

¿Existe relación entre los niveles de cistatina C y el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica?

R. Font¹, M. Prats¹, C. Gutiérrez², A. Bardají³, M. Lalana⁴, J. Marsillach⁵, J. Camps⁵, A. Martínez Veá¹

¹Servicio de Nefrología. ²Unidad de Investigación. ³Servicio de Cardiología. ⁴Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. ⁵Centro de Investigación Biomédica. Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona

Nefrología 2009;29(3):228-235.

RESUMEN

La cistatina C es un marcador de función renal y predictor de morbilidad cardiovascular. En la población general, la cistatina C está condicionada por diversos factores independientes de la función renal, pero es poco conocido qué factores se relacionan con esta proteína en fases avanzadas de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). **Pacientes y métodos:** se estudian 52 pacientes no diabéticos (38 hombres, edad media 49 años) en diferentes estadios de ERC (22 en estadio 3, 25 en estadio 4 y 5 en estadio 5), en los que se determinaron los niveles de cistatina C, filtrado glomerular estimado (MDRD), estado inflamatorio (PCR, IL-6 y fibrinógeno), estrés oxidativo (anticuerpos anti-LDL oxidada, actividad y concentración de paraoxonasa-1 [PON-1]), masa ventricular izquierda (ecocardiograma) y otros factores de riesgo cardiovascular. **Resultados:** los niveles medios de cistatina C fueron de $2,35 \pm 0,9$ mg/l. La cistatina C se correlacionó con los niveles séricos de creatinina, filtrado glomerular estimado, niveles de PTH, y negativamente con los anticuerpos anti-LDL oxidada. Por el contrario, no se encontró ninguna relación entre esta proteína y los marcadores de inflamación, la actividad y concentración de PON, los niveles de colesterol y sus fracciones, triglicéridos, proteinuria, masa ventricular izquierda ni parámetros demográficos como edad, Índice de Masa Corporal (IMC) o tensión arterial. En un análisis de regresión múltiple, después de ajustar por los niveles de PTH y anticuerpos anti-LDL oxidada, sólo el filtrado glomerular estimado se relacionó independientemente con los niveles de cistatina C ($\beta = -0,500$, $p = 0,001$). **Conclusión:** en pacientes no diabéticos con ERC prediálisis, los niveles de cistatina C están estrechamente relacionados con el grado de disfunción renal. El estado inflamatorio, el estrés oxidativo, la masa cardíaca y otros factores de riesgo cardiovascular no son determinantes de los niveles de cistatina C en fases avanzadas de la ERC.

Palabras clave: Cistatina C. Inflamación. Estrés oxidativo. Paraoxonasa-1. Factores de riesgo. Enfermedad renal crónica.

Correspondencia: Alberto Martínez Veá
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.
amartinezv.hj23.ics@gencat.cat

ABSTRACT

*Cystatin C is a marker of renal function and a major cardiovascular risk factor. In the general population, cystatin C appears to be influenced by factors other than renal function alone. However, information for serum cystatin C levels in chronic kidney disease (CKD) is lacking. **Methods:** We studied 52 nondiabetic patients (38 men, mean age 49 years) with CKD stage 3 (22), 4 (25) or 5 (5) who had measurements of serum cystatin C levels, estimated glomerular filtration rate (MDRD), inflammatory (C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen), and oxidative markers (anti-oxidized LDL antibodies, serum paraoxonase-1 activity and concentration), left ventricular mass index by echocardiography and other cardiovascular risk factors. **Results:** Mean cystatin C levels were 2.35 ± 0.9 mg/l. Cystatin C was positively correlated with creatinine serum levels, estimated glomerular filtration rate, PTH levels and negatively with anti-oxidized LDL antibodies. On the other hand, cystatin C was not related to inflammatory markers, serum paraoxonase-1 activity and concentration, proteinuria, HDL or LDL cholesterol, serum triglycerides, left ventricular mass index or demographic factors such as age, body mass index and blood pressure. After adjustment for PTH levels and anti-oxidized LDL antibodies, only estimated glomerular filtration rate was independently related serum cystatin C levels ($\beta = -0.500$, $p = 0.001$). **Conclusion:** In nondiabetic patients with CKD, cystatin C is closely related to the degree of renal dysfunction. In contrast, inflammatory state, oxidative stress, left ventricular mass index and other cardiovascular risk factors are not related to cystatin C levels in this population.*

