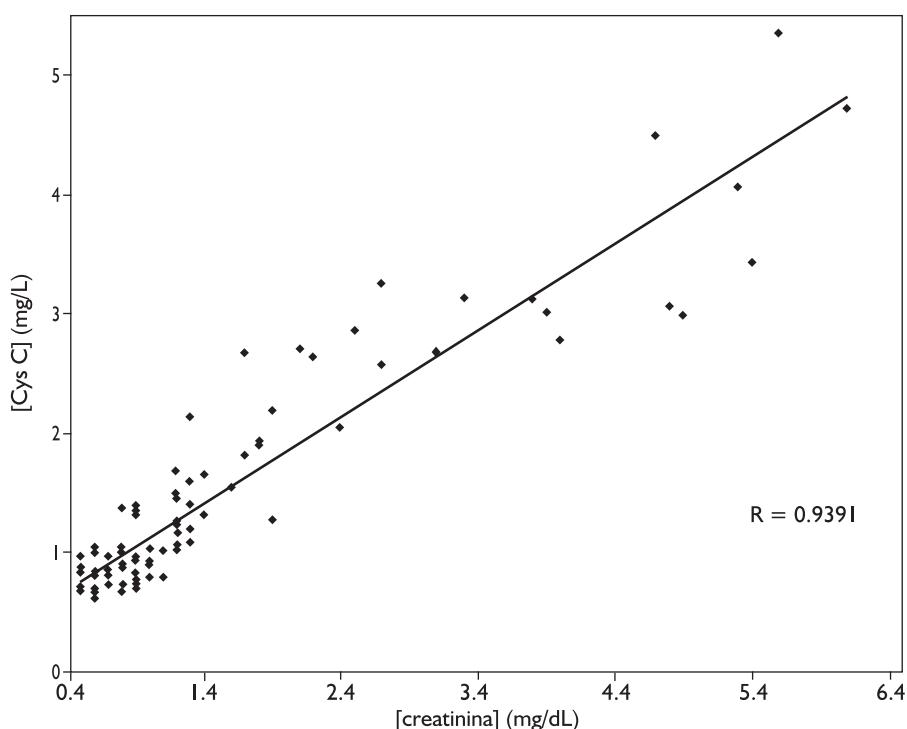


Figura 4. Intervalo de concentraciones de Cys C y creatinina en los que el análisis de regresión lineal muestra una correlación positiva adecuada.

53

ción de creatinina medida, pudimos observar que éstos son comparables ($r > 0.8$; $p < 0.05$) indicando de esta manera que la Cys C se desempeña, por lo menos, tan bien como la velocidad de depuración calculada como método sustitutivo de la depuración de creatinina medida en orina de 24 h.

También se observó que la Cys C correlacionó positivamente de manera significativa con la concentración sérica de creatinina, sin embargo se omitieron del análisis de regresión dos pacientes que mostraron creatinina sérica mayor de 10 mg/dL y aunque la concentración de Cys C se encontró por encima del límite de referencia, no mostraron un incremento proporcional como se hubiese esperado con la concentración de Cys C.

Se ha informado que la utilidad clínica de la Cys C como medio de evaluación de la TFG radica en que su concentración sérica es independiente de la condición médica del paciente, permaneciendo aún en debate si se ve influenciada por malignidad o tras el trasplante renal.¹⁰ Sin embargo, también se ha informado que en el paciente hipertíreo

o hipotíreico sin tratamiento se obtienen resultados inconsistentes de Cys C al compararse con la concentración de creatinina sérica. Aunque se ha indicado que es la creatinina en suero la que refleja verdaderamente el estado de la TFG, aún falta por aclararse esta afirmación.¹¹

Dado que en el laboratorio clínico no es posible adoptar los métodos de oro para la determinación de la TFG y dado que el control preanalítico de la recolección de orina de 24 h puede afectar el resultado verdadero, este trabajo nos ha permitido concluir que al igual que la estimación de la TFG utilizando la depuración de creatinina calculada a partir de la fórmula CG, el empleo de la Cys C puede ser de utilidad para la estimación de la TFG.

Referencias

1. Gaw A et al. *Clinical chemistry*. Second edition. Churchill Livingstone, 1999: 26-38.
2. Newman DJ, Cystatin C. Personal view. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 89-104.

3. Mussap M, Dalla M, Fioretto P et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1453-1461.
4. Cockcroft D, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
5. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 49-59.
6. Harmoinen A, Lehtimäki T et al. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, Cys C and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003; 49: 1223-1225.
7. Freund J. *Modern elementary statistics*. Eight edition. Prentice Hall Inc, 1992: 459-480.
8. Dharnidharka V et al. Serum cystatin is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-228.
9. National Kidney foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-200.
10. Newman D. More on Cystatin C. *Clin Chem* 1999; 45: 2556-7.
11. Jayagopal V, Keevil B et al. Paradoxical changes in Cystatin C and serum creatinine in patients with hypo-and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003; 49: 680-681.