



Cistatina C. Nuevo marcador de función renal

I. M^a Arias, A. Pobes* y M. Baños*

Servicio de Medicina Interna. *Servicio de Nefrología. Hospital de Cabueñes. Gijón.

CISTATINA C. NUEVO MARCADOR RENAL

Con el progresivo envejecimiento de la población se está produciendo un aumento paralelo de la prevalencia de individuos que presentan insuficiencia renal crónica. España tiene en torno a un 10% de su población con 65 años o más, lo que tiene una indudable repercusión social y sanitaria. Esto a su vez produce un incremento de la incidencia de los pacientes que llegan a insuficiencia renal terminal. La detección precoz de la insuficiencia renal en sus grados más leves permite el inicio de las medidas secundarias de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo. Con esto se conseguiría ralentizar el deterioro de la función renal y por tanto retrasar la aparición de insuficiencia renal terminal y la utilización de tratamiento renal sustitutivo. En diversos estudios americanos entre el 25 y el 50% de los pacientes que comienzan tratamiento renal sustitutivo requieren de diálisis antes de un mes de su primera consulta^{1,2}, y en estos pacientes las tasas de mortalidad son mayores cuanto más tarde se les refiere al especialista. Una de las causas principales que dificultan la detección precoz de la enfermedad renal progresiva es que cursa frecuentemente de manera asintomática, y especialmente que la estimación del filtrado glomerular se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, que no refleja adecuadamente la función renal pues no se eleva hasta que la filtración glomerular desciende por debajo del 50% del valor normal, además de que también varía con la edad, el peso, el sexo y el ejercicio físico. Recientemente se ha publicado una guía de la National Kidney Foundation recomendando la utilización de ecuaciones a partir de la concentración de creatinina sérica y de variables como la edad, el sexo, la raza y la masa corporal para una valoración más exacta de la función renal³⁻⁵. Se hace necesaria pues un método alternativo que pudiera sustituir

a la creatinina sérica como valor rutinario de detección precoz de la insuficiencia renal en sus primeras fases. Dicho método debería ser por supuesto más sensible y específico que la propia creatinina así como igualmente reproducible, técnicamente sencillo y económico. Uno de los métodos considerados de referencia es uno de los primeros marcadores exógenos utilizados, la inulina. Posteriormente también se han utilizado marcadores isotópicos, siendo muy fiables pero de mayor coste y de difícil manejo. Otro de los últimos métodos de medición es el aclaramiento de iohexol con similar eficacia que el aclaramiento de inulina, pero manteniendo las limitaciones de los marcadores exógenos.

Actualmente los métodos más utilizados para medir la función renal son marcadores endógenos como la concentración sérica de creatinina y el aclaramiento de creatinina. La creatinina es secretada en el túbulo renal proximal y debido a su mecanismo de transporte al llegar a un máximo de filtración glomerular disminuye para valores menores de filtración, por lo que en la enfermedad renal crónica el aclaramiento de creatinina disminuye con el tiempo⁶.

Actualmente la recogida de orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina es el método más utilizado universalmente en la práctica clínica para medir la función renal, pero es sabido que está sujeta a problemas en relación con su correcta recogida que se hace engorrosa fuera del ambiente hospitalario.

La concentración sérica de cistatina C se correlaciona muy bien con el aclaramiento de creatinina, método que está sujeto a las imprecisiones de la recogida de orina de 24 horas y diversas interferencias analíticas, lo que ha precipitado la realización de diversos estudios en los últimos años valorando este nuevo marcador renal⁷⁻¹⁰. La cistatina C es una proteína de 13kDa de peso molecular no glicosilada producida por todas las células nucleadas. El bajo peso molecular y un alto punto isoeléctrico permiten a la cistatina C ser filtrada libremente y reabsorbida en el túbulo renal, además su producción es estable por lo que es un buen indicador de evaluación de la tasa de filtración glomerular. Existen estudios que demuestran el beneficio de la utilización

Correspondencia: Isabel María Arias Miranda
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cabueñes
Camino de Cabueñes, s/n.
33394 Gijón
E-mail: ariasmir@yahoo.es

de los niveles de cistatina C respecto a los niveles de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina en diversas enfermedades renales como por ejemplo la nefropatía IgA, refiriendo la posibilidad de predecir el pronóstico de una manera más temprana en estos pacientes¹¹.

Respecto a trabajos con enfermos diabéticos, la mayoría diabéticos tipo 2, los estudios son controvertidos. Entre otros Mussap y cols. comentan la mayor especificidad de la cistatina C en la evaluación de la función renal, resaltando la falta de precisión de los marcadores tradicionales en la detección de cambios tempranos del filtrado glomerular y en la monitorización del curso de la nefropatía diabética¹²⁻¹⁵.

