



Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica

M. V. Martín, S. Barroso, O. Herráez*, F. de Sande* y F. Caravaca

Servicios de Nefrología y Bioquímica* Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Numerosos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de cistatina C (CisC) son más precisos que los niveles de creatinina (Cr) en la estimación del filtrado glomerular (FG). Este hecho parece particularmente cierto en casos de disfunción renal leve-moderada, aunque es menos conocida su precisión en casos de insuficiencia renal avanzada. El objetivo de este estudio fue determinar la precisión de la CisC plasmática para estimar el FG en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Se estudiaron 94 pacientes (57 mujeres) con insuficiencia renal avanzada. La edad media fue 61 ± 16 años. Ningún paciente presentaba alteraciones funcionales tiroideas o estaba en tratamiento con corticoides. Se midió el FG mediante $Tc^{99m}DTPA$, determinando simultáneamente las concentraciones plasmáticas de Cr (reacción cinética modificada de Jaffé), y CisC (inmunonefelometría). Los niveles de Cr y CisC se correlacionaron con el FG, y se analizó la influencia del sexo, edad y diagnóstico de diabetes en los residuales de estas correlaciones. El valor predictivo tanto de la Cr como de la CisC para diagnosticar un $FG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ fue analizado mediante curvas ROC, determinando las áreas bajo las curvas y sus significaciones estadísticas. El FG medio fue $16,49 \pm 4,65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Las concentraciones medias de Cr y CisC fueron respectivamente: $4,19 \pm 1,19 \text{ mg/L}$ y $3,44 \pm 0,73 \text{ mg/L}$. Tanto la Cr como la CisC se correlacionaron significativamente con el FG ($R = 0,49$; $p < 0,0001$ y $R = 0,52$; $p < 0,0001$ respectivamente). La edad y sexo influyeron en la correlación entre Cr y FG, pero no en la correlación entre CisC y FG. El área bajo la curva de predicción para un $FG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con la Cr fue 0,675 ($p = 0,004$), mientras que con la CisC fue 0,633 ($p = 0,030$). En conclusión, las concentraciones séricas de CisC son igual de imprecisas que las de Cr para la estimación del FG en la enfermedad renal crónica avanzada.

Palabras clave: **Creatinina. Cistatina C. Filtrado glomerular. Insuficiencia renal crónica.**

CYSTATIN C AS ESTIMATOR OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC RENAL DISEASE

Serum cystatin C (CysC) has been shown to be more accurate than serum creatinine (Cr) in estimating renal function, especially in patients with mild/moderate

Correspondencia: María Victoria Martín
Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz
E-mail: mvmh-b(a)hotmail.com

chronic renal failure. However, it is unknown whether CysC provides or not any advantage over Cr in severe chronic renal failure. The aim of this study was to establish the accuracy of CysC in estimating the glomerular filtration rate (GFR) in advanced chronic renal failure patients. The study group consisted of 94 patients (57 females, mean age 61 ± 16 years) with advanced chronic renal failure. None of them had thyroid dysfunction or was on corticoid treatment. GFR was measured by Tc^{99m} DTPA, and simultaneously, serum CysC (particle enhanced immunonephelometry) and Cr (modified Jaffe's kinetic reaction) were also determined. Serum Cr and CysC levels were correlated with GFR, and the influences of age, sex and diabetes on these correlations were analyzed. The predictive value of CysC and Cr to estimate a GFR less than $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was analyzed by measuring the area-under-the-curve (AUC) with Receiver-Operating Characteristics (ROC) plots. The mean GFR was $16.49 \pm 4.65 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. The mean concentrations of Cr and CysC were $4.19 \pm 1.19 \text{ mg/L}$ and $3.44 \pm 0.73 \text{ mg/L}$, respectively. Both Cr and CysC correlated significantly with GFR ($R = 0.49$, $p < 0.0001$ and $R = 0.52$, $p < 0.0001$, respectively). Age and sex influenced on the correlation between Cr and GFR, but these demographic characteristics did not influence on the correlation between CysC and GFR. The AUC for the prediction of a GFR less than $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ with serum Cr was 0.675 ($p = 0.004$), while with CysC was 0.633 ($p = 0.030$). In conclusion, both serum Cr and CysC are highly inaccurate markers of renal function in advanced chronic renal failure patients.