Key words: Cystatin C. Inflammation. Oxidative stress. Paraoxonase-1. Risk factors. Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La cistatina C es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular producida de forma constante por las células nuclea-

das, que se filtra por el glomérulo y es reabsorbida y degradada a nivel tubular, sin ser reabsorbida hacia el plasma y sin estar sometida a un proceso de secreción tubular.¹ Esta proteína se ha considerado como mejor marcador de la función renal que la creatinina sérica, particularmente en pacientes ancianos y en sujetos con moderada disfunción renal.^{2,3} Estudios epidemiológicos han demostrado que la cistatina C es superior a la creatinina o al filtrado glomerular basado en ecuaciones derivadas de la creatinina, como factor predictivo de morbimortalidad cardiovascular,^{4,7} especialmente en pacientes de edad avanzada^{6,8} y en poblaciones generales sin ERC conocida.⁹ Recientemente, también se ha evidenciado que la cistatina C se asocia a mortalidad global y cardiovascular en pacientes no diabéticos con ERC estadios 3-4.¹⁰

Aunque inicialmente se consideró que esta proteína era independiente de factores extrarrenales,^{2,11,12} en los últimos años se ha demostrado que los niveles de cistatina C también pueden estar condicionados por diversos factores clínicos y demográficos. Así, en población general, la edad, el sexo, la composición corporal, anomalías en las lipoproteínas, presencia de síndrome metabólico, la inflamación y la hipertensión arterial, entre otros, se han relacionado con los niveles séricos de cistatina C.¹³⁻¹⁸ Por el contrario, es poco conocido qué factores extrarrenales se relacionan con los niveles de esta proteína en pacientes con ERC prediálisis.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación existente entre los niveles de cistatina C y diversos factores de riesgo cardiovascular, el estado inflamatorio y el estrés oxidativo en pacientes con ERC prediálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio prospectivo de diseño transversal que incluye 52 pacientes no diabéticos (38 hombres, 14 mujeres), de edades comprendidas entre 30-60 años, afectados de ERC con niveles séricos de creatinina entre 2 y 8 mg/dl. Los pacientes procedían de las consultas externas del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

Metodología

En todos los pacientes se procedió a:

1. Determinación de variables demográficas, clínicas y terapéuticas, incluyendo el IMC y la tensión arterial que se midió con un monitor oscilométrico automatizado (OMRON 705 CP, Healthcare GMBH, Hamburg, Alemania), con el paciente sentado tras cinco minutos de reposo, según las recomendaciones de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología.¹⁹
2. Determinaciones analíticas convencionales que incluían glicemia, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y baja densidad (cLDL), triglicéridos, albúmina, hemoglobina y fibrinógeno.
3. Determinación de la excreción urinaria de proteínas en orina de 24 horas por el método turbidimétrico (Modular DP Hitachi, Roche), con reactivo químico para la precipitación.
4. Determinación de marcadores del estado oxidativo:
 - Paraoxonasa: el cálculo de la actividad de la PON 1 sérica se determinó mediante el valor de hidrólisis de la paraoxonasa a 410 mm y a 37 °C.²⁰ El reactivo contenía 1 mM de paraoxonasa y 1 mM de CaCl₂ en 0,05 M de solución tampón de glicina (pH: 10,5), realizándose el cálculo en un ILab 1800 analizador automático (Instrumentation Laboratorios, Milán, Italia) con medidas de seguridad para la manipulación de los *stocks* de solución de paraoxonasa (gabinete de extracción con protección de guantes y mascarilla para el operador). La actividad de la paraoxonasa se expresó en UI/l.
 - Concentración sérica de PON 1: se determinó mediante técnica de ELISA.²¹
 - Anticuerpos anti-LDL oxidada: la detección de los anticuerpos contra LDL oxidada se realizó por técnicas de ELISA mediante el kit comercial IMTEC-ox-LDL-Antibodies (Immunodiagnostika GmbH) con un coeficiente de variación intraensayo del 4,6% e interensayo del 5,8%.
5. Determinación de parámetros de función renal: niveles séricos de creatinina (método colorimétrico de Jaffé modificado) y filtrado glomerular estimado mediante la fórmula abreviada (cuatro variables) derivada de los valores de la creatinina sérica (MDRD).²²
6. Determinación de los niveles séricos de cistatina C en suero, congelado previamente a -70 °C, tras descongelación mediante método inmunonefelométrico con partículas intensificadoras (N Latex Cistatina C, BN Dade Behring) en nefelómetro (BNII, Dade Behring).²³ Los valores de referencia fueron de 0,53 a 0,95 mg/l. La sensibilidad del ensayo fue de 0,05 mg/l; los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menor del 3,1 y 3,5%, respectivamente.
7. Determinación de marcadores inflamatorios: interleucina-6 ultrasensible y la proteína C reactiva ultrasensible. La Interleucina-6 (IL-6) se determinó mediante el método de ELISA no competitivo (inmunoensayo enzimático tipo sándwich). Se utilizó el kit Human IL-6 Quantikine HS High Sensivity, R&D Systems. La sensibilidad del método fue de 0,016 pg/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores del 7,8 y 9,6%, respectivamente. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se determinó en muestras de suero mediante el método inmunonefelométrico (N High Sensivity PCR) en nefelómetro (BNII de Dade Behring). La sensibilidad fue de 0,175 mg/l. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores del 4,44 y 5,7%, respectivamente.
8. Evaluación ecocardiográfica estándar en modo 2D y M guiado por 2D, mediante aparato Diasonic 700 u 800

Vingmed Sound (Horten, Noruega) utilizando un transductor de 3,5 MHz, por vía paraesternal, plano longitudinal y transversal y por vía subcostal, plano apical de dos y cuatro cámaras. De acuerdo con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*,²⁴ se determinó el Diámetro Telesistólico y Telediastólico del Ventrículo Izquierdo (DTSVI y DTDVI), el grosor del Septo Interventricular (SIV) y de la Pared Posterior del Ventrículo Izquierdo (PPVI).

La Masa Ventricular Izquierda (MVI) se calculó mediante la siguiente fórmula:²⁵

$$MVI(g) = 0,8 \times 1,04 [(DTDVI + SIV + PPVI)^3 - DTDVI^3] + 0,6$$

El índice de MVI se calculó dividiendo la MVI por la altura corporal, expresado en g/m^{2,7}.²⁶

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v11.5. Los valores se expresaron como media ± desviación estándar para variables de distribución normal.

Los niveles de PCRus e IL-6 no presentaron distribución normal, por lo que se transformaron en logaritmos para utilizarse en el análisis estadístico.

La relación univariable entre cistatina C y los diferentes parámetros se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y/o coeficiente de correlación de Spearman. Para analizar la relación entre variables, se aplicó regresión lineal múltiple. El intervalo de confianza fue del 95% y se consideraron diferencias estadísticamente significativas para p < 0,05.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes: las características demográficas, clínicas y analíticas se expresan en la tabla 1. Todos los pacientes eran hipertensos, 49 estaban recibiendo fármacos antihipertensivos, y 40 estaban tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Dieciséis pacientes estaban tratados con estatinas. Veintidós pacientes tenían una ERC estadio 3, 25 estadio 4 y 5 estadio 5. Ninguno de los pacientes en estadio 5 estaba en diálisis. La causa más prevalente de ERC fue la nefropatía de origen glomerular (18 pacientes), seguida de las de origen túbulo-intersticial y enfermedad poliquística (15 pacientes), origen vascular (9 pacientes) y desconocida en 10 pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes

Demográficas	Edad (años)	48,9 ± 9
	Sexo (V/M)	38/14
	IMC (kg/m ²)	26,8 ± 3,8
	Presión arterial sistólica (mmHg)	141,8 ± 21,7
	Presión arterial diastólica (mmHg)	86 ± 10,3
Analíticas	Cistatina C (mg/l)	2,35 ± 0,9
	Creatinina (mg/dl)	3,7 ± 1,6
	FG MDRD (ml/min/1,73 m ²)	20 ± 8,1
	Glicemia (mg/dl)	90 ± 9,9
	Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 1,6
	Colesterol total (mg/dl)	193 ± 46,3
	Colesterol HDL (mg/dl)	46,3 ± 13,5
	Colesterol LDL (mg/dl)	115,8 ± 42,4
	Triglicéridos (mg/dl)	170 ± 78
	Proteinuria (g/día)	1,72 (0,02-9,6)
PTH (pg/ml)	165 ± 124	
Marcadores de inflamación	Fibrinógeno (mg/dl)	488,7 ± 126,9
	Log IL6us (pg/ml)	1,8 (0,34-7,57)
	Log PCRus (mg/l)	1,5 (0,20-22,7)
Marcadores de oxidación	Ac anti-LDL oxidada (UI/ml)	22 (9-66,6)
	Actividad PON 1 (UI/l)	184,8 (72,5-465,1)
	Concentración PON 1 (mg/l)	58,1 (24,5-129,5)
Marcador ecocardiográfico	Índice MVI (g/m ^{2,7})	55,3 ± 16,7

IMC: Índice de Masa Corporal; FG: Filtrado Glomerular; PTH: Parathormona; Log IL6us: logaritmo de interleucina 6 ultrasensible; Log PCRus: logaritmo de proteína C reactiva ultrasensible; PON: Paraoxonasa; MVI: Masa del Ventrículo Izquierdo.

2. Cistatina C, función renal y factores de riesgo cardiovascular: los niveles de cistatina C fueron de $2,35 \pm 0,9$ mg/l, sin observarse diferencias significativas entre varones y mujeres. La cistatina C se relacionó de forma significativa con la creatinina, el MDRD y los niveles de PTH. No se apreció ninguna correlación entre esta proteína y la edad, el IMC, tensión arterial, proteinuria, colesterol total y fracciones, triglicéridos, ni con el índice de masa ventricular izquierda (tabla 2).
3. Cistatina C, inflamación y estado oxidativo: los niveles de cistatina C se correlacionaron de forma negativa con los Ac. anti-LDL oxidada, mientras que no se encontró ninguna correlación con la actividad y concentración de la PON ni con ninguno de los marcadores de inflamación analizados (tabla 2). No se observó ninguna correlación entre los niveles de HDL y LDL colesterol y los parámetros de inflamación y oxidación.
4. Factores independientes de los niveles de cistatina C: en un análisis de regresión múltiple, y tras ajustar por los niveles de PTH y de Ac. anti-LDL oxidada, el filtrado glomerular estimado se relacionó de forma independiente con los niveles de cistatina C (tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que en pacientes no diabéticos de mediana edad, con ERC prediálisis, los niveles de cistatina C están estrechamente relacionados con los parámetros de función renal, y es el filtrado glomerular estimado el factor predictivo más importante e independiente de los niveles de esta proteína. La relación entre los niveles de cistatina C y la PTH fueron dependientes de la función renal, ya que en el análisis de regresión múltiple esta relación desapareció tras

ajustar por el filtrado glomerular estimado. Por el contrario, diversos factores de riesgo cardiovascular como la edad, tensión arterial, índice de masa corporal, niveles de colesterol y sus fracciones, los niveles de triglicéridos y el estado inflamatorio, factores éstos que se han relacionado con la cistatina C en la población general, no tuvieron ninguna relación en nuestro estudio. El estado oxidativo y la masa cardíaca tampoco mostraron relación con esta proteína. Así, en la ERC avanzada, los niveles de cistatina C serían dependientes estrictamente del funcionalismo renal, desapareciendo la dependencia de esta proteína de los otros factores extrarrenales que tradicionalmente se han descrito en la población general.

Cistatina C y factores de riesgo cardiovascular

Es bien conocido que los niveles de cistatina C son superiores a la determinación del filtrado glomerular basado en ecuaciones derivadas de la creatinina como factor predictivo de morbimortalidad cardiovascular.^{4,7} Este hecho es aún más manifiesto en pacientes de edad avanzada^{6,8} y en pacientes con filtrado glomerular estimado superior a 60 ml/min⁹. La superioridad de la cistatina C sobre la creatinina como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con ERC establecida se ha estudiado menos, así como la dependencia de esta proteína de diversos factores de riesgo cardiovascular. En un estudio reciente¹⁰ realizado en pacientes no diabéticos con ERC estadio 3 o 4 en el que se analizó la influencia de la cistatina C como factor de riesgo de mortalidad global y mortalidad cardiovascular, esta proteína se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, de forma similar al observado con la creatinina sérica o con el filtrado glomerular calculado con iodotalamato. En este estudio, la cistatina C se correlacionó

Tabla 2. Cistatina C, función renal y factores de riesgo cardiovascular

		Coeficiente de correlación	p
Demográficos	Edad	0,118	ns
	IMC	-0,102	ns
	TAS	-0,012	ns
	TAD	-0,26	ns
Analíticos	Creatinina	0,51	<0,0001
	FG estimado	-0,60	<0,0001
	Colesterol total	-0,060	ns
	Colesterol HDL	0,012	ns
	Colesterol LDL	-0,144	ns
	Triglicéridos	0,072	ns
	PTH	0,38	0,005
	Fibrinógeno	0,094	ns
	Proteinuria	-0,125	ns
Ecocardiográficos	Índice MVI	-0,105	ns

IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; FG: Filtrado Glomerular; PTH: Parathormona; MVI: Masa del Ventrículo Izquierdo.

Tabla 3. Cistatina C, inflamación y estado oxidativo

		Coefficiente de correlación	p
Inflamación	Log PCRus	-0,189	ns
	Log IL-6us	-0,068	ns
Oxidación	Ac. anti-LDL oxidada	-0,354	0,01
	Log actividad PON 1	0,129	ns
	Log concentración PON 1	-0,100	ns

Log PCRus: logaritmo de la proteína C reactiva ultrasensible; Log IL-6us: logaritmo de la interleucina 6 ultrasensible; Ac: Anticuerpo; PON: Paraoxonasa.

con el IMC, la proteinuria, los niveles de tensión arterial sistólica y, negativamente, con los niveles de HDL colesterol. Sin embargo, estas correlaciones no estaban ajustadas por el grado de disfunción renal, por lo que no puede excluirse la posible influencia *per se* de la insuficiencia renal en alguna de estas correlaciones.

En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre la cistatina C y el IMC, la tensión arterial sistólica, los niveles de HDL colesterol o de triglicéridos, factores éstos que clásicamente se han relacionado con esta proteína en la población general.^{13,14} La falta de relación entre la cistatina C y el IMC probablemente pudo haber estado influenciada por la diferencia en el sexo de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Cistatina C y estado inflamatorio

En la población general, y especialmente en pacientes de edad avanzada, la cistatina C se ha relacionado con diversos marcadores de inflamación.^{27,28} Esta relación en algunos estudios es dependiente de la función renal,²⁹ y se ha sugerido que la cistatina C, como marcador más sensible de función renal, reflejaría mejor la asociación bien conocida entre el estado inflamatorio que se ha descrito en los pacientes con disfunción renal subclínica²⁹ y el estado inflamatorio característico de la ERC³⁰ y de los pacientes en diálisis.³¹

En nuestro estudio no encontramos relación entre la cistatina C y la PCR, la IL-6 ni con ningún otro componente de la respuesta inflamatoria como la albúmina y el fibrinógeno. Estos resultados son similares a los mostrados por Menon et al.¹⁰ en el estudio referido anteriormente en pacientes con ERC establecida. Estos autores tampoco encuentran relación entre los niveles de cistatina C y la PCR, y la asociación entre cistatina C y mortalidad cardiovascular fue independiente de la PCR.

La discrepancia observada en diversos estudios entre la asociación de la PCR y la gravedad de disfunción renal^{10,32,33} podría deberse a que los mecanismos responsables de la inflamación en la ERC no están bien definidos, y a la presencia en la ERC de diversas comorbilidades que también contribu-

yen a la inflamación de estos pacientes.³² Los marcadores de inflamación son predictores de eventos cardiovasculares y mortalidad en los pacientes en prediálisis y diálisis.^{31,34} Sin embargo, se ha cuestionado si la inflamación tiene una relevancia causal en la morbimortalidad de esta población. Esta asociación podría ser el resultado de una «causalidad invertida», por la que la ERC causaría inflamación y, a través de otros mecanismos independientes de la inflamación, un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Todo ello podría sugerir que el impacto de la inflamación sobre el riesgo cardiovascular en la ERC, y de forma preferente en pacientes con ERC prediálisis, pudiera ser más modesto.³²

Cistatina C y estado oxidativo

Diversos estudios han demostrado que en la ERC existe un aumento del estado oxidativo que se caracteriza por un aumento en la producción de productos derivados de la peroxidación lipídica y una disminución de la capacidad antioxidante.³⁵⁻³⁷ En nuestro estudio utilizamos dos marcadores para evaluar el estado oxidativo: los Ac. anti-LDL oxidada y la PON. Los Ac. anti-LDL oxidada son moduladores de la aterogénesis, se han relacionado con la gravedad de la aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular,^{38,39} y algunos estudios han demostrado que los pacientes urémicos presentan mayores niveles de estos anticuerpos comparados con la población general.^{40,41} La PON es una esterasa/lactonasa que circula en el plasma asociada a la lipoproteína de alta densidad, y se ha postulado que degrada los lípidos oxidados activos

Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple con cistatina C como variable independiente

	Coefficiente estándar (β)	p
Anticuerpos anti-LDL oxidada	-0,172	ns
Parathormona (PTH)	0,089	ns
Filtrado glomerular estimado	-0,0500	0,001

Constante = 3,70

comportándose como un sistema antioxidante.⁴² Los niveles de esta enzima están disminuidos en los pacientes con ERC⁴³⁻⁴⁵ y son un factor predictivo independiente de mortalidad cardiovascular en esta población.⁴⁶

La relación entre la cistatina C y los dos marcadores del estado oxidativo evaluados en nuestro estudio no se había analizado previamente. Nuestros resultados demuestran que la cistatina C no se relaciona con la actividad y concentración de la PON, mientras que existía una correlación negativa con los niveles de los Ac. anti-LDL oxidada. Sin embargo, esta correlación era dependiente del funcionalismo renal, ya que desaparecía cuando se ajustaba por el filtrado glomerular estimado. Estos resultados de alguna forma corroborarían la falta de relación que se ha observado en los pacientes con ERC entre la gravedad de la insuficiencia renal y diversos marcadores de oxidación,³³ aunque están en contradicción con la estrecha relación que se ha mostrado en otros estudios entre los marcadores de oxidación lipídica y diversos sistemas antioxidantes y el grado de insuficiencia renal.⁴¹

La controversia existente entre el grado de disfunción renal y el estado oxidativo podría explicarse, en parte, por el escaso número de pacientes de algunos estudios, la existencia de otros factores prooxidantes independientes del filtrado glomerular en los pacientes con ERC, y la complejidad de evaluación de la oxidación en estos pacientes. Muchos de los marcadores que se utilizan en la evaluación del estado oxidativo se eliminan por el riñón a través de transporte y metabolismo tubular, y no por filtración glomerular.³³

Cistatina C y masa cardíaca

En pacientes con hipertensión arterial esencial, la cistatina C es un marcador precoz de la lesión de órganos diana relacionados con la hipertensión como la masa ventricular izquierda, el grosor íntima-media de la carótida y la microalbuminuria.⁴⁷ En un estudio previo realizado por nuestro grupo en pacientes hipertensos con función renal normal, la cistatina C, a diferencia de la creatinina y el filtrado glomerular estimado, se relacionó de forma independiente con el índice de masa ventricular izquierdo, sugiriendo que esta proteína podría ser un marcador precoz de hipertrofia cardíaca en la población hipertensa.⁴⁸ En el estudio *Heart and Soul*⁴⁹ realizado en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca clínica, los niveles de cistatina C se relacionaron con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, siendo esta relación superior a la observada con el filtrado glomerular estimado.

No hemos encontrado ninguna referencia previa que evalúe la asociación entre la cistatina C y la masa cardíaca

en pacientes con ERC. En nuestro estudio no pudimos demostrar ninguna relación entre estos dos parámetros, hecho éste sorprendente, ya que en el curso de la ERC la hipertrofia ventricular izquierda se desarrolla precozmente y su prevalencia aumenta de forma inversa al nivel de función renal.⁵⁰ La falta de relación en nuestro estudio entre la cistatina C y la masa cardíaca pudo deberse al escaso número de pacientes, con diversos factores interrelacionados, entre ellos la tensión arterial y su tratamiento. Todos los pacientes eran hipertensos, la mayoría estaban tratados, el 70% recibía tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, y el grado de control de la tensión arterial fue desigual. Todos estos factores de alguna forma pudieron haber modificado la relación entre la cistatina C y la masa cardíaca.

Limitaciones del estudio

El escaso número de pacientes incluidos en el estudio probablemente ha podido influir en los resultados obtenidos, particularmente en la falta de asociación observada entre los niveles de cistatina C y diferentes factores de riesgo cardiovascular, incluido el estado inflamatorio y el estrés oxidativo.

En conclusión, en la ERC avanzada, los niveles de cistatina C están estrechamente relacionados con los parámetros de función renal. Por el contrario, el estado inflamatorio, el estrés oxidativo, la masa cardíaca y otros factores de riesgo cardiovascular no son determinantes de los niveles séricos de esta proteína.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Auckland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:409-14.
2. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
3. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduce glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000;20:97-102.
4. Jernberg T, Lindahal B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342-8.
5. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:268-71.
6. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.

7. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, Newman AB, Siscovick DS, Shlipak MG. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
8. Shlipak MG, Wassel FCL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tykavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:254-61.
9. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.
10. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:19-27.
11. Newman DJ, Takkar H, Edwards RG, Wlikie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
12. Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Taurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29-34.
13. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
14. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008;51:385-94.
15. Macdonald J, Marcora S, Jbani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR estimation using Cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48:712-9.
16. De Boer IH, Astor BC, Kramer H, Palmas W, Seliger SL, Shlipak MG, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the Multi-Ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:125-32.
17. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis Cl. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med* 2008; 121:426-32.
18. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure. New insights from cystatin C: Data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens* 2006;19:939-46.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
20. Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, et al. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 2002;48:261-8.
21. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-8.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
23. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:1-8.
24. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
25. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
26. De Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, et al. Strong Heart Study Investigators. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005;18:191-6.
27. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, et al. Cystatin C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med* 2005;118:1416.e25-1416.e31.
28. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: The Health, aging and body composition study. *Kidney Int* 2007;71:239-44.
29. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1087-92.
30. Yilmaz MI, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. *Clin Nephrol* 2007;68:1-9.
31. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:627-36.
32. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244-53.
33. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Izkizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-16.
34. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:766-72.
35. Anuk M, Fellström B, Akerblom O, Zilmer K, Vihalemn T, Zilmer M. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol* 2001;56:308-14.
36. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease. An emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-80.
37. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: Nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004;25:469-73.
38. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-

- density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* 2004;110:2552-8.
39. Shoji T, Fukumoto M, Kimono E, Shinohara K, Emoto M, Tahara H, et al. Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;62:2230-7.
40. Maggi E, Bellazi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G. Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int* 1994;46:869-76.
41. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2005;47:42-50.
42. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, LaDu BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882-91.
43. Paragh G, Seres I, Valgo Z, Varga Z, Kárpáti I, Mátyus J, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998;80:166-70.
44. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Valgo Z, Lócsey L, Kárpáti I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremia and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999;83:126-31.
45. Suehiro T, Ikeda Y, Shiinoki T, Inoue M, Kumon Y, Tiara T, et al. Serum paraoxonase(PON1) concentration in patients undergoing hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:133-8.
46. Ikeda Y, Suehiro T, Tiara T, INRI Y, Chikazawa H, Inoue M, et al. Human serum paraoxonase concentration predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67:358-65.
47. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003;26:895-9.
48. Prats M, Font R, Bardají A, Gutiérrez C, Lalana M, Vilanova A, et al. Cystatin C, cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients with normal renal function. *Rev Esp Cardiol* (in press).
49. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Cystatin C, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. *J Cardiac Fail* 2006;12:601-7.
50. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.