Recientemente Tan y cols. han realizado un estudio sobre la exactitud y la fiabilidad de la medición de la función renal en pacientes con diabetes tipo 1 comparando la cistatina C y la creatinina, utilizando el aclaramiento de iohexol como patrón oro. Debido a la importancia de detectar precozmente el inicio de la nefropatía en estos pacientes, se seleccionaron casos con niveles de creatinina dentro de la normalidad, señalando a la cistatina C como un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal teniendo más exactitud que la creatinina, que la estimación por la fórmula de Cockcroft-Gault y que el aclaramiento de creatinina.

Los niños constituyen otro grupo de pacientes en los que la creatinina no es adecuada para detectar leves reducciones en el filtrado glomerular ya que la edad y la masa muscular lo dificultan. Filler y cols. calcularon la eficacia de un nuevo marcador como la proteína β -trace en comparación con la cistatina C, β_2 -microglobulina y la creatinina en la medición de la función renal en niños. La proteína β -trace es una glicoproteína de bajo peso molecular con 168 aminoácidos que se eleva en pacientes con enfermedades renales. En dicho estudio se muestran a la cistatina C y a la proteína β -trace como dos marcadores de mayor precisión para la detección de moderados descensos del filtrado glomerular en niños¹⁶.

En población adulta una revisión realizada recientemente sobre el tema, demuestra que la cistatina C es al menos tan buen marcador como la creatinina, encontrando en varios estudios la característica de la mayor sensibilidad a pequeños cambios del filtrado glomerular. Asimismo se ha visto que en el caso de la detección temprana del fallo renal agudo se adelantaría uno o dos días respecto al aumento de creatinina sérica¹⁷. También se ha sugerido como marcador más precoz en pacientes con trasplante renal permitiendo un diagnóstico más precoz de la recuperación de la función renal, particularmente en pacientes con retraso en el funciona-

miento del injerto^{18,19}. Uno de los últimos estudios realizados sobre la eficacia de la cistatina C se presenta comparando la excreción de determinadas proteínas y enzimas en el cuadro de la necrosis tubular aguda, en la cual gran parte de los pacientes terminan requiriendo terapia renal sustitutiva. Se objetiva que la excreción aumentada de sustancias como la cistatina C y la alfa1-microglobulina pueden predecir un desarrollo desfavorable de este grave cuadro.

A pesar de la publicación en los últimos años de estudios longitudinales a favor de la cistatina C como medidor de la función renal, comienza a demostrarse la existencia de factores que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar sus resultados. En un estudio cohorte que recoge las características de los niveles de cistatina C y de creatinina en una población de 8.592 individuos, se encuentra que los niveles de cistatina C están influenciados por múltiples factores independientemente de la función renal. Dichos factores son el sexo masculino, la edad, el peso, la altura, el tabaquismo y los niveles elevados de PCR, todos ellos asociados a un incremento de los niveles de cistatina C²⁰.

Es conocido que en la patología tiroidea se altera el filtrado glomerular, de modo que en pacientes con hipotiroidismo se incrementa el nivel de creatinina y disminuye en el hipertiroidismo. Dado que las hormonas tiroideas actúan sobre el metabolismo general podrían influenciar también el nivel de cistatina C independientemente de la función renal. En este sentido también se ha trabajado, concluyendo finalmente con la necesidad de conocer la función tiroidea si se utiliza la cistatina C como marcador de la función renal. En estos pacientes además la creatinina sérica y la fórmula de Cockcroft-Gault son mejores estimadores de la función renal que la cistatina C ya que la disfunción tiroidea tiene un mayor impacto en sus niveles, estando más bajos en el hipotiroidismo y más elevados en el hipertiroidismo²¹.

Otro grupo de pacientes en que han sido cuestionados tanto la creatinina como la fórmula de Cockcroft-Gault, son los afectados de cirrosis hepática, siendo a la vez un grupo de enfermos en los que es fundamental vigilar la función renal. En el grado A de la clasificación de Child permanecen fiables, mientras que en grado C estas pruebas sobrestiman el filtrado glomerular. Esto se puede explicar por la evolución de la enfermedad hepática, la reducción de masa muscular y el desarrollo de retención hídrica con aparición de ascitis, por lo que la creatinina desciende en plasma y el aumento de peso por la ascitis contribuye a la sobrevaloración de la fórmula de Cockcroft-Gault. Orlando y cols. han estudiado el papel de la cistatina C como marcador del

filtrado glomerular en pacientes con descompensación hepática, hallando unos resultados que confirman la pobre sensibilidad de la creatinina. De los cuatro marcadores comparados (creatinina, aclaramiento de creatinina, cistatina C y fórmula de Cockcroft-Gault) la cistatina C es la que ofrece mayor sensibilidad en detectar el deterioro renal en pacientes cirróticos. En la exactitud del diagnóstico la cistatina C es similar al aclaramiento de creatinina en pacientes con descompensación cirrótica, con la ventaja de la cistatina C de evitar los inconvenientes y los frecuentes errores en la recogida de la orina²².