Key words: *Chronic renal failure. Creatinine. Cystatin C. Glomerular filtration rate.*

INTRODUCCIÓN

La medición de sustancias plasmáticas que aumentan su concentración de forma más o menos proporcional al grado de insuficiencia renal es la forma más cómoda y generalizada de estimación indirecta del filtrado glomerular. La medición de la concentración de creatinina sérica (Cr) es hasta el momento la forma más utilizada de estimación de la función renal. Sin embargo, la concentración sérica de Cr depende no sólo de su excreción renal sino también de factores relacionados con su producción muscular, como son la edad, sexo, características antropométricas, y étnicas^{1,2}, además de la variable secreción tubular que se produce en estadios avanzados de insuficiencia renal³. La Cistatina C (CisC) es una sustancia de producción constante por la mayoría de las células nucleadas y de exclusiva excreción renal⁴. Estas características la han hecho candidata a ser marcador de la función renal⁵. A diferencia de la Cr, la concentración de CisC no está influida por la edad, sexo, o masa muscular⁶. Un meta-análisis que recoge la experiencia de numerosas investigaciones sobre el tema concluye en la mayor precisión de la CisC frente a la Cr en la estimación de la función renal⁷. La CisC parece especialmente útil en discriminar alteraciones leves o

moderadas de la función renal⁸⁻¹⁰, aunque es menos conocida su capacidad para estimar el filtrado glomerular en estadios avanzados de insuficiencia renal. El objetivo del presente estudio fue comparar la precisión de la Cr frente a la CisC como marcador del filtrado glomerular en estadios avanzados de enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 94 pacientes con insuficiencia renal avanzada que habían sido remitidos a la consulta prediálisis. La edad media fue de 61 ± 16 años (57 mujeres y 37 varones). No hubo ningún criterio de exclusión. La causa de la insuficiencia renal fue: No filiada (26 pacientes), glomerulopatía (17 pacientes), nefropatía diabética (19 pacientes), nefropatía intersticial crónica (23 pacientes), poliquistosis (4 pacientes), nefropatía isquémica (3 pacientes), y otros diagnósticos (1 paciente). Todos los pacientes estaban en una situación estable, con índices de comorbilidad estimados por el método de Davies y cols. [11]: grado 0 (51%), grado 1 (44%) y grado 2 (5%). No hubo diferencias raciales en el grupo de estudio, siendo

todos ellos de raza blanca. Ninguno de los pacientes sufría alteraciones funcionales del tiroides o estaba en tratamiento con corticoides. Las características antropométricas fueron: peso medio $72,4 \pm 14,2$ kg; talla $1,61 \pm 0,10$ m, índice de masa corporal $27,8 \pm 5,4$ kg/m², y superficie corporal $1,76 \pm 0,19$ m².

Medición del Filtrado Glomerular y Estudio Bioquímico

A todos los pacientes se les realizó una determinación del filtrado glomerular (FG) mediante dilución isotópica con el ácido dietilentriaminopenta-acético marcado con Tc^{99m} (Tc^{99m}DTPA). Se administró por vía iv una dosis de 50 µCi/Kg, y se obtuvieron muestras de sangre a los 120, 180 y 240 minutos. Para el cálculo del FG se utilizó el método de Bröchner-Mortensen¹². Los pacientes acudieron en ayunas y en la primera extracción de sangre también se determinó la urea, creatinina, albúmina (Hitachi D2400 Roche Diagnostics, Alemania) y cistatina C. La creatinina se midió por la reacción cinética modificada de Jaffé. La cistatina C se midió mediante inmunonefelometría.

Diseño y Métodos Estadísticos

Tanto la Cr como la CisC fueron correlacionadas con el filtrado glomerular, determinando el coeficiente de Pearson, y analizando gráficamente las influencias de la edad y el sexo. Se obtuvieron los residuales estandarizados de estas correlaciones, es decir el error o la aleatoriedad en el desajuste predictivo de los modelos. Para intentar determinar cuál o cuáles son las variables que desajustan una correlación más perfecta entre Cr o CisC con el filtrado glomerular, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, en el que la variable dependiente era el residual estandarizado, mientras que las variables predictivas estudiadas fueron: edad, sexo, albúmina, diagnóstico de diabetes, e índice de masa corporal. Para determinar la utilidad tanto de la Cr como de la CisC para predecir un filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m² (punto de corte para establecer insuficiencia renal terminal), se construyeron curvas ROC (Receiver-Operating Characteristics), determinando el área bajo la curva de predicción, su significación estadística, y las concentraciones de Cr y CisC con mejor valor predictivo para este grado de severidad de la función renal. Los datos se expresan como media \pm DE. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Para el análisis de los datos estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 13.

Tabla I. Datos bioquímicos

Urea m/dl	150 \pm 52
Creatinina m/dl	4,19 \pm 1,19
Cistatina C m/dl	3,44 \pm 0,73
Filtrado Glomerular, ml/min/1,73 m ²	16,49 \pm 4,65
Albúmina sérica, g/dl	3,99 \pm 0,39

RESULTADOS

Los resultados de los parámetros analíticos estudiados se muestran en la tabla I. Tanto la Cr como la CisC se correlacionaron significativamente con el filtrado glomerular (figs. 1 y 2). Como se puede apreciar en los gráficos, mientras que la edad y el sexo influyeron en la correlación entre Cr y filtrado glomerular (fig. 1), estas características no influyeron en la correlación entre CisC y filtrado glomerular (fig. 2). El diagnóstico de diabetes no influyó en las correlaciones entre Cr o CisC con el filtrado glomerular. Por regresión lineal múltiple, los mejores determinantes del desajuste de la correlación entre Cr y filtrado glomerular (estimada mediante residuales estandarizados) fueron la edad (beta = -0,37; $p < 0,0001$) y el sexo (beta = 0,34; $p < 0,0001$). Por el contrario, ninguna de las variables independientes estudiadas fue determinante del desajuste entre CisC y filtrado glomerular. En la figura 3 se muestran las curvas ROC de predicción de un filtrado glomerular < 15 ml/min/1,73 m² para la Cr y CisC respectivamente. El área bajo la curva para la Cr fue 0,675 ($p = 0,004$), mientras que la para la CisC fue de 0,633 ($p = 0,030$). Una concentración de Cr de 4,12 mg/L fue la que mejor valor predictivo tuvo para el diagnóstico de insuficiencia renal terminal con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 66%. El mejor valor predictivo para la CisC se obtuvo con una concentración de 3,41 mg/L, con una sensibilidad del 58% y una especificidad del 61%.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la inexactitud de la Cr sérica como estimador del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. La edad y el sexo, como era de esperar, fueron los principales determinantes del desajuste en la correlación entre Cr y filtrado glomerular. Sin embargo, aunque características como la edad, sexo, y diabetes no influyeron en la correlación entre CisC y filtrado glomerular, este nuevo marcador de función renal no añadió ventajas al uso de la Cr en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. La

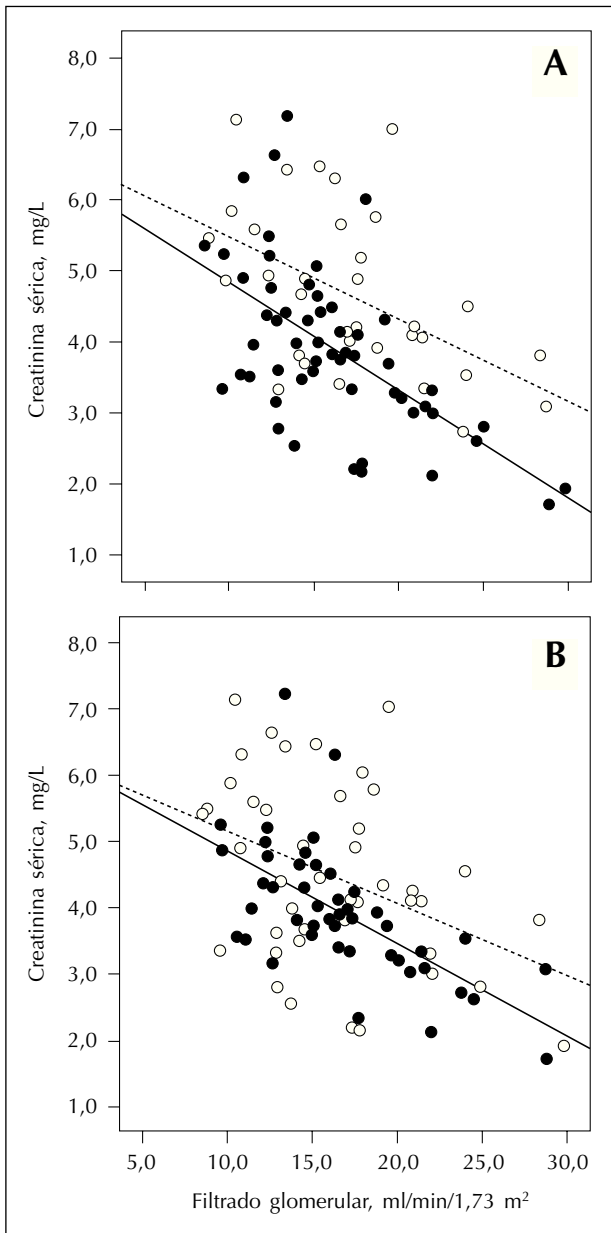


Fig. 1.—Correlación entre creatinina sérica y filtrado glomerular. En el gráfico A se pueden apreciar las características de esta correlación según el sexo (mujer: puntos negros, línea continua; hombre: puntos blancos, línea discontinua). En el gráfico B, los pacientes están divididos según edad > 65 años (puntos negros, línea continua) o < 65 años (puntos blancos, línea discontinua). Coeficiente de correlación de Pearson: 0,489.

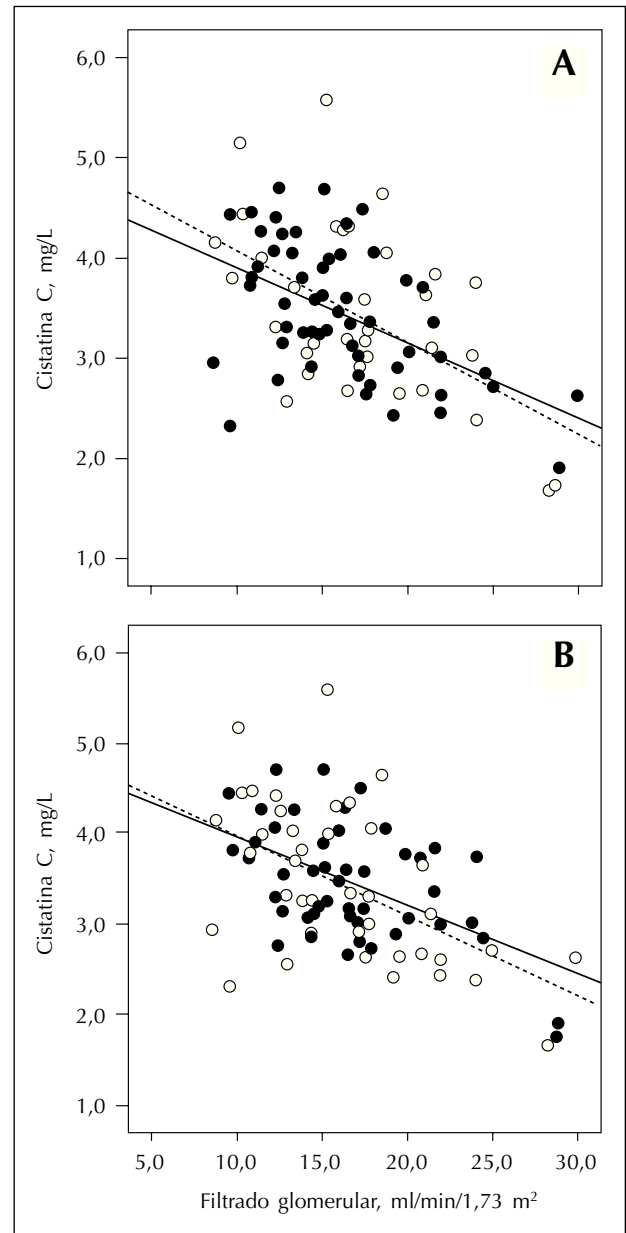


Fig. 2.—Correlación entre cistatina C plasmática y filtrado glomerular. En el gráfico A se pueden apreciar las características de esta correlación según el sexo (mujer: puntos negros, línea continua; hombre: puntos blancos, línea discontinua). En el gráfico B, los pacientes están divididos según edad > 65 años (puntos negros, línea continua) o < 65 años (puntos blancos, línea discontinua). Coeficiente de correlación de Pearson: 0,517.

CisC es una proteína no glicosilada de 13,5 kDa de peso molecular, de producción constante por las células nucleadas, que se filtra libremente por el glomerulo, siendo reabsorbida por el sistema túbulo-intersticial⁴⁻⁶. La presencia de CisC en orina en exceso

de excreción de Cr es signo de daño túbulo-intersticial, y así algunos investigadores consideran que su medición urinaria podría también utilizarse como herramienta diagnóstica de daño renal¹³. A diferencia de la Cr, la CisC no está influida por la masa

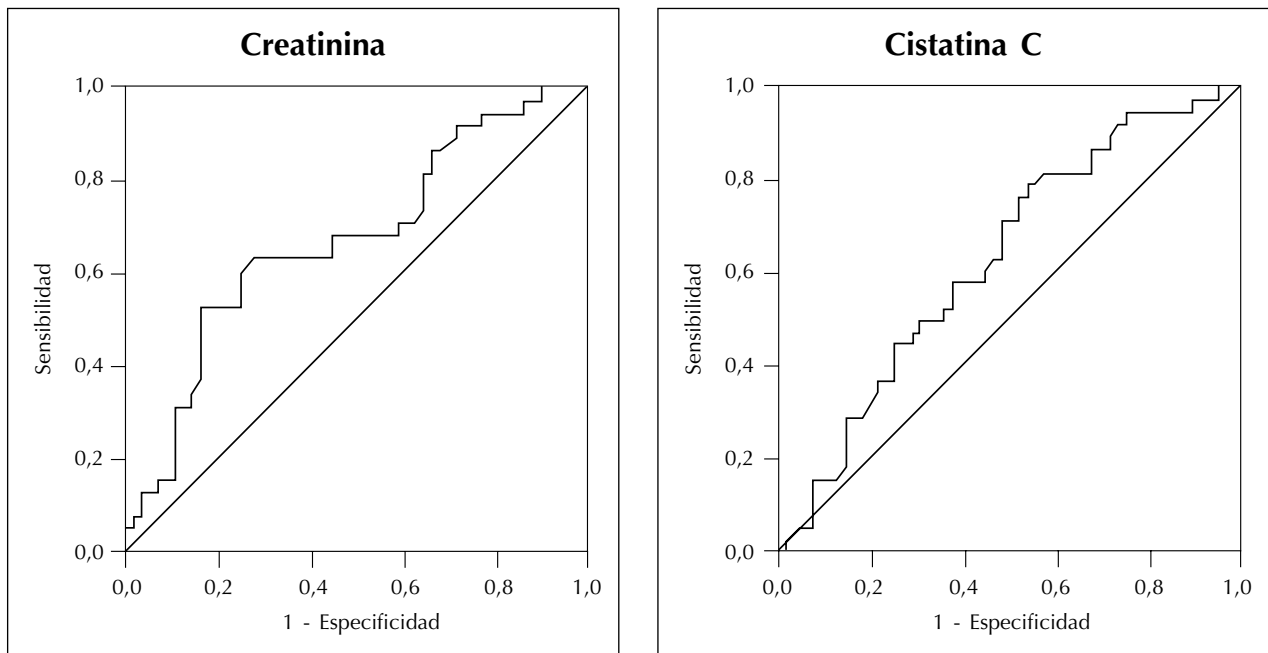


Fig. 3.—Curvas ROC para el análisis del valor predictivo de la creatinina sérica o la cistatina C en el diagnóstico de un filtrado glomerular $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

muscular⁴⁻⁶. Este hecho ha sido esgrimido como una ventaja en la estimación de la función renal en aquellos grupos en los que un defecto en la producción endógena de Cr podría infravalorar el filtrado glomerular⁷⁻¹⁰. De este modo, la utilización de la CisC ha sido bien acogida entre los nefrólogos pediátricos¹⁴, y algunos de sus mejores resultados se han obtenido en grupos de pacientes en los que la atrofia muscular o la desnutrición son más prevalentes, como los diabéticos^{7,8,10} y cirróticos¹⁵. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que la CisC, aunque libre de influencias por la masa muscular, está sujeta a otros factores que modifican su concentración plasmática independientemente del filtrado glomerular. El hiper hipotiroidismo, el tabaquismo, la edad, el sexo, el peso corporal, el estado inflamatorio, y el tratamiento con corticoides han demostrado alterar la relación entre CisC y filtrado glomerular¹⁶⁻¹⁸. Quizá una de las principales ventajas de la CisC sobre la Cr es la mayor precisