

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**  
**LICENCIATURA EN LABORATORIO CLÍNICO**



**INTERVALO DE REFERENCIA DE LA PRUEBA DE CISTATINA C Y CORRELACIÓN DE LAS  
DIFERENTES FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR, EN PACIENTES  
CON NIVELES DE CREATININA SÉRICA NORMALES DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL  
NACIONAL ROSALES EN ABRIL DE 2018.**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PREVIA OPCIÓN AL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO.**

**PRESENTADO POR:**

FRANCISCO ANTONIO CLÍMACO ARTIGA.

JAIME ALFREDO GRANDE GÓMEZ.

**ASESOR:**

LIC. SIMÓN GONZALO TOLOZA JUÁREZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA, SEPTIEMBRE 2018.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

**AUTORIDADES ACADÉMICAS**

**Rector:**

Msc. Roger Armando Arias.

**Vicerrector Académico:**

Dr. Manuel de Jesús Joya.

**Vicerrector Administrativo:**

Ing. Agr. Nelson Bernabé Granados Alvarado.

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Decana:**

Dra. Maritza Mercedes Bonilla Dimas.

**Vicedecana:**

Licda. Nora Elizabeth Abrego de Amado.

**ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Directora:**

Licda. Dálide Ramos de Linares.

**LICENCIATURA EN LABORATORIO CLÍNICO**

**Directora:**

Msp. Miriam Cecilia Recinos de Barrera.

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios, por brindarnos vida, fortaleza, sabiduría, paciencia y fé en todo nuestro proceso académico, por cada una de las bendiciones que El realizo sobre nosotros.

Agradecer a nuestros padres, por esforzarse por sacarnos adelante y la enorme paciencia puesta que ahora da sus frutos permitiéndonos llegar hasta este punto de nuestras vidas; de igual manera a Eduardo, Ellman y Mónica.

A nuestros amigos, casi hermanos Francis y Karen por su apoyo incondicional y estar con nosotros en cada una de nuestras batallas; A esas personas especiales quienes nos ayudaron y apoyaron a lo largo de nuestra carrera, Harold, Brenda, Jaime y en especial a Kevin y Tania.

Al Licenciado José Argueta por su invaluable apoyo durante el proceso de investigación con sus consejos y de igual manera a las Licenciadas Danné Orellana y Rosaura Sánchez por su apoyo.

A nuestras queridas y estimadas micólogas de nuestra alma mater, Licenciadas Flor de Henríquez y Rita de Recinos, por sus enseñanzas y servirnos de inspiración como profesionales.

A nuestro asesor, el Licenciado Gonzalo Toloza, por su ayuda y apoyo brindados, así como facilitarnos el acceso a trabajar utilizando el equipo y material de su área de trabajo; También a todo el personal del laboratorio clínico del HNR, en especial al del área de química.

Finalmente, en especial, queremos dedicar este trabajo a memoria de la Licenciada Alba Patricia Artiga de Mejía, docente de nuestra carrera, quien en vida fue una docente como pocas, por su ayuda en nuestro proceso de formación, QEPD.

Alfredo Grande y Francisco Clímaco.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
JUSTIFICACIÓN .....	4
OBJETIVOS .....	5
HIPÓTESIS .....	6
MARCO TEÓRICO .....	7
Filtración Glomerular:.....	7
Tasa de filtración glomerular:.....	8
Nefropatías: .....	9
Marcadores utilizados para estimar la TFG:.....	11
Inulina: .....	11
Iohexol: .....	11
Creatinina: .....	12
Cistatina C: .....	15
Fórmulas para estimación de la TFG: .....	20
Depuración de creatinina en orina de 24 horas:.....	21
Cockcroft-Gault:.....	22

MDRD:.....	22
CKD-EPI: .....	23
CKD-EPI CYS: .....	23
CKD-EPI CREA-CYS:.....	23
DISEÑO METODOLÓGICO .....	24
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	36
CONCLUSIONES.....	40
RECOMENDACIONES .....	42
ANEXOS.....	45
REFERENCIAS .....	54

## INTRODUCCIÓN

La tasa de filtrado glomerular representa la capacidad funcional del riñón, ya que es un indicativo del número de nefronas funcionales. Dada su importancia, a lo largo de la historia se han diseñado varias fórmulas que permiten su estimación, unas con mejores resultados que otras.

En El Salvador, el estimador de tasa de filtración glomerular más utilizado es la depuración de creatinina en orina de 24 horas, esta fórmula está sujeta a diversas fuentes de variabilidad y errores, unas, propias del biomarcador en sí, y otras que dependen del individuo, lo que hace que el dato obtenido no sea del todo confiable.

Desde hace varios años se han realizado estudios en base a un nuevo biomarcador: la cistatina C, la cual es una proteína no glucosilada sintetizada de forma constante por todas las células nucleadas del organismo, razón por la cual, a diferencia de la creatinina, no se ve tan afectada por las mismas fuentes de variabilidad que esta última. Por ello, se han desarrollado un par de fórmulas basadas en cistatina C, que según estudios parecen ser más precisas para estimar la tasa de filtrado glomerular que aquellas fórmulas basadas solamente en creatinina, dichas fórmulas son la CKD-EPI CYS, que utiliza el valor de cistatina C; y la CKD-EPI CREA-CYS, que utiliza tanto el valor de cistatina C como el de creatinina.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Panamericana de la Salud, en nuestro país, entre los años 2005 a 2012 se incrementaron un 50% las hospitalizaciones por enfermedad renal crónica y fue la primera causa de muerte hospitalaria; de igual manera se estima que hay cerca de 3,100 pacientes en tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Todo esto constituye un grave problema de salud en El Salvador.

La estimación de la tasa de filtración glomerular (en adelante TFG) es de vital importancia para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con enfermedad renal crónica, así como otras nefropatías, según la National Kidney Foundation, la TFG se considera la forma óptima de medir la función renal; actualmente en nuestro país se estima a partir del valor de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, el cual es el examen de elección del nefrólogo para evaluar la función renal.

Teniendo en cuenta que son muchos los factores que pueden afectar el resultado de la determinación de la creatinina sérica, tales como, edad, masa muscular, dieta y género del individuo; sumado a los errores que puede conllevar la recolección de orina y la falta de utilidad que tiene la fórmula de depuración en el diagnóstico de daño renal precoz, otros países recientemente han empezado a utilizar la cistatina C sérica como alternativa para estimar la TFG ya que es más sensible, precisa y no se ve tan afectada por los factores antes mencionados.

Dado que los intervalos de referencia para biomarcadores no son los mismos para cada población, se desconoce el intervalo normal para la cistatina C en la nuestra, por tanto, surge la necesidad de establecer el intervalo de referencia para poder implementar su uso de manera más precisa.

De igual manera se desconoce cómo se correlacionan las fórmulas basadas en cistatina C con la de depuración de creatinina en orina de 24 horas; dato que podría ser de utilidad para sustituir esta última evitando así los numerosos interferentes.

Dado lo anterior se nos plantean las siguientes preguntas:

¿Cuál es el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para hombres en nuestra población?

¿Cuál es el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para mujeres en nuestra población?

¿Como se correlaciona la tasa de filtración glomerular obtenida por depuración de creatinina en orina de 24 horas con la obtenida por las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE CYS?

¿Cuál es el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de creatinina sérica y para la prueba de cistatina C sérica?

## JUSTIFICACIÓN

Esta investigación se fundamenta en la importancia de establecer los intervalos de referencia de la cistatina C propios de nuestra población, ya que solo se tienen de referencia datos de otros países, los cuales pueden variar debido a condiciones de vida propias de nuestros habitantes.

Teniendo en cuenta, además, que según la norma ISO 15189:2012, es un requisito que el laboratorio defina los intervalos de referencia biológicos y documente las bases para estos.

Así mismo, debido a la prevalencia que tienen las enfermedades renales en El Salvador, es necesario contar con una estimación certera y precisa de la función renal. En nuestro país el médico comúnmente utiliza la fórmula de depuración de creatinina en orina de 24 horas para el diagnóstico de enfermedades renales, sin embargo, dicha fórmula está sujeta a diferentes fuentes de error y variabilidad ya mencionados, de manera que sobrestiman la TFG.

Se ha demostrado que entre los marcadores endógenos la cistatina C presenta muchas ventajas sobre la creatinina, teniendo en cuenta esto, no se ha implementado su uso debido probablemente al desconocimiento del médico de su utilidad y al desconocimiento de sus intervalos de referencia.

Mediante la determinación de intervalos de referencia de cistatina C sérica se pretende brindar la herramienta necesaria para implementar su uso de manera rutinaria en el país, así como también se plantea la posibilidad de poner en práctica una nueva ecuación que utiliza como variante la creatinina y cistatina C séricas junto con las variables edad, género y raza, con el fin de lograr estimar de manera más precisa la tasa de filtración glomerular del paciente.

## OBJETIVOS

### General:

- Establecer el intervalo de referencia para la cistatina C sérica en nuestra población y correlacionar las diferentes fórmulas para la estimación de la tasa de filtración glomerular, con base a datos de pacientes con niveles de creatinina normal que consultan el Hospital Nacional Rosales.

### Específicos:

- Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para hombres en la población salvadoreña.
- Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para mujeres en la población salvadoreña.
- Determinar si existe correlación de la tasa de filtración glomerular obtenida por depuración de creatinina en orina de 24 horas con la obtenida por las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS.
- Determinar el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de creatinina sérica y para prueba de cistatina C sérica.

## HIPÓTESIS

- **Hi:** El valor de la tasa de filtración glomerular obtenido por la depuración de creatinina en orina de 24 horas tendrá correlación positiva con las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS.
- **Ho:** El valor de la tasa de filtración glomerular obtenido por la depuración de creatinina en orina de 24 horas tendrá correlación negativa con las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS.
- **Hi:** El coeficiente de variación intramuestra para la prueba de cistatina C sérica será menor que el de la prueba de creatinina sérica.
- **Ho:** El coeficiente de variación intramuestra para la prueba de cistatina C sérica será mayor que el de la prueba de creatinina sérica.

## MARCO TEÓRICO

### Filtración Glomerular:

Antes de hablar directamente de la filtración glomerular es necesario recalcar la importante función que desempeña el riñón en la actividad del aparato urinario, específicamente en la eliminación de productos de desecho y agua por medio de la filtración sanguínea. La nefrona, la unidad básica funcional del riñón es la encargada de la purificación y filtración de aproximadamente 180 litros de sangre al día.

En la corteza del riñón se encuentran cerca de un millón de nefronas, cada una de ellas constituidas por un corpúsculo renal el cual está conformado a su vez por el glomérulo y la cápsula de Bowman, además del túbulo renal, el cual posee 3 secciones principales: túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo contorneado distal<sup>1</sup>.

Durante la circulación renal la arteriola aferente se encarga de transportar sangre hacia el glomérulo, el cual es constituido por una extensa red de capilares formados por una barrera de filtración de tres capas: endotelio vascular, membrana basal y células epiteliales, de entre las anteriormente mencionadas, la membrana basal glomerular tiene la característica de ser semipermeable, por tanto, solo permite que en el filtraje de plasma puedan atravesarla sustancias de bajo peso molecular con un promedio de 70 kDa, además de electrolitos y agua, siendo así impermeable a sustancias de mayor peso molecular.

La filtración del plasma ocurre dentro de los capilares glomerulares a causa de la oposición que ejercen la presión hidrostática glomerular y oncótica glomerular contra la presión en la cápsula

de Bowman, el resultado de la resta de la presión hidrostática glomerular (60 mmHg) menos la presión en la cápsula de Bowman (18 mmHg) menos la presión oncótica glomerular (32 mmHg) permiten estimar la presión de filtración neta<sup>2</sup>; esto permite que las sustancias sean capaces de atravesar la membrana semipermeable hacia la cápsula de Bowman, el fluido filtrado es así en esencia plasma libre de proteínas y productos de peso molecular elevado, este fluido recién formado se le conoce como filtrado glomerular, luego, pasa a los túbulos renales, para al fin drenar en el túbulo colector.

#### Tasa de filtración glomerular:

La TFG es considerada la medición confiable de la capacidad funcional del riñón; además de ser indicativo del número de nefronas en correcto estado<sup>3</sup>. Su medición se basa en el aclaramiento plasmático o urinario de un determinado marcador. El aclaramiento renal, denominado en diversas literaturas como depuración renal, puede definirse como “el volumen de plasma el cual es completamente limpiado de una sustancia por los riñones en una unidad de tiempo”.

El marcador ideal para medir la filtración glomerular debe reunir las siguientes características:

- Debe estar en concentración estable en el plasma.
- Ser filtrado libremente por el glomérulo.
- Ser depurado únicamente por filtración glomerular.
- No debe ser ni reabsorbido, ni secretado.
- No debe ser degradado a nivel tubular.

## Nefropatías:

Están entre las mayores causas de muerte y discapacidad en muchos países, involucran daño del aparato urinario en sus diferentes niveles con el subsecuente fallo renal y pueden dividirse en dos categorías principales: lesión renal aguda y enfermedad renal crónica, la última es la que nos interesa en esta investigación.

En la lesión renal aguda hay una pérdida abrupta de la función renal en cuestión de solo días; dentro de esta categoría podemos encontrar la insuficiencia renal aguda (IRA), en esta, hay una pérdida parcial o completa de la función renal de manera abrupta y los pacientes suelen requerir terapia de diálisis a fin de librar al organismo de toxinas, en algunos casos los pacientes pueden recobrar la función renal a su normalidad.

Por otro lado, tenemos la enfermedad renal crónica, también llamada insuficiencia renal crónica (IRC), y se define como la presencia de fallo renal o disminución de la función renal persistente por al menos tres meses, se asocia con pérdida progresiva e irreversible de un gran número de nefronas. Los síntomas clínicos serios no ocurrirán hasta que el número de nefronas funcionales caiga al 70-75% debajo de lo normal, aun así, hay que tener en cuenta que la concentración de diferentes analitos séricos no presentara mayor cambio hasta que el número caiga debajo del 20-25% de lo normal por lo que es importante el diagnóstico precoz de daño renal<sup>2</sup>.

El fallo renal puede ocurrir rápidamente o con el tiempo presentando un riesgo serio o incluso amenazando la vida del paciente. Esta situación requiere la toma de medidas como el trasplante de riñón o la diálisis según la gravedad, para librar al organismo de los desechos tóxicos nitrogenados que el riñón ya no puede remover<sup>4</sup>.

Son muchas las causas de enfermedad renal crónica, y todas comparten el mismo fin en común, la pérdida irreversible de la función renal; sin embargo, en nuestro país las causas más importantes y frecuentemente asociadas son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

La diabetes es el principal factor de riesgo para la enfermedad renal y la causa número uno de fallo renal. Las altas concentraciones de glucosa en sangre producto de la falta de producción de insulina provocan el daño de los vasos sanguíneos del glomérulo, por lo que la nefrona pierde su función, este proceso es conocido como nefropatía diabética. Una vez dañado el glomérulo, ya no puede recobrar su función y si la nefropatía diabética no es tratada a tiempo puede conducir a enfermedad renal crónica e incluso a fallo renal<sup>5</sup>.

Por otro lado, la hipertensión arterial es la segunda causa de fallo renal, ocurre cuando el corazón trabaja demasiado para bombear la sangre a través de los vasos sanguíneos, frecuentemente es asociada con aterosclerosis que causa la disminución del lumen de los vasos haciendo que el corazón deba bombear con más fuerza para satisfacer la demanda a los tejidos.

La enfermedad renal crónica, según su severidad, se clasifica en 5 etapas que van desde el daño renal con TFG normal o aumentada, que corresponde a la etapa 1; hasta el fallo renal que corresponde a la etapa final en la que la TFG es menor a  $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . (ver anexo 1)

La última etapa, también conocida como etapa final de enfermedad renal o ESKD por sus siglas en inglés (End-Stage Kidney Disease), requiere el inicio inmediato de la terapia de reemplazo renal, que puede ser la diálisis o trasplante renal.

Marcadores utilizados para estimar la TFG:

Una estimación precisa de la TFG es clave para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades renales. Son varios los marcadores que pueden ser utilizados para estimarla, y se dividen en exógenos y endógenos.

Entre los marcadores exógenos tenemos a los no radioisotópicos y a los radioisotópicos. En los primeros encontramos a la inulina y el iohexol, de estos, se considera a la inulina el *gold standard*.

Inulina:

La inulina es un polisacárido con un peso molecular de 5.2 kDa, lo que permite su paso libre a través del glomérulo, no es producido en el organismo y es encontrado en las raíces de ciertas plantas; para estimar la TFG, esta debe ser administrada por vía intravenosa al paciente<sup>2</sup>.

Iohexol:

El iohexol por otro lado es un medio de contraste no iónico muy utilizado en radiología, con un peso molecular de 0.821 kDa; diversos estudios han señalado que aproximadamente un 1.5% de este se une a proteínas, así como también, ocurre un mínimo aclaramiento extra-renal<sup>6</sup>.

Ambos marcadores, a pesar de ser precisos para calcular la TFG, no se utilizan de manera rutinaria por diversas razones tales como, el costo, ser imprácticos, además de ser invasivos pudiendo comprometer aún más la funcionabilidad del riñón en pacientes con estados avanzados de enfermedad renal.

Por otro lado, tenemos los marcadores endógenos siendo los más utilizados en la práctica, principalmente por su bajo costo en comparación a los de origen exógeno, además de su fácil

determinación y que no utilizan métodos invasivos; de entre ellos destaca la creatinina y la más recientemente estudiada, la cistatina C.

#### Creatinina:

##### *Generalidades:*

La creatinina es un compuesto nitrogenado no proteico con un peso de 0.113 kDa resultante del ciclo metabólico de la creatina siendo el producto final de descomposición de la fosfocreatina<sup>3</sup>.

En un principio, órganos como el riñón, páncreas y el hígado sintetizan creatina, este último en mayor cantidad, a partir de los aminoácidos base: arginina, glicina y metionina, a continuación, se transporta por la sangre a otros tejidos importantes como el músculo y cerebro, donde se transforma mediante fosforilación en fosfocreatina, contribuyendo como fuente de alta energía en estos tejidos, la interconversión a creatinina tiene lugar cuando la creatina pierde agua y la fosfocreatina pierde ácido fosfórico procesos que ocurren simultáneamente durante la contracción del músculo.

Una vez catabolizada se libera hacia la circulación a una tasa constante, proporcional a la masa muscular del individuo, más tarde, es eliminada de la circulación por los riñones donde se filtra libremente por el glomérulo y es excretada en la orina, el túbulo proximal es encargado de secretar pequeñas cantidades adicionales de creatinina<sup>7</sup>.

##### *Desventajas del uso de creatinina:*

Entre sus desventajas como marcador endógeno para determinar la filtración glomerular, podemos incluir sus diferentes fuentes de variabilidad existentes, un ejemplo de ello es la edad, ya que las concentraciones disminuyen conforme avanza debido a la pérdida de masa muscular;

de igual manera el género del individuo, ya que por lo general los hombres tienen un mayor promedio de masa muscular que las mujeres; el ejercicio físico es otro factor, ya que puede incrementar sus concentraciones momentáneamente debido al trabajo muscular ejercido; la dieta proteica es de suma importancia, principalmente la ingesta de carnes rojas, pescados o alimentos altos en proteínas ya que inducen a un incremento en la formación de creatinina; en caso contrario en un estado de desnutrición hay una menor proporción de ingesta proteica, dando como resultado una disminución en la masa muscular y por ende en la generación de creatinina<sup>8</sup>.

La secreción de creatinina es otra desventaja que no se tiene muy en cuenta, pero es muy importante en relación a la TFG, en específico en pacientes que tienen como diagnóstico patologías que afecten los túbulos renales como la necrosis tubular aguda o nefritis de túbulo intersticial, ya que el uso de ciertas sustancias principalmente medicamentos como trimetoprima, cimetidina y cefoxitina dan como resultado el bloqueo de la secreción de creatinina, por lo tanto, los niveles de creatinina se ven aumentados sin que refleje un cambio en el valor real de la tasa de filtración glomerular, por lo que puede infraestimarse la TFG erróneamente.

Además, es de hacer énfasis que la depuración de creatinina no ocurre solamente a nivel del riñón, sino que también, existe una eliminación extrarrenal por vía entérica y tiene una relación directa con la microbiota normal del cuerpo, ya que las bacterias se encargan de su degradación; por tanto la eliminación extrarrenal será mayor a medida la función renal disminuye y cuando los niveles de creatinina aumentan, de la misma manera como se mencionó anteriormente el uso de antibióticos tiene un efecto contrario ya que elimina la microbiota normal, reduciendo la

eliminación extrarrenal y aumentando los valores de creatinina plasmáticos, igualmente, sin haber un deterioro real de la filtración glomerular<sup>9</sup>.

Otro de sus inconvenientes es su poca sensibilidad diagnóstica, ya que se puede señalar que su concentración en suero se eleva cuando la filtración glomerular está por debajo del 20-25% de su valor normal.

*Métodos para la cuantificación de creatinina:*

Entre las primeras metodologías de análisis de creatinina podemos mencionar los métodos colorimétricos basados en la reacción de Jaffé, la cual tiene como principio la reacción de creatinina con ácido pícrico en un medio alcalino para formar un complejo que vira a color rojo, tienen como desventaja que la reacción de creatinina y ácido pícrico no es específica, ya que también el complejo se forma en presencia de proteínas, glucosa, acetato, ácido ascórbico y ácido úrico, además que no cambia de color en cantidades elevadas de bilirrubina.

La lectura de los métodos colorimétricos basados en la reacción de Jaffé pueden realizarse de 2 formas, la primera denominada de punto fijo, que se lee a una longitud de onda de 510 a 520 nm, implementa en primer lugar la desproteinización; como se planteó anteriormente las proteínas son parte de las sustancias que interfieren en el cálculo real de creatinina, por lo que su eliminación es importante para resultados más confiables, aun así, dejando la posibilidad que otras sustancias interfieran en la lectura final.

La segunda forma es el método cinético también llamado de 2 puntos que consiste en efectuar más de un punto de lectura el cual se lee a una longitud de onda de 490 nm, con el objetivo de eliminar los interferentes positivos ya que estos poseen distintas velocidades a las que pueden

reaccionar, como el acetoacetato el cual posee una reacción interferente rápida en los primeros 10 segundos, los demás como las proteínas, glucosa, ácido ascórbico y ácido úrico son productos de reacción lenta que oscilan entre los 3 a 5 minutos; logrando múltiples lecturas se aseguran determinaciones más precisas de creatinina.

En la actualidad, se ha implementado otro tipo de metodología de cuantificación de creatinina, de tipo enzimática, siendo más exacta y precisa que los métodos colorimétricos; el método se basa en la acción de la enzima sarcosina-oxidasa, en la cual la creatinina reacciona con agua en presencia de la enzima creatininasa para formar creatina, en una segunda reacción la creatina reacciona de nuevo con agua esta vez bajo la acción de la enzima creatinasa para formar como productos sarcosina y urea, luego la sarcosina formada reacciona con oxígeno y agua por la enzima sarcosina-oxidasa generando formaldehído, glicina y peróxido de hidrógeno, finalmente el peróxido de hidrógeno se cuantifica por reacción de Trinder con la enzima peroxidasa. La intensidad de color es proporcional a la cantidad de creatinina<sup>8</sup>.

#### Cistatina C:

Recientemente aparece una nueva propuesta entre los marcadores endógenos, la cistatina C, de la cual en la actualidad se han realizado muchos estudios con el fin de sustituir a la creatinina.

#### *Generalidades:*

La cistatina C es una proteína no glucosilada de bajo peso molecular, aproximadamente 13.3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Pertenece a la familia 2 de la super-familia de inhibidores de cisteína-proteasas, la cual constituyen 11 miembros siendo la cistatina C la más importante<sup>10</sup>.

Entre sus funciones tenemos la inhibición de catepsinas que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz extracelular; además de atribuírsele un papel defensivo ante infecciones bacterianas y víricas.

Gracias a técnicas modernas como la inmunocitoquímica se ha identificado a la cistatina C en una amplia variedad de tejidos, por lo que la evidencia apunta a que todas las células nucleadas poseen la cistatina C, así mismo se ha encontrado en fluidos biológicos entre los que podemos mencionar el líquido cefalorraquídeo, líquido seminal, saliva, líquido sinovial, entre otros<sup>11</sup>.

Con respecto a su depuración, gracias a su peso molecular se filtra libremente por la membrana semipermeable del glomérulo, posteriormente es reabsorbida por los túbulos proximales donde es inmediatamente metabolizada por las células que lo tapizan, por tanto, no regresa a la circulación en forma intacta, si no, más bien, en forma de pequeños péptidos o de sus aminoácidos constituyentes; así mismo, la cistatina C no es secretada por los túbulos renales, salvo en casos de daño tubular severo.

Un estudio publicado en 1996 por Tenstad et al; evaluó la depuración de cistatina C usando proteína yodada en ratones; la depuración fue de aproximadamente un 94%, lo que sugiere que la eliminación de la cistatina C de la circulación es casi exclusivamente por filtración glomerular.

#### *Factores que modifican la concentración de cistatina C:*

Entre los factores que pueden modificar la concentración de cistatina C tenemos: el uso de corticosteroides, como la dexametasona, que causa un aumento en la producción de cistatina C dependiendo de la dosis administrada, y ciclosporina A en pacientes que han recibido transplante; de igual manera se altera en estados de disfunción tiroidea, con incrementos en pacientes con

hipertiroidismo y disminución en pacientes con hipotiroidismo, esto como consecuencia del recambio celular y metabólico que ocurre en la disfunción tiroidea<sup>10</sup>; otros estudios sugieren que la proteína C reactiva y el tabaquismo podrían influir en la concentración de la cistatina C<sup>12</sup>; se encuentra en discusión el aumento de las concentraciones de cistatina C en pacientes con tumores, como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y cáncer colorrectal, porque no se sabe si los aumentos son producidos propiamente por el tumor, o por el deterioro en la función renal producido a causa de este<sup>13</sup>; en pacientes con VIH la cistatina C, se aumenta, pero la TFG estimada por creatinina no ha sido probada rigurosamente en estos pacientes por lo que se necesitan más estudios antes de concluir sobre este aspecto, se sabe que esta población está influenciada por la malnutrición y el tratamiento con esteroides anabólicos<sup>13</sup>. Todos estos factores mencionados deben tenerse en cuenta en el momento de la interpretación de resultados de la cistatina C.

#### *Ventajas del uso de cistatina C:*

La principal ventaja que el uso de cistatina C presenta en comparación con la creatinina, es que no se ve tan afectada por variantes como el peso, estatura o género del individuo, esto, gracias a que su concentración sérica no es determinada por la masa muscular, por esta misma razón también resulta ser de mucha utilidad en pacientes pediátricos a partir del primer año de vida en los que la creatinina no proporciona un dato certero.

Una de las ventajas más importantes es su capacidad para predecir el daño renal precoz ya que las fórmulas basadas en creatinina sobreestiman la TFG; esto es de suma importancia ya que permite a los médicos dar el tratamiento de forma oportuna con el fin de evitar la progresión de

la enfermedad. Además, puede predecir la insuficiencia renal aguda en contraste a la creatinina ya que su concentración sérica aumenta de 36 a 48 horas antes que esta última<sup>10</sup>.

Se ha encontrado, además, que la cistatina C puede ser de utilidad en diversas circunstancias clínicas, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia hepática las fórmulas basadas en cistatina C dan mejores resultados ya que no son afectadas por factores como la malnutrición y baja masa muscular.

Muchos estudios han evaluado el uso de la cistatina C en enfermedad cardiovascular como predictor de mortalidad, se dice que la cistatina C sérica tiene una asociación más fuerte con la mortalidad y enfermedad cardiovascular que la creatinina en pacientes sin enfermedad renal crónica.

#### *Estabilidad de la cistatina C:*

La cistatina C sérica presenta una estabilidad de dos días a temperatura ambiente, una semana a 4 °C, uno a dos meses a -20 °C y hasta 6 meses a -80 °C, los ciclos de congelación y descongelación parecen no afectar su estabilidad; por otro lado, la cistatina C en orina no es estable por su degradación por enzimas proteolíticas<sup>10</sup>.

#### *Métodos para cuantificación de la cistatina C:*

En 1994 se desarrollan los primeros métodos automatizados para la medición de la cistatina, son inmunoanálisis basados en aglutinación de partículas en fase líquida, las partículas pueden ser de látex o poliestireno unidas de forma covalente a anticuerpos policlonales anti-cistatina C; los principios para estos métodos son denominados: PETIA (particle-enhanced turbidimetric

immunoassay) y PENIA (particle-enhanced nephelometric immunoassay), como sus nombres lo indican PETIA es basado en turbidimetría y PENIA basado en nefelometría.

Los anticuerpos utilizados para estos métodos pueden ser de conejo, de cabra o de ave, este último recientemente introducido, todos policlonales; el de ave presenta ventaja sobre el de conejo ya que las aves al estar filogenéticamente alejadas de mamíferos evitan reacciones cruzadas con el factor reumatoideo.

Para ambos métodos debe establecerse la curva de calibración; los calibradores pueden estar constituidos por cistatina C humana urinaria purificada o por cistatina C humana recombinante producida por *E. coli*.

El método de elección y además de ser aprobado por la FDA (Federal Drug Administration) por sus siglas en inglés, es el de PENIA, esto, ya que es ligeramente superior a PETIA en cuanto a precisión, interferencias y límites de detección<sup>10</sup>; PENIA es más precisa, tiene mejor sensibilidad frente a PETIA, por otro lado, PETIA tiene un mayor rango de trabajo<sup>11</sup>.

#### *Intervalos de referencia de cistatina C sérica:*

Como ya se ha expresado anteriormente existen 2 métodos utilizados en la actualidad para la cuantificación de cistatina C sérica, PENIA y PETIA, es importante mencionar este hecho ya que los valores obtenidos a través de uno u otro método hace que los intervalos de referencia presenten un mínimo de diferencia, debido a sus principios de análisis haciendo que los resultados de PENIA sean más un poco más precisos respecto a PETIA, por lo tanto los intervalos de referencia deben ser considerados según la metodología usada, los valores obtenidos utilizando PETIA son un 20% a 30% más altos que los obtenidos a través de PENIA<sup>10</sup>.

Otro factor importante para tener en cuenta en un intervalo de referencia es la edad del paciente, ya que está directamente relacionada a la capacidad de filtración glomerular actual según la edad, al nacer existe una inmadurez en las nefronas en su capacidad para filtrar, por lo cual la cistatina C sérica se encuentra más elevada que en un adulto, aun así, la concentración de cistatina C sérica disminuye gradualmente logrando alcanzar los valores de adulto en el primer año de vida y según estudios hay un incremento de un 50% en su concentración después de los 80 años, en ambos géneros y en todos los grupos étnicos.

Así entonces se recomiendan intervalos de referencia comprendidos por edades; en menores de 1 año se tiene un intervalo que va desde los 0.75 mg/L hasta los 1.87 mg/L aproximadamente para PETIA.

Entre 1 a 50 años el intervalo va desde 0.48 mg/L hasta aproximadamente los 0.92 mg/L por PENIA y desde 0.68 mg/L hasta los 1.30 mg/L aproximadamente para PETIA.

Por último, para mayores de 50 años encontramos un intervalo de que va desde los 0.60 mg/L hasta los 1.03 mg/L aproximadamente para PENIA alcanzando valores más altos conforme aumenta la edad y 0.84 mg/L hasta los 1.55 mg/L para PETIA aproximadamente. Todo esto lo vuelve mejor biomarcador que la creatinina porque permite tomar en cuenta a la población pediátrica arriba de un año.

#### **Fórmulas para estimación de la TFG:**

No hay mejor índice de evaluación existente para la función renal que el cálculo de la tasa de filtración glomerular, razón por la cual a través de los años se han desarrollado diferentes fórmulas que permitan su estimación a partir de la concentración de marcadores endógenos con

variables demográficas y antropométricas, siendo estas más exactas y precisas que cuando se utiliza únicamente el valor de determinado biomarcador renal para la valoración de la TFG<sup>14</sup>.

#### Depuración de creatinina en orina de 24 horas:

La depuración de creatinina en orina de 24 horas es el método comúnmente utilizado en el país para estimar la tasa de filtración glomerular, para su análisis se requiere una muestra de sangre, preferentemente en ayunas, y la recolección de orina de 24 horas del paciente, para que esta última sea realizada de manera correcta se le dan al paciente una serie de indicaciones, lo primero es que debe delimitar un horario de inicio y finalización de recolección ya que la primera orina del día de inicio debe desecharse y a su vez la primera orina del día de finalización debe ser incluida.

Para el análisis se necesita medir exactamente el volumen urinario de 24 horas excretado, así como también se necesita el valor de creatinina sérico y el valor de creatinina urinaria, además se pide que se detallen el peso en kilogramos y la talla en centímetros del paciente para el cálculo de superficie corporal, o bien, puede utilizarse el valor de superficie corporal estándar que es de 1.73 m<sup>2</sup>. (para el cálculo de superficie corporal ver Anexo 2).

Teniendo en cuenta lo anterior, esta fórmula está sujeta a muchas fuentes de error, ya que, tanto si las indicaciones no fueron expresadas correctamente, como si el paciente no entendió el proceso de recolección hacen que la muestra de orina no sea del todo confiable, en cuanto a la muestra de sangre es importante evitar el consumo de carnes rojas previo a la toma de muestra, evitando así que los niveles de creatinina estén falsamente elevados, el detalle del peso y la talla también genera problemas en algunos pacientes como los que tienen amputaciones o que poseen

masa muscular alterada, haciendo que el cálculo de la filtración glomerular a través de la depuración de creatinina en orina de 24 horas no sea el método más seguro para la estimación de la TFG. (Para la fórmula ver anexo 3-A).

#### Cockcroft-Gault:

El primer antecedente entre las fórmulas de estimación de la TFG, es en el año de 1976, cuando Cockcroft y Gault propusieron la fórmula homónima Cockcroft-Gault, utilizando la creatinina sérica en conjunto con la edad y el peso del paciente. Está fue durante muchos años, junto con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, las únicas alternativas utilizadas en la práctica clínica, sin embargo la primera, tenía como desventaja que sobrestimaba la función renal<sup>15</sup>. (Para la fórmula ver anexo 3-B).

#### MDRD:

En el año 1999, Levey, Bosch, Lewis, Green, Rogers y Roth, en conjunto, crearon una nueva fórmula derivada del estudio de la modificación de la dieta en enfermedad renal, MDRD por sus siglas en inglés; fórmula que demostró un mejor funcionamiento que la de Cockcroft y Gault, al omitir el peso en su cálculo, utilizando únicamente como variables la edad, el género y la concentración de creatinina sérica del paciente<sup>15</sup>.

Sin embargo, se demostró que el uso de la fórmula MDRD tenía problemas, el principal de ellos era que su utilidad disminuía conforme aumentaba la TFG, lo cual sobrestima la prevalencia real de ERC, además que en el tipo de población en la que fue realizada, se incluyeron individuos con una TFG menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por lo que tiene escasa correlación con los valores de TFG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dato a tomar en cuenta<sup>15</sup>. (Para la fórmula ver anexo 3-C).

#### CKD-EPI:

En 2010, el mismo grupo de Levey desarrolló una nueva fórmula derivada del estudio Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, en la que se incluían pacientes con diferentes características clínicas, con y sin enfermedad renal y además con un amplio rango de valores de FG a diferencia de la fórmula MDRD, la nueva fórmula tomo en cuenta variables como la creatinina sérica, la edad, el género y la raza, se observó una notable mejora de los resultados obtenidos con MDRD, en especial a valores de TFG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, manteniendo la misma exactitud para los valores de FG inferiores a 60<sup>15</sup>.

#### CKD-EPI CYS:

En el año 2012 se desarrolló una variante a la fórmula original CKD-EPI para estimar la TFG a partir del valor de cistatina C omitiendo el valor de creatinina, tiene como ventajas que esta menos sujeta a los efectos de la edad, género y raza, además, no requiere muestras de orina. La cistatina C puede ser usada como prueba confirmatoria para enfermedad renal crónica, así como, de igual manera permite obtener una estimación más precisa de la TFG en pacientes con atrofia muscular o enfermedad crónica<sup>16</sup>. (Para la fórmula ver anexo 3-D).

#### CKD-EPI CREA-CYS:

Es importante mencionar la existencia de una última variación de la fórmula CKD-EPI, desarrollada al igual que la anterior en el año 2012, la cual permite estimar la TFG a partir de los valores de creatinina y cistatina C en conjunto, tomando en cuenta más variables que las anteriores, entre las que destacan la relación entre las determinaciones de creatinina y cistatina C séricas además de la edad, género y raza del paciente lo que la hace más exacta que las anteriores en el cálculo de la TFG<sup>16</sup>. (Para la fórmula ver anexo 3-E).

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Unidad de observación:** Pacientes con valores de creatinina sérica normal.

**Población:** Pacientes con valores de creatinina sérica normales que consultan en el laboratorio clínico del Hospital Nacional Rosales.

**Variables:**

- Niveles de creatinina sérica en el paciente.
- Niveles de cistatina C sérica en el paciente.
- Tasa de filtración glomerular del paciente.
- Edad y género del paciente.

**Lugar y momento:** Laboratorio clínico del Hospital Nacional Rosales, en el periodo de abril de 2018 a mayo de 2018.

**Tipo de estudio:** Experimental, transversal y descriptivo.

**Observaciones del proceso de investigación:**

- El título de investigación será puesto a la evaluación del encargado de trabajos de graduación de la licenciatura en laboratorio clínico esperando que sea de interés.
- El reactivo para la determinación de la cistatina C sérica será donado por la casa comercial DIAGNOSTIKA CAPRIS S.A de C.V.
- Se presentará el proyecto de investigación al encargado de procesos de grado de la carrera de Licenciatura en Laboratorio Clínico para ser sometido a aprobación.

- El protocolo de investigación será puesto a la evaluación por el departamento de investigación de la Unidad de Desarrollo Profesional del Hospital Nacional Rosales.
- Una vez aprobado el proyecto será llevado al comité de ética del Hospital Nacional Rosales para determinar si se puede proceder a la utilización de los datos de pacientes que consultan en este hospital.
- El proceso de análisis de muestras será de dos meses, en los cuales se realizará las determinaciones de creatinina sérica y cistatina C sérica a las muestras de sangre de 150 individuos que soliciten los servicios del Hospital Nacional Rosales, específicamente de la consulta externa, y se seleccionarán en partes iguales, 75 corresponderán al género masculino y 75 al género femenino

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con niveles de creatinina sérica normales (debajo de 1.0mg/dl).
- Pacientes con tasa de filtrado glomerular normal (90-120 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Pacientes que no presenten hallazgos de laboratorio que indiquen procesos de enfermedad renal.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con niveles de creatinina sérica altos (arriba de 1.0mg/dl).
- Pacientes con tasa de filtrado glomerular fuera del rango normal
- Pacientes con albuminuria, uremia u otros procesos que indiquen enfermedad renal.

**Recursos:**

Las determinaciones de las pruebas de creatinina y cistatina C se realizarán en las instalaciones del laboratorio clínico del Hospital Nacional Rosales, específicamente en el área de química clínica, serán necesarios tubos de tapón rojo con o sin gel separador de la marca VACUETTE para cada muestra de sangre del paciente, además de una centrifuga para la separación del suero a utilizar y una computadora conectada a una impresora de viñetas para el reconocimiento de las pruebas que realizara el equipo.

En el caso de las muestras de orina de depuración de creatina, la decantación se realizará en una zona anexa al área de química clínica empleando una probeta para la medición de su volumen, así también es necesario tubos de plástico especiales en que se verterá la orina para el análisis dentro del equipo.

**Instrumentos utilizados:**

El procesamiento de cada una de las muestras de creatinina y cistatina C de los pacientes se realizará por medio del equipo automatizado AU680 BECKMAN COULTER, cada uno de los resultados serán recopilados para el procesamiento de datos.

**Procesamiento de muestras:**

- El grupo de investigación se reunirá luego de cada jornada diaria a recolectar las muestras que cumplan los criterios de inclusión, se separará el suero y se verterá a viales previamente identificados con numero correlativo para su posterior congelación a -20 °C.

- Se establecerá la curva de calibración para la prueba de cistatina C en base a los calibradores, previo al análisis de muestras una sola vez durante todo el periodo de muestreo. (Ver anexo 4 para la curva de calibración del equipo).
- Cada fin de semana el grupo se reunirá a realizar las determinaciones de cistatina C a cada muestra de la siguiente manera: se descongelarán las muestras previamente a temperatura ambiente, se tomarán 250ul y se verterán a copas con su respectiva viñeta de identificación para que sean leídas por el equipo. (Ver anexo 5 para la inserto de la prueba).
- Luego del procesamiento el sobrante de las muestras será congelado nuevamente a fin de llevar controles a futuro.

#### **Procedimientos para recolección de información:**

Luego de realizar todas las determinaciones de cistatina C, se recopilarán los datos en las hojas de recolección de datos correspondiente. (ver anexo 6).

Los datos de creatinina y cistatina C de cada paciente, juntos con los datos de edad y género serán utilizados en las diferentes fórmulas para la estimación de la tasa de filtración glomerular y serán anotadas en el instrumento de recolección de tasas de filtrado glomerular. (ver anexo 7).

#### **Métodos para el control de calidad de los datos:**

Para garantizar los resultados de cada muestra, estas serán analizadas en un equipo automatizado, el AU680 BECKMAN COULTER, esto para evitar posibles errores en la etapa analítica. Así mismo en cada corrida de muestras se procesará un blanco de reactivo y dos controles, uno normal y uno patológico; cumpliendo de esta manera los requerimientos de

control de calidad en el laboratorio. Además, se verificará que la curva de calibración de la prueba de cistatina C no se encuentre vencida.

#### **Técnicas para el procesamiento y análisis de resultados:**

- Para intervalos de referencia:

Se obtendrá el valor promedio de los datos de cistatina C recopilados, utilizando la media aritmética, luego se obtendrá la desviación estándar, se obtendrá el intervalo de referencia al restar 2 desviaciones estándar a la media obtenida y a su vez sumando 2 desviaciones estándar a la media de cistatina C, el rango comprendido entre ellas será el intervalo de referencia para cistatina C, este será calculado tanto para hombres como para mujeres.

- Para correlación de fórmulas:

Para observar si existe correlación entre la TFG calculada mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas con la TFG obtenida por las fórmulas CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS, se utilizará el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson, el resultado se interpretará de la siguiente manera: un valor de 0 indica que no existe relación entre las variables, 1 indica una correlación positiva perfecta, cuando el valor de  $R$  está entre 0 y 1 hay solamente correlación positiva, una  $R$  de  $-1$  es indicativo de correlación negativa perfecta y finalmente una correlación entre  $-1$  a 0 indica correlación negativa.

- Para cálculo de coeficiente de variación intramuestra:

A la muestra de dos individuos se le realizarán las pruebas de cistatina C y creatinina séricas diez veces cada una; esto con el fin de determinar cuál tiene una mayor dispersión en sus datos;

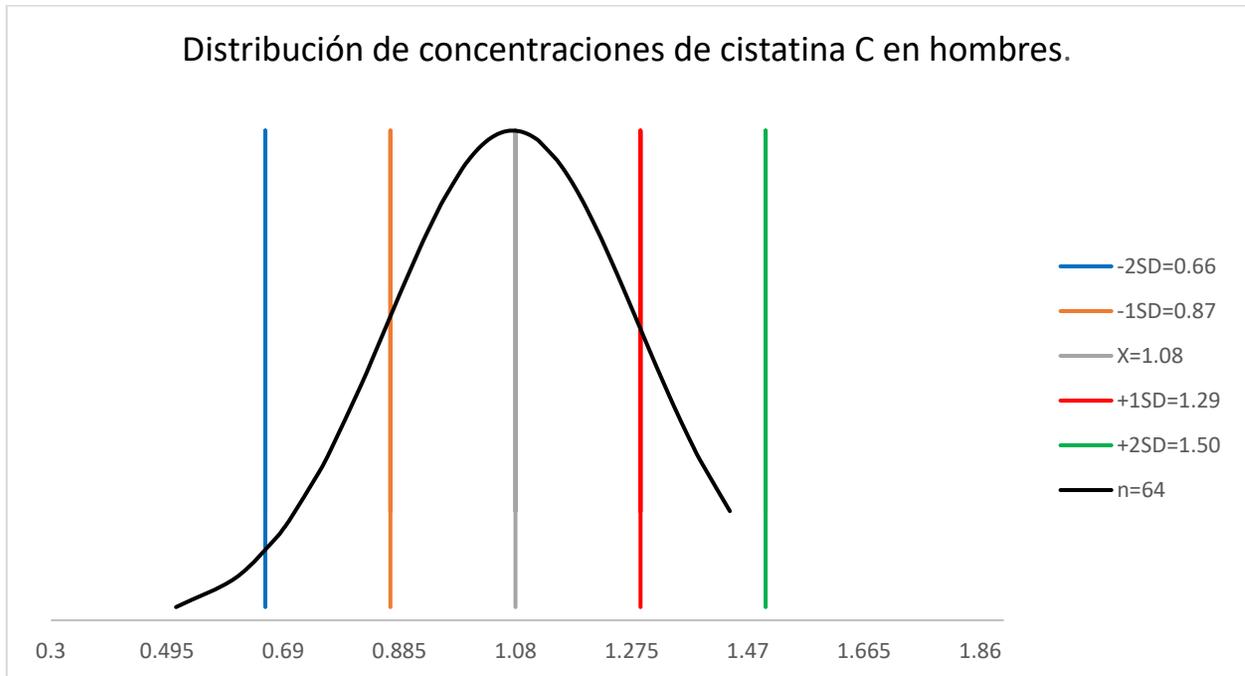
utilizando la media aritmética y desviación estándar de creatinina y media aritmética y desviación estándar de cistatina C, el resultado se expresa en porcentaje y la mayor dispersión corresponderá al valor de coeficiente de variación mayor.

**Programas a utilizar para el análisis de resultados:**

- Microsoft Excel 2016.
- Microsoft Word 2016.
- Calculadora de Microsoft Windows.

## RESULTADOS

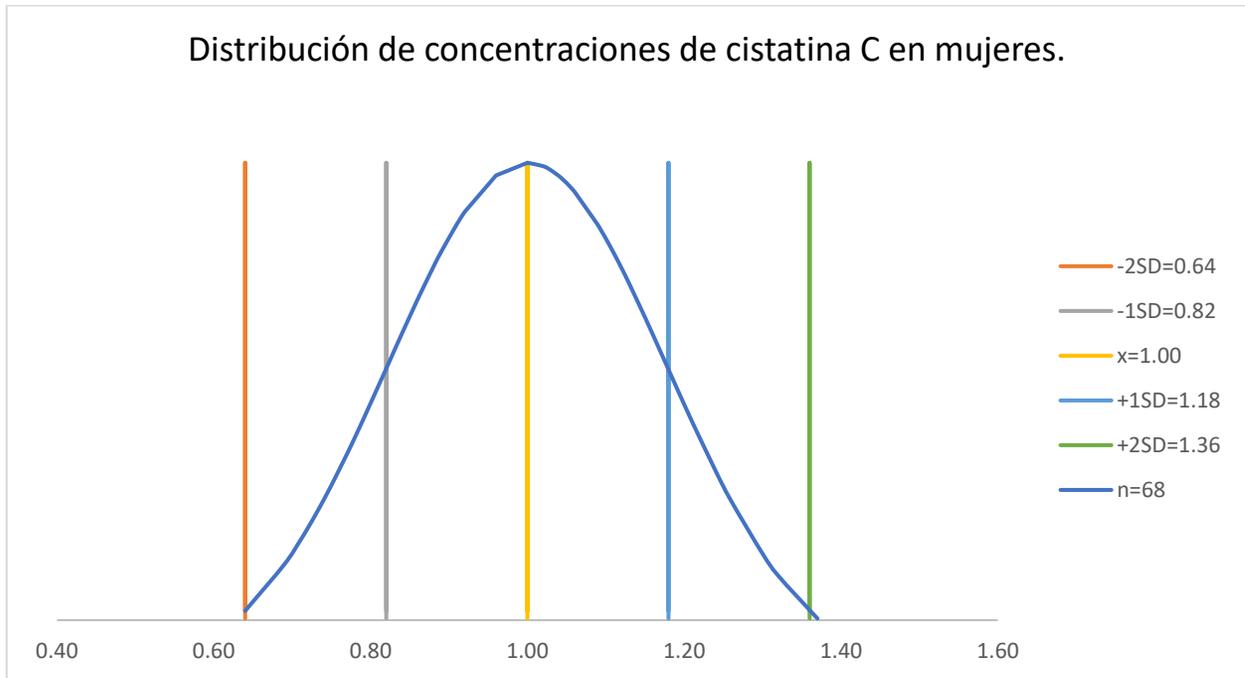
GRÁFICO 1



Fuente: Hospital Nacional Rosales, 2018.

Se observa que las concentraciones de cistatina C en hombres siguen la ley de distribución normal. Se tuvo una media de 1.08 mg/L, la desviación estándar fue de 0.21 mg/L, para establecer el intervalo de referencia se calculó el límite inferior restando a la media dos desviaciones estándar para obtener un valor de 0.66 mg/L, para el límite superior se sumó a la media dos desviaciones estándar obteniendo un valor de 1.5 mg/L; por tanto el valor de referencia para hombres es de 0.66 – 1.5 mg/L.

## GRÁFICO 2

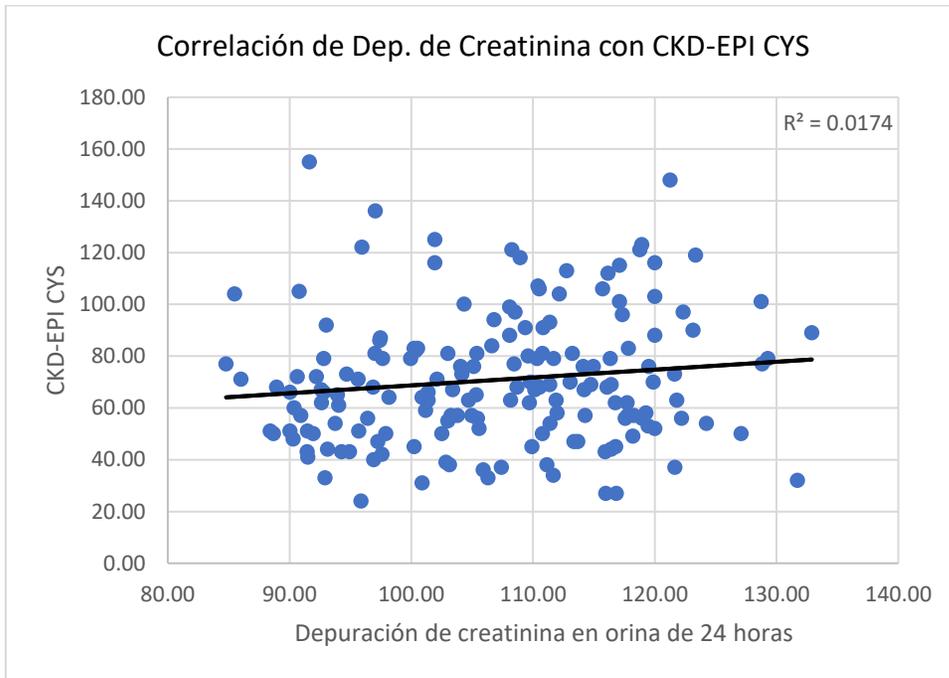


Fuente: Hospital Nacional Rosales, 2018.

Se observa que las concentraciones de cistatina C en mujeres siguen la ley de distribución normal.

Se tuvo una media de 1.00 mg/L, la desviación estándar fue de 0.18 mg/L, para establecer el intervalo de referencia se calculó el límite inferior restando a la media dos desviaciones estándar para obtener un valor de 0.64 mg/L, para el límite superior se sumó a la media dos desviaciones estándar obteniendo un valor de 1.36 mg/L; por tanto el valor de referencia para mujeres es de 0.64 – 1.36 mg/L.

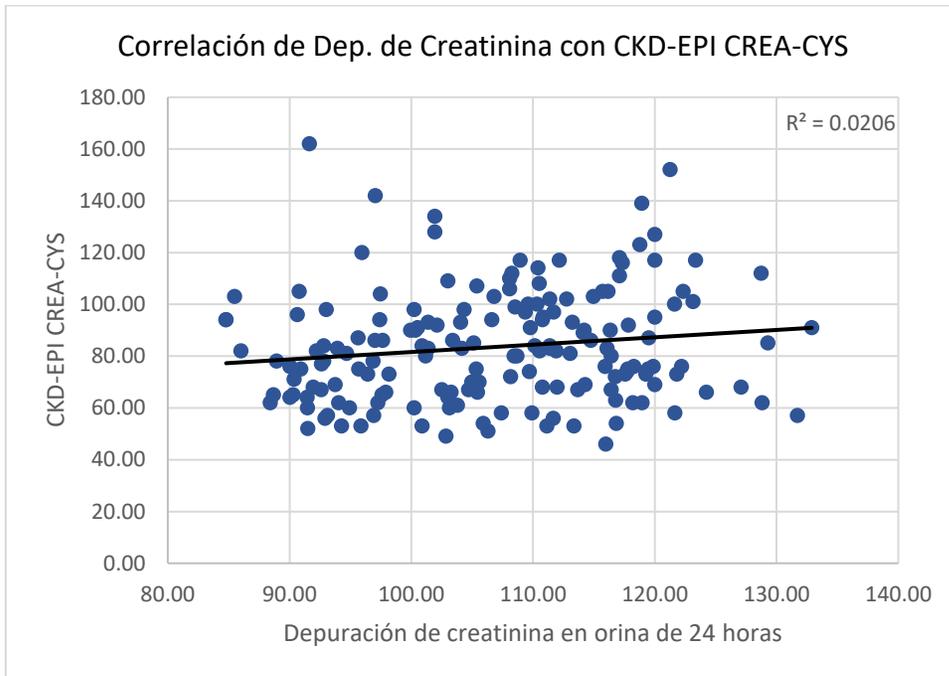
### GRÁFICO 3



Fuente: Hospital Nacional Rosales, 2018.

En la gráfica podemos apreciar que los datos se dispersan de manera aleatoria alrededor de la línea de tendencia, se obtuvo un  $r$  de Pearson de 0.1319, lo que nos indica que existe una correlación positiva muy débil entre las variables, y se calculó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) que fue de 0.0174.

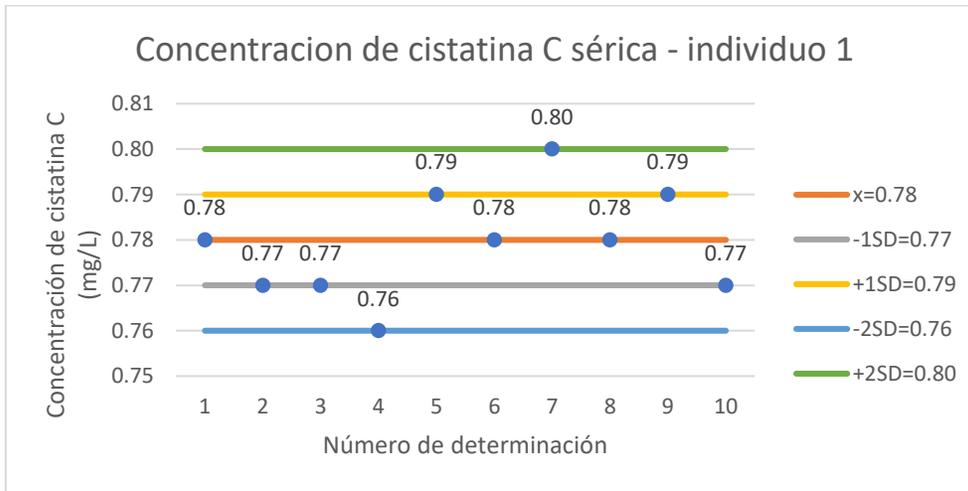
#### GRÁFICO 4



Fuente: Hospital Nacional Rosales, 2018.

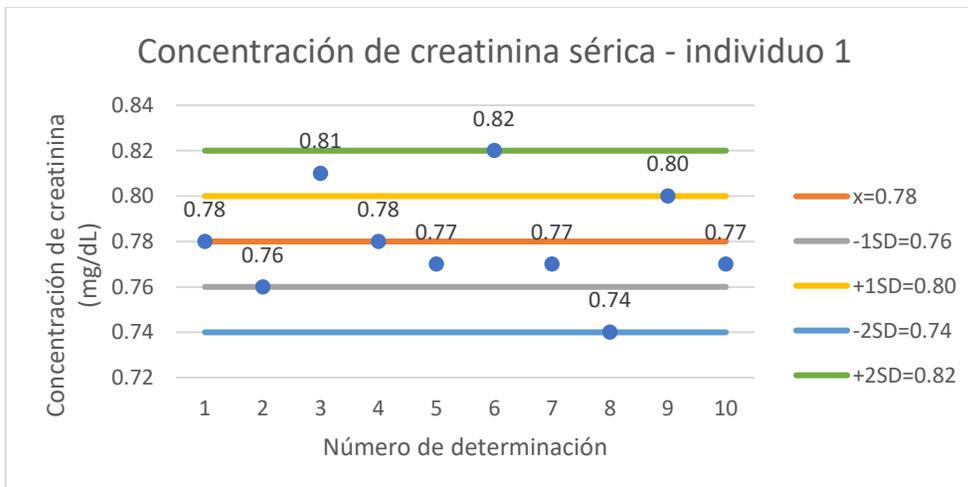
En la gráfica podemos apreciar que los datos se dispersan de manera aleatoria alrededor de la línea de tendencia, se obtuvo un  $r$  de Pearson de 0.1434, lo que nos indica que existe una correlación positiva muy débil entre las variables, y se calculó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) que fue de 0.0206.

**GRÁFICO 5**



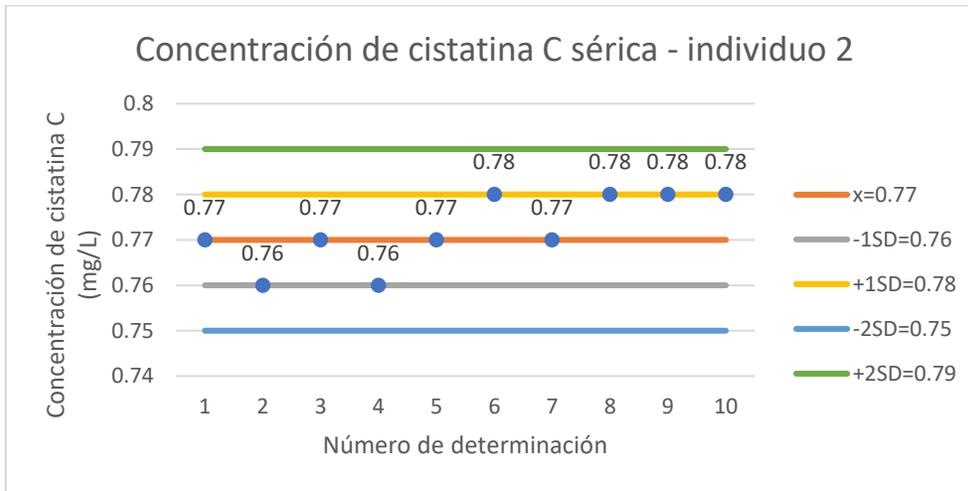
Para el individuo uno se tuvo una media de cistatina C de 0.78 mg/L y una desviación estándar de 0.01 mg/L, el coeficiente de variación intramuestra fue de 1.54%.

**GRÁFICO 6**



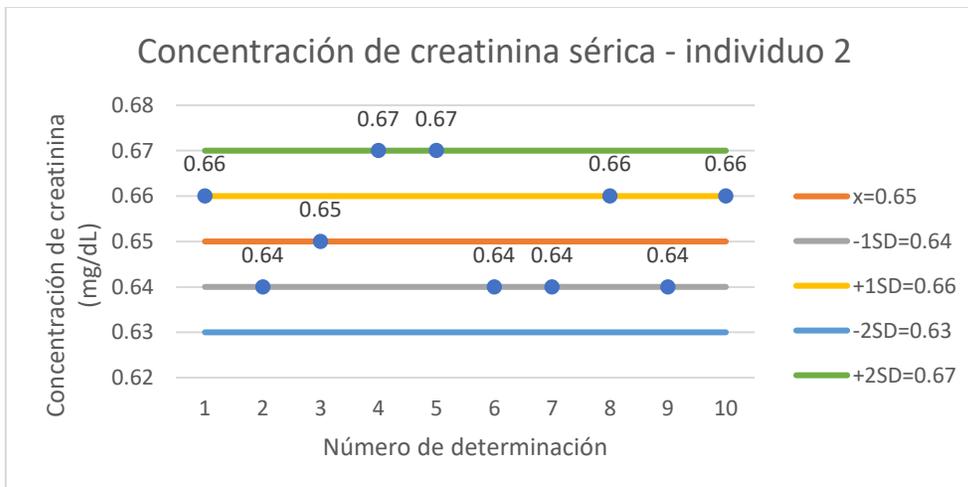
Para el individuo uno se tuvo una media de creatinina de 0.78 mg/dL y una desviación estándar de 0.02 mg/L, el coeficiente de variación intramuestra fue de 3.08%.

## GRÁFICO 7



Para el individuo dos se tuvo una media de cistatina C de 0.77 mg/L y una desviación estándar de 0.01 mg/L, el coeficiente de variación intramuestra fue de 1.02%.

## GRÁFICO 8



Para el individuo dos se tuvo una media de cistatina C de 0.65 mg/dL y una desviación estándar de 0.01 mg/L, el coeficiente de variación intramuestra fue de 1.92%.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

*-De los objetivos: "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para hombres en la población salvadoreña" y "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para mujeres en la población salvadoreña".*

Por medio del procesamiento y análisis de muestras de los pacientes del Hospital Nacional Rosales que cumplían los criterios de inclusión, se determinó, utilizando la variante turbidimétrica para la cuantificación de cistatina C, las concentraciones de esta en las 161 muestras recolectadas en los dos meses que comprendía el periodo de muestreo, de las cuales 75 muestras correspondían al género masculino y 86 al femenino.

Se eliminaron datos atípicos para cada una de las series de datos (hombres y mujeres), de acuerdo al método de Tukey que establece calcular el primer (Q1), segundo (Q2) y tercer cuartil (Q3) y obtener el rango intercuartil (RIC) de la diferencia del tercero menos el primero, se calculan los límites inferior y superior dentro de los cuales están los datos aptos para establecer el intervalo de la siguiente manera: límite inferior =  $Q1 - 1.5 \times RIC$ ; y límite superior =  $Q2 + 1.5 \times RIC$ ; de esta manera se obtuvieron 64 datos depurados para hombres y 68 para mujeres.

Luego para cada serie se calculó el valor promedio y la desviación estándar de los datos de cistatina C sérica de los pacientes, se sumó y restó 2 desviaciones al promedio obtenido, para delimitar el intervalo de referencia el cual fue de 0.66 a 1.5 mg/L para hombres y 0.64 a 1.36 mg/L para mujeres, intervalos diferentes a los que establecía el inserto de la prueba.

Dichos intervalos de referencia eran desconocidos para nuestra investigación, por lo tanto, su obtención fue de suma importancia para una interpretación más precisa de los resultados de la prueba y así implementar su uso de forma rutinaria en el diagnóstico precoz de enfermedad renal.

*-Del objetivo: "Determinar si existe correlación de la tasa de filtración glomerular obtenida por depuración de creatinina en orina de 24 horas con la obtenida por las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS".*

Primeramente, en el instrumento de recolección de datos, se registraron todas las depuraciones de creatinina en orina de 24 horas de los pacientes, además del género, edad, dato de cistatina C sérica y dato de creatinina sérica por paciente, estos datos fueron aplicados en cada una de las ecuaciones para la estimación de la tasa de filtrado glomerular.

Nuestra investigación estaba enfocada en realizar dos correlaciones, ambas destinadas a mostrar y analizar el grado de reciprocidad entre la TFG obtenida a partir de la depuración de creatinina en orina de 24 horas con cada una de las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS.

Para ello fue necesario hacer uso del coeficiente de correlación  $r$  de Pearson. En la primera correlación entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con la ecuación CKD-EPI CYS, el coeficiente de correlación calculado fue de 0.1319 indicando correlación positiva muy cercana a cero, para expresar su significado de una manera diferente se calculo el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) que consistía en elevar el  $r$  de Pearson al cuadrado, el resultado fue de 0.0174, lo cual expresa que el solo el 1.74% de los valores de TFG obtenidos por CKD-EPI CYS siguen el

mismo comportamiento que el de la depuración de creatinina (si aumenta la depuración de creatinina aumenta la TFG por CKD-EPI CYS), el restante 98.26% no presenta ninguna relación entre sí.

Así también en la correlación entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con la ecuación CKD-EPI CREA-CYS, la  $r$  de Pearson dio un resultado de 0.1435, mostrando, al igual que la anterior, una correlación positiva muy débil. Así mismo se obtuvo el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), dando un resultado de 0.0206, lo que indica que un 2.06% de los valores de TFG obtenidos por CKD-EPI CREA-CYS siguen el mismo comportamiento que el de la depuración de creatinina, el 97.94% restante no presenta ninguna relación entre sí.

Por tanto, aceptamos la hipótesis de investigación que afirma que la TFG obtenida por la depuración de creatinina en orina de 24 horas tendrá una correlación positiva con ambas fórmulas, aunque es importante tener en cuenta el poco grado de correlación entre ellas ya que las fórmulas están destinadas a detectar estadios precoces de enfermedad renal, lo que demuestra la alta sensibilidad que posee la cistatina C en relación a la creatinina en el cálculo de la TFG.

*-Del objetivo: "Determinar el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de creatinina sérica y para prueba de cistatina C sérica".*

Por último, se determinó la dispersión intramuestra de los datos de creatinina y cistatina C séricas, por medio del coeficiente de variación. Para ello se seleccionaron dos individuos en condiciones médicas óptimas a los cuales se les tomó una muestra de sangre en tubo tapón rojo

con gel separador de 10 ml, las muestras se centrifugaron y cada una se dividió en 10 alícuotas de 200ul, las cuales fueron procesadas para las pruebas de creatinina y cistatina C séricas, dichos resultados se recopilaron para calcular el coeficiente de variación.

Los resultados indicaron, para el individuo uno, un coeficiente de variación para la prueba de creatinina sérica de 3.08% en contraste con el de la prueba de cistatina C sérica en la que se obtuvo un coeficiente de variación 1.54%. En el caso del individuo número dos, se tuvo un coeficiente de variación de 1.92% para la prueba de creatinina sérica y de 1.02% para la prueba de cistatina C.

Podemos analizar así, que hay una menor dispersión de los datos intramuestra en la prueba de cistatina C en ambos sujetos, ya que el coeficiente de variación es menor, notando, además, que es aproximadamente la mitad del de la prueba de creatinina sérica, datos que también se ven reflejados en los resultados de las determinaciones.

Por tanto, aceptamos la hipótesis de investigación que afirmaba que el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de cistatina C sérica sería menor al de la prueba de creatinina sérica.

## CONCLUSIONES

*-De los objetivos: "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para hombres en la población salvadoreña" y "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para mujeres en la población salvadoreña".*

Los intervalos de referencia para cistatina C presentan diferencias entre cada investigación realizada, esto porque cada población de la que se obtienen es diferente, por tanto se concluye la importancia que tiene el que los laboratorios clínicos establezcan sus propios intervalos de referencia según lo que dicta la norma ISO 15189:2012; ya que los intervalos obtenidos para hombres que fueron de 0.66 a 1.5 mg/L y los de mujeres que fueron de 0.64 a 1.36 mg/L, no se correspondieron a aquellos que establece el inserto de la prueba que eran de 0.5 a 1.0 mg/L, esto ya que la población salvadoreña es diferente a la población de la cual fueron obtenidos dichos intervalos, no obstante los obtenidos en esta investigación si se asemejaron a los resultados que otros autores señalan.

*-Del objetivo: "Determinar si existe correlación de la tasa de filtración glomerular obtenida por depuración de creatinina en orina de 24 horas con la obtenida por las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS".*

Se concluye que se obtuvo una correlación positiva muy cercana a cero, lo que indica una correlación muy débil, casi ausente, entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas con cada una de las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS, esto probablemente ya que las

ecuaciones basadas en cistatina C presentan una mayor sensibilidad frente a cambios en la tasa de filtración glomerular, razón por la cual se utilizan para detección de estadios de enfermedad renal precoz; así mismo es de hacer notar que las muestras con las que se trabajó en esta investigación eran de pacientes con sospecha de enfermedad renal (razón por la cual tenían solicitud de depuración de creatinina en orina de 24 horas), a pesar que los resultados de otras pruebas de laboratorio como proteínas en orina, ácido úrico, no parecían indicar mal funcionamiento renal.

Es de hacer énfasis también en que la depuración de creatinina en orina de 24 horas no sigue un procedimiento estandarizado en el cual se establezca una cantidad de agua determinada a beber por el paciente en el lapso de las 24 horas en las que se recolecta la orina y por lo tanto el resultado carece de validez.

*-Del objetivo: "Determinar el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de creatinina sérica y para prueba de cistatina C sérica".*

Concluimos que la prueba de cistatina C sérica es mejor que la prueba de creatinina sérica, dado que los resultados de esta, muestran una menor dispersión en sus datos con respecto a aquellos obtenidos por creatinina en ambos individuos, por tanto, podemos afirmamos que la prueba de cistatina C presenta una mayor precisión que la prueba de creatinina lo que hace que el resultado sea más confiable.

## RECOMENDACIONES

*-De los objetivos: "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para hombres en la población salvadoreña" y "Establecer el intervalo de referencia de la prueba de cistatina C sérica para mujeres en la población salvadoreña".*

Se recomienda a los laboratorios clínicos cumplir lo que indica la norma ISO 15189:2012 en el punto 5.5.2 de establecer los intervalos de referencia para cada una de sus pruebas, dado que como pudimos observar estos podrían variar respecto al que establecen los insertos, dando así, un mal criterio para la toma de decisiones clínicas.

Así mismo se recomienda seguir la guía del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP28-A3C: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 3rd Edition; que establece los pasos a seguir para establecer intervalos de referencia biológicos.

Todo lo anterior con el fin de dar el paso hacia la nueva era de laboratorios acreditados por la OSA (Organismo Salvadoreño de Acreditación).

*-Del objetivo: "Determinar si existe correlación de la tasa de filtración glomerular obtenida por depuración de creatinina en orina de 24 horas con la obtenida por las ecuaciones CKD-EPI CYS y CKD-EPI CRE-CYS".*

Se recomienda a los hospitales sustituir la depuración de creatinina en orina de 24 horas, por las ecuaciones que utilizan cistatina C, CKD-EPI CYS o CKD-EPI CREA-CYS, en la estimación de la tasa

de filtración glomerular, brindando así un diagnóstico más preciso y apoyando el pronóstico de enfermedad renal.

Se recomienda a futuros investigadores realizar estudios que permitan conocer la confiabilidad que tiene la prueba de depuración de creatinina en orina de 24 horas, en la evaluación de daño renal, por la poca correlación encontrada en los resultados; así como también se recomienda estandarizar dicha prueba, para eliminar los problemas que puedan llevar a un resultado de poca confiabilidad.

A todo el involucrado en las ramas médicas, actualizarse en los nuevos datos generados por las diversas investigaciones sobre los usos de las distintas ecuaciones para la estimación de tasa de filtrado glomerular y sobre el uso de la cistatina C, para obtener así un conocimiento actualizado sobre las nuevas metodologías para evaluar el funcionamiento renal y sobre la evaluación de enfermedad renal, así como la importancia que tiene un diagnóstico precoz.

*-Del objetivo: "Determinar el coeficiente de variación intramuestra para la prueba de creatinina sérica y para prueba de cistatina C sérica".*

A los laboratorios clínicos se les recomienda la implementación de la prueba de cistatina C sérica dado que posee una mayor precisión en las determinaciones en contraste con la creatinina que muestra un mayor coeficiente de variación.

Se recomienda al MINSAL realizar más estudios para verificar que la cistatina C es en realidad superior en sus resultados en comparación a la creatinina ya que esto permitirá un diagnóstico

más eficiente a los pacientes en riesgo de padecer enfermedad renal, así mismo se recomienda su uso junto con las ecuaciones basadas en ella, en estudios para determinar la prevalencia de la enfermedad a fin de tener un mayor control epidemiológico.

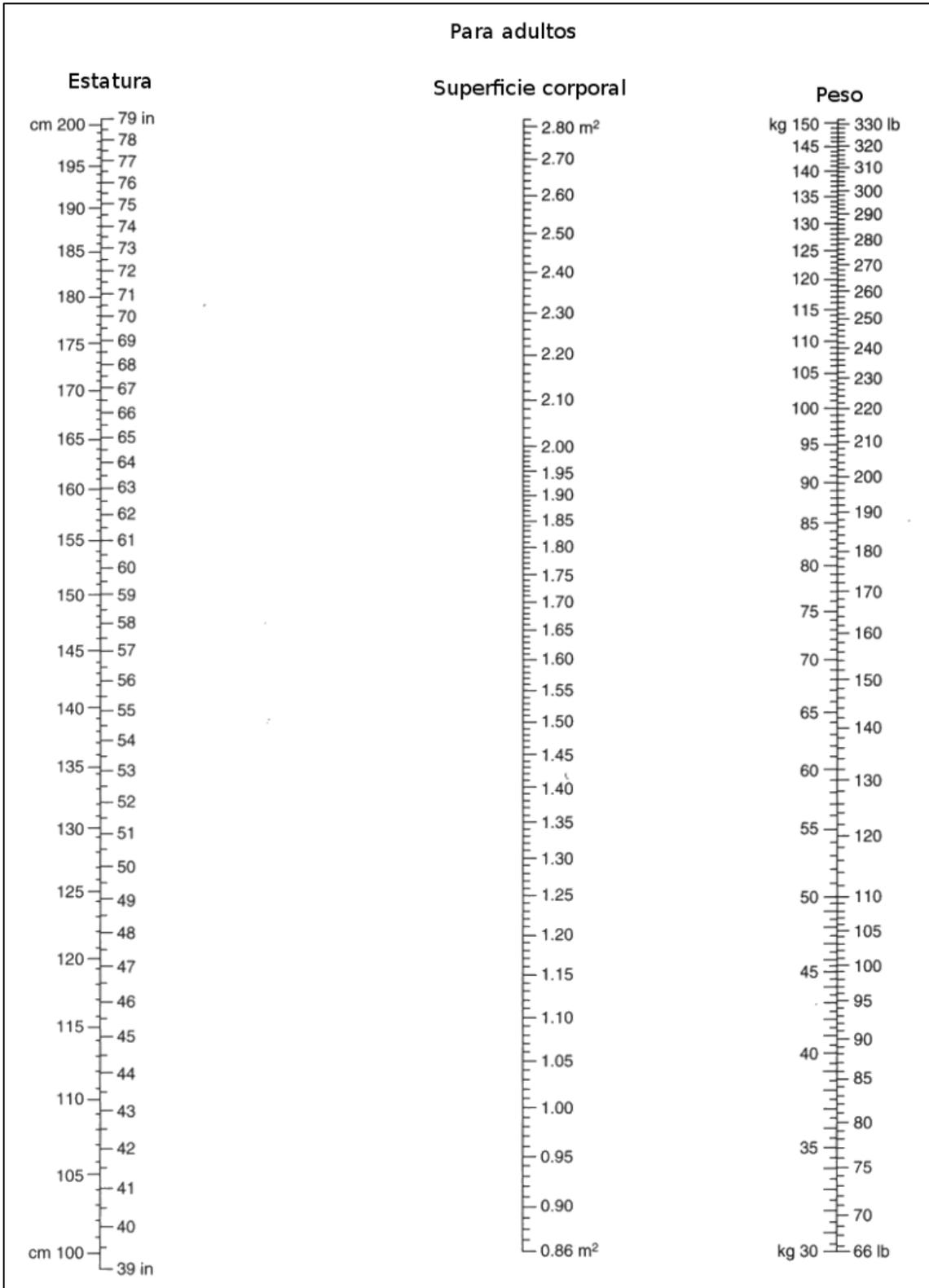
## ANEXOS

### ANEXO 1 – CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		
Estadio	Descripción	TFG
1	Lesión renal con TFG normal o aumentado	≥ 90
2	Disminución leve de la TFG	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución severa de la TFG	15-29
5	Fallo renal	< 15

Adaptado de National Kidney Foundation, 2009.

**ANEXO 2 – TABLA PARA CÁLCULO DE SUPERFICIE CORPORAL.**



## ANEXO 3 – FÓRMULAS PARA ESTIMACIÓN DE TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR.

### 3-A: Depuración de creatinina en orina de 24h:

$$\text{TFG} = \text{Cre.urinaria} \times \text{volumen urinario} \times 1.73 / \text{Cre.sérica} \times 1440 \times \text{SC}$$

### 3-B: Cockcroft-Gault:

$$\text{TFG} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / \text{Cre.sérica} \times 72$$

Notas:

- Sí es paciente femenino x 0.85

### 3-C: MDRD:

$$\text{TFG} = 186 \times \text{Cre.sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203}$$

Notas:

- Sí es paciente femenino x 0.742

### 3-D: CKD-EPI CYS:

$$\text{TFG} = 133 \times (\text{CysC}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{edad}}$$

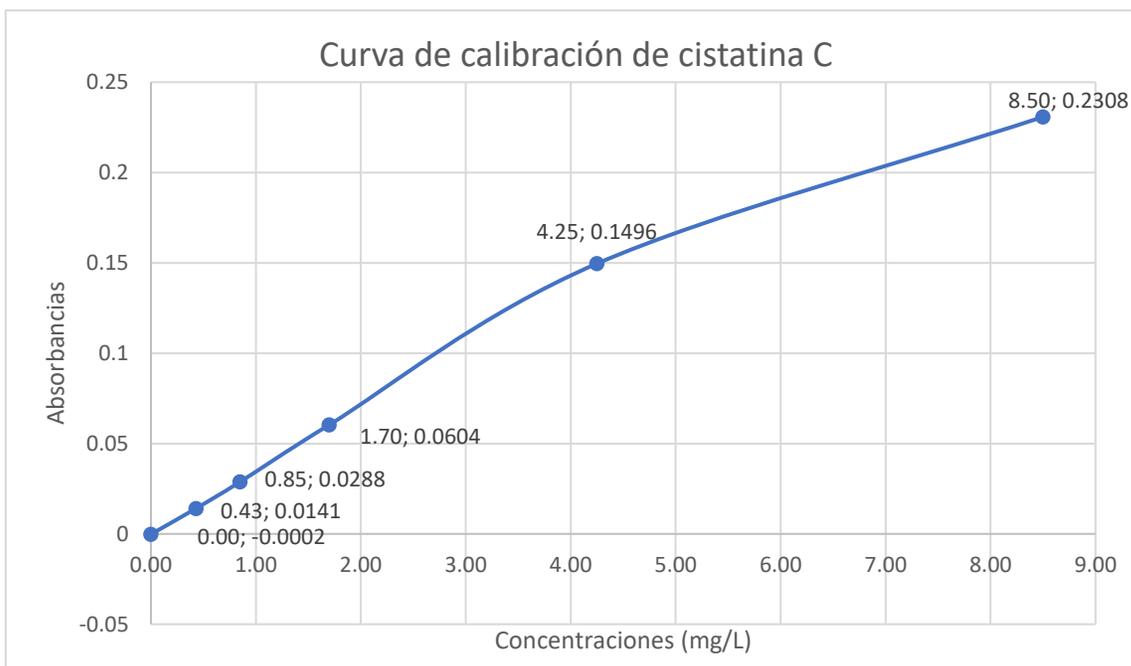
Notas:

- Sí la concentración de cistatina C es mayor a 0.8 usar  $(\text{CysC}/0.8)^{-1.328}$
- Sí es paciente femenino x 0.932

### 3-E: CKD-EPI CRE-CYS:

Género	Creatinina	Cistatina C	Fórmula:
Hombre	≤0.9	≤0.8	$TFG = 135 \times (CreaS/0.9)^{-0.207} \times (Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{edad}$
Hombre		>0.8	$TFG = 135 \times (CreaS/0.9)^{-0.207} \times (Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{edad}$
Hombre	>0.9	≤0.8	$TFG = 135 \times (CreaS/0.9)^{-0.601} \times (Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{edad}$
Hombre		>0.8	$TFG = 135 \times (CreaS/0.9)^{-0.601} \times (Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{edad}$
Mujer	≤0.7	≤0.8	$TFG = 130 \times (CreaS/0.7)^{-0.248} \times (Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{edad}$
Mujer		>0.8	$TFG = 130 \times (CreaS/0.7)^{-0.248} \times (Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{edad}$
Mujer	>0.7	≤0.8	$TFG = 130 \times (CreaS/0.7)^{-0.601} \times (Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{edad}$
Mujer		>0.8	$TFG = 130 \times (CreaS/0.7)^{-0.601} \times (Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{edad}$

### ANEXO 4 – CURVA DE CALIBRACIÓN DE CISTATINA C



## ANEXO 5 – INSERTO DE LA PRUEBA DE CISTATINA C.

**K-ASSAY®**

KRIVIA BIOMEDICAL COMPANY

# Cystatin C

For the Quantitative Determination of Human Cystatin C in Serum or Plasma

Cat. No. KAI-073 / KAI-074

### INTENDED USE

For the quantitative determination of human cystatin C in serum, EDTA plasma, or lithium heparin plasma by immunoturbidimetric assay. Cystatin C measurements are used as an aid in the diagnosis and treatment of renal diseases. FOR *IN VITRO* DIAGNOSTIC USE.

### INTRODUCTION AND SUMMARY

Cystatin C is a small, 13.4 kDa, non-glycosylated basic protein belonging to the cystatin super-family of cysteine protease inhibitors. Cystatin C is produced by virtually all nucleated cells, and is present in all investigated body fluids. The production rate is constant and is unaffected by inflammatory processes, gender, age, and muscle mass.<sup>1</sup> In normal kidneys, cystatin C is almost freely filtered through the glomerular membrane and then nearly completely reabsorbed and degraded by proximal tubular cells. Therefore, the plasma concentration of cystatin C is almost exclusively determined by the glomerular filtration rate (GFR), making Cystatin C an excellent indicator of GFR function. Numerous studies and a meta-analysis incorporating 4,492 subject samples have shown that serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker for GFR function.<sup>2</sup>

### PRINCIPLE OF TEST

The **K-ASSAY®** Cystatin C quantifies the cystatin C in the patient's serum or plasma based on immunoturbidimetric assay.

The cystatin C reagent contains a suspension of latex particles coated with purified goat anti-human cystatin C polyclonal antibodies. A sample is mixed with this suspension. The resulting immune complexes are measured by turbidimetry. The signal generated is correlated with the concentration of cystatin C in the sample. By interpolation on a standard curve, the concentration of cystatin C in the sample is calculated.

The **K-ASSAY®** Cystatin C assay can be run using a two-reagent clinical chemistry analyzer. Six calibrators are provided in the **K-ASSAY®** Cystatin C Calibrator. These calibrators are used to prepare a calibration curve for quantifying the levels of cystatin C present in the patient's serum or plasma sample.

### KIT COMPOSITION

#### Reagents (Liquid Stable)

R-1: Buffer Reagent, pH 7.5  
50 mM HEPES  
1700 mM Sodium Chloride  
± 0.1% Sodium Azide

R-2: Latex Suspension, pH 6.0  
0.11% (w/v) solution of latex particles  
coated with goat anti-human cystatin C antibodies  
25 mM MES

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

FOR *IN VITRO* DIAGNOSTIC USE. Rx only.

Not to be used internally in humans or animals. Normal precautions exercised in handling laboratory reagents should be followed.

Do not mix or use reagents from one test kit with those from a different lot number.

Do not use reagents past their expiration date stated on each reagent container label.

Do not pipette by mouth. Avoid ingestion and contact with skin.

Reagents in this kit contain sodium azide as a preservative. Sodium azide may form explosive compounds in metal drain lines. When disposing of reagents through plumbing fixtures, flush with copious amounts of water.

For further information, refer to "Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts," in the Manual Guide-Safety Management No. CDC-22 issued by the Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia.

### REAGENT PREPARATION

Reagents are ready to use and do not require reconstitution.

### STORAGE AND HANDLING

All reagents should be stored refrigerated (2-8°C). Return all reagents to 2-8°C promptly after use. Unopened reagents can be used for up to 18 months from the date of manufacture, as indicated by the expiration date on package and bottle labels.

## REAGENT STABILITY

Opened reagents can be used for one month if stored at 2-8°C. Discard reagents if they become contaminated. Evidence of obvious precipitation in reagent 2 (R-2) solution is cause to discard.

## INSTRUMENT

Measurement of absorbance is to be made with an instrument able to accurately read absorbance at 570 nm. Refer to the instrument manual from the manufacturer regarding the following:

- Use or function
- Installation procedures and requirements
- Principles of operation
- Performance characteristics, operating instructions
- Calibration procedures including materials and / or equipment to be used
- Operational precautions, limitations, and hazards
- Service and maintenance information

## SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

It is recommended that specimen collection be carried out in accordance with CLSI document M29-A3. No method can offer complete assurance that human blood samples will not transmit infection. Therefore, all blood samples should be considered potentially infectious.

Serum or plasma (EDTA or lithium heparin) test samples must be collected in the manner routinely used for clinical laboratory tests. Freshly drawn serum is preferred and should be used within the day of collection. Samples may also be stored refrigerated (2-8°C) for five days or at -30°C for up to 1 year. Avoid excessive freeze/thaw of specimens.<sup>3,4</sup>

Use plastic tubes for storing the samples, do not use glass.

## AUTOMATED ANALYZER APPLICATION

Suitable for two-reagent automated analyzers that use a multi-point calibration method.

## PROCEDURE

### Materials Supplied

#### KAI-073 Cystatin C

Reagent 1 (R-1) Buffer Reagent 1 x 10 mL  
Reagent 2 (R-2) Latex Suspension 1 x 10 mL

#### KAI-074 Cystatin C (L)

Reagent 1 (R-1) Buffer Reagent 2 x 10 mL  
Reagent 2 (R-2) Latex Suspension 2 x 10 mL

### Materials Required But Not Supplied

Calibrators: **K-ASSAY** • Cystatin C Calibrator, Cat. No. KAI-099C (6 calibrators containing known amounts of human cystatin C).

Two-Reagent Clinical Chemistry Analyzer:  
Capable of accurate absorbance readings at 570 nm  
Capable of accurately dispensing the required volumes  
Capable of maintaining 37°C

**K-ASSAY** • Cystatin C

## Assay Procedure

An example of automated application:

Sample	3.0 µL
↓	
• ← R-1 (Buffer Reagent)	120 µL
↓	37°C, 5 min.
• ← R-2 (Latex Suspension)	120 µL
↓	37°C, 5 min.
2-point endpoint, 570/800 nm	

Note: Allow all reagents and specimens to warm to room temperature. Mix all reagents gently before using.

## Automated Method (Example)

Chemistry Parameters for Automatic Analyzer

INSTRUMENT	Roche / Hitachi 917
TEMPERATURE	37°C
TEST	(CysC)
ASSAY CODE	(2 POINT END)(10) (18)(28)(0)(0)
WAVELENGTH	(800) (570)
SAMPLE VOLUME	(3.0) (0.0) (0)
R-1 VOLUME (R1)	(120) (0)
R-2 VOLUME (R2)	(120) (0)
ABS. LIMIT (SLOPE)	(32000) (INCREASE)
PROZONE LIMIT	(-32000) (34) (LOWER)
CALIB. TYPE	(SPLINE)
POINT	(6)
SPAN POINT	(6)
SD LIMIT	(999)
DUPLICATE LIMIT	(10000)
SENSITIVITY LIMIT	(0)
S1ABS RANGE	(-32000) (32000)
INSTRUMENT FACTOR	a=(1.0) b=(0.0)
UNIT	(mg/L)
STD.(1) Conc.-POS.	(*1) - (1)
STD.(2) Conc.-POS.	(*2) - (2)
STD.(3) Conc.-POS.	(*3) - (3)
STD.(4) Conc.-POS.	(*4) - (4)
STD.(5) Conc.-POS.	(*5) - (5)
STD.(6) Conc.-POS.	(*6) - (6)

\* 1-6 Input concentration of calibrators

Parameters for other automated analyzers are available.

## CALIBRATION

It is recommended that cystatin C levels be determined using a multi-point calibration curve prepared using the **K-ASSAY** • Cystatin C Calibrator. On the Roche / Hitachi 917, calibration curves were found to be stable for up to one month. However, it is recommended that the user determine calibration curve frequency as this depends on the instrument and type/number of other assays being performed

## QUALITY CONTROL

Normal and abnormal controls of known concentration should be included in each assay performed. These controls should fall within the ranges established by each lab for the particular lot of controls. The validity of the assay is in question if the value for the controls generated by the assay's calibration curve does not fall within the stated range. Recalibrate if the value determined for the controls falls outside the established recovery range.

## RESULTS / CALCULATIONS

Cystatin C levels are determined using the prepared calibration curve.

## LIMITATIONS OF PROCEDURE

The measuring range for cystatin C is between 0.40 and 8.00 mg/L (0.34 - 6.80 mg/L ERM-DA471/IFCC Standardized). Grossly lipemic samples and samples with very high triglyceride concentrations should be diluted 1 part sample with 4 part isotonic saline or filtered to decrease nonspecific light scattering. Multiply results by 5 to compensate for the dilution.

If the cystatin C concentration of a patient sample is greater than 8.00 mg/L (6.80 mg/L ERM-DA471/IFCC Standardized), dilute 1 part sample with 3 parts isotonic saline and re-assay. Multiply results by 4 to compensate for the dilution.

## PERFORMANCE

### Precision

The precision for the **K-ASSAY** • Cystatin C assay was determined using packaged reagents, control material, and a Roche / Hitachi 917 analyzer according to the CLSI EP5-A2 guideline.

	Sample			
	1	2	3	4
N	80	80	80	80
Mean (mg/L)	0.511	0.968	1.999	4.389
Within Run S.D.	0.006	0.007	0.013	0.030
Within Run C.V. %	1.094	0.712	0.640	0.690
Between Run S.D.	0.005	0.024	0.019	0.079
Between Run C.V. %	1.066	2.496	0.960	1.811
Between Day S.D.	0.005	0.017	0.014	0.023
Between Day C.V. %	0.928	1.776	0.707	0.525
Total S.D.	0.007	0.024	0.027	0.088
Total C.V. %	1.421	2.462	1.353	2.008

## Accuracy / Correlation

Testing was performed on a Roche / Hitachi 917 analyzer according to the CLSI EP9-A2 guideline. A comparison of the **K-ASSAY** • Cystatin C and another company's cystatin C assay was performed with the following results:

$$y = 1.0093x - 0.0411$$
$$r = 0.9983$$
$$n = 50$$
$$x = \text{another company's cystatin C assay}$$
$$y = \text{K-ASSAY} \bullet \text{Cystatin C Assay}$$

x min = 0.41	y min = 0.40
max = 7.43	max = 7.68
mean = 2.650	mean = 2.633

## Linearity

Testing was performed on a Roche / Hitachi 917 analyzer according to the CLSI EP6-A guideline on diluted samples and the CLSI EP17-A guideline with the following results.

Linearity: 0.06 - 8.00 mg/L (0.05 - 6.80 mg/L\*)

Limit of Blank (LoB) = 0.012 mg/L (0.010 mg/L\*)  
Limit of Detection (LoD) = 0.024 mg/L (0.020 mg/L\*)

(\* ERM-DA471/IFCC Standardized)

## INTERFERENCE

Testing was performed on a Roche / Hitachi 917 analyzer according to the CLSI EP7-A2 guideline with the following results.

Bilirubin, Conjugated:	No interference up to 60 mg/dL
Bilirubin, Unconjugated:	No interference up to 60 mg/dL
Hemoglobin:	No interference up to 900 mg/dL
Intralipid:	No interference up to 11 g/L
Rheumatoid Factor:	No interference up to 1,000 IU/L
Triglycerides:	No interference up to 1,500 mg/dL

## MEASURING RANGE

Measuring Range: 0.40 - 8.00 mg/L (0.34 - 6.80 mg/L\*)

(\* ERM-DA471/IFCC Standardized)

## EXPECTED VALUES

The expected value as per the literature is between 0.5 and 1.0 mg/L.<sup>5</sup> Due to population differences, each laboratory should establish its own expected values using this kit.

## REFERENCES

1. Grubb, A.O. "Cystatin C – properties and use as diagnostic marker." *Adv Clin Chem* 35: 63-99, 2000.
2. Dharmidharka, V.R. and Kwon C. and Stevens, G. "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis." *Am J Kidney Dis* 40: 221-226, 2002.
3. *Clin. Chem* 1994, 40(10), 1921-6.
4. *Clin. Chem* 1997, 43(6), 1016-22.
5. Tietz, N.W. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4<sup>th</sup> ed., 2005.

**ANEXO 6 – INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS PARA VALORES DE CREATININA, CISTATINA C Y DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS.**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA VALORES DE CISTATINA C, CREATININA Y DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS.**

Nº CORRELATIVO	EDAD	GENERO	CREATININA SERICA	CISTATINA C SERICA	DEP. CREA. 24HRS.
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					

**ANEXO 7 – INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS PARA TASAS DE FILTRADO GLOMERULAR.**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA TASAS DE FILTRADO GLOMERULAR  
ESTIMADAS POR DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS Y ECUACIONES  
CKD-EPI CYS Y CKD-EPI CRE-CYS**

<b>Nº CORRELATIVO</b>	<b>DEP. CREA. 24HRS.</b>	<b>CKD-EPI CYS</b>	<b>CKD-EPI CRE-CYS</b>
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

## REFERENCIAS

1. Tortora G, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 13a ed. EUA: Panamericana; 2013
2. Guyton H, Hall JE. Guyton & Hall textbook of medical physiology. 13a ed. Pennsylvania: Elsevier; 2016.
3. Burtis C, Bruns DE. Tietz Fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7a ed. USA: Saunders; 2014.
4. Mundt LA, Shanahan K. Graff's Textbook of Routine Urinalysis and Body Fluids. 2a ed. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
5. Diabetes [Internet]. Kidneyfund.org. 2018 [citado 29 jun 2018]. Disponible en: <http://www.kidneyfund.org/prevention/are-you-at-risk/diabetes.html>
6. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol?. Clinical Kidney Journal. 2016;9(5):682-699.
7. Bishop ML. Clinical Chemistry: Principles, Techniques and Correlations. 7a ed. México: McGraw-Hill; 2013.
8. Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del índice de Filtrado Glomerular. Acta bioquím clín latinoam. 2011;45(2):265-272.
9. Avendaño LH, García PA, Rodríguez MA, Díaz CC, de los Ríos JE, Peláez SL. Nefrología Clínica. 3a ed. Argentina: Panamericana; 2008.

10. Fernández García M, Coll E, Ventura Pedret S, Bermudo Guitarte C, Cárdenas Fernández MC, Cortés Rius M, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2011;4(1):50-62.
11. Newman D. Cystatin C. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2002;39(2):89-104.
12. Treviño BA, Baca ER, Meza CC, Chávez ZMI, Gamboa MVE. Medición de la filtración glomerular comparativa por cistatina C y métodos convencionales basados en la depuración de creatinina. *Rev Hosp Jua Mex*. 2010;77(1):22-27.
13. Cystatin c what is its role in estimating GFR? [Internet]. *Kidney.org*. 2009 [citado 29 jun 2018]. Disponible en: [https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0204\\_GAJ\\_CystatinC.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0204_GAJ_CystatinC.pdf)
14. Alcázar R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular: Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)*. 2010; 30(2):143-146.
15. Arreola JM, Rincón R, Cruz C, Belmont T, Correa R, Niño JA. Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal. *Nefrología (Madr.)*. 2014;34(5):591-598.
16. Cystatin C Based Equations - CKD-EPI [Internet]. *CKD-EPI*. 2014 [citado 29 jun 2018]. Disponible en: <http://ckdepi.org/equations/cystatin-c-based-equations/>