Como conclusión pensamos que la utilidad de la determinación de cistatina C sérica como marcador de filtración glomerular está bien documentada teniendo, para la mayoría de los estudios, ventajas respecto a otros parámetros. Parece por tanto que la cistatina C se presenta como una buena alternativa para valorar la función renal, sobre todo respecto a la creatinina. Es en casos seleccionados como pacientes críticos, ancianos o en determinadas patologías, en que la síntesis de creatinina está comprometida, en los que la determinación de cistatina C sería interesante y justificaría su mayor coste en comparación con la determinación de creatinina²³⁻²⁶. No obstante las desventajas de la cistatina C incluyen la variabilidad individual, el elevado coste de técnica de inmunoensayo y la aparición de factores que influyen en sus resultados, por lo que creemos que en estos momentos no supera a otras herramientas de medición renal como por ejemplo la fórmula de Cockcroft-Gault, igualmente fiable, fácilmente realizable y de menor coste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jungers P: *Screening for renal insufficiency: is it worthwhile? Is it feasible?*. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2082-2084, 1999.
2. Registro de Enfermos Renales Crónicos de Asturias (RERCA). 2002.
3. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical Practise Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-200, 2002.
4. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa, Saha H: Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey. *Clin Chem* 49; 7: 1223-1226, 2003.
5. Wasen E, Isohau R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela S L, Irjala K: Serum cystatin C in the aged: relationships with health status. *Am J Kidney Dis* 42: 36-43, 2003.
6. Riveiro Cruz A, Represa Veiga S, Cordal Martínez T, Louro Carballeira O, Tutor Valcarce JC: Algunas consideraciones prácticas con respecto al uso clínico de la cistatina C sérica como marcador de filtración glomerular. *Rev Clin Esp* 199: 193-197, 1999.
7. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT: A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18 (10): 2024-31, 2003.
8. Xu X, Zou J, Ding X, Xin D, Ren Y: Clinical value of serum cystatin C by ELISA for estimation of glomerular filtration rate. *J Clin Lab Anal* 18 (2): 61-4, 2004.
9. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A: Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 37 (2): 94-7, 2004.
10. Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovic I, Durdevic V, Dukanovic L: Serum cystatin C and beta2-microglobulin as markers of glomerular filtration rate. *Ren Fail* 25 (1): 123-33, 2003.
11. Ayumi Shimizu-Tokiwa, Mami Kobata, Hiroaki Ito, Noriyoshi Kobayashi, Ichiyu Shou, Kazuhiko Funabiki, Mitsumine Fukui, Satoshi Horihoshi, Isao Shirato, Kensuke Saito, Yasuhiko Tomino: Serum Cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than Serum Creatinine. *Nephron* 92: 224-226, 2002.
12. Buysschaert M, Joudi I, Wallemacq P, Michel P, Hermans: Performance of serum Cystatin C versus serum Creatinine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Vol 16; 4: 1320-1321, 2003.
13. Mussap M, Dalla V M, Fioretto P y cols.: Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 61: 1453-1461, 2002.
14. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, Gin H: Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism* 52 (10): 1258-64, 2003.
15. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G: Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *J Intern Med* 256 (6): 510-8, 2004.
16. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 48 (12): 2297-8; author reply 2298, 2002.
17. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66 (3): 1115-22, 2004.
18. Christenson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H: Serum cystatin C is more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurement of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol* 94: 19-27, 2003.
19. Poge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, Gerhardt T, Klehr H U, Sauerbruch T, Woitas RP: Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 26: 55-60, 2003.
20. Knight E L, Jacobien C, Verhave J C, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, De Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels others than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65: 1416-1421, 2004.
21. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 63: 1994-7, 2003.
22. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, Padriani R, Palatini P: Diagnostic value of plasma Cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 48: 850-858, 2002.
23. Shuck O, Teplan V, Javor A, Stolova M, Skibova J: Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 93: 146-51, 2003.

I. M.^a ARIAS y cols.

24. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K: Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 256 (1): 70-8, 2004.
25. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 40 (Pt 6): 648-55, 2003.
26. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G: Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 30 (5): 980-3. Epub 2004 Feb 24, 2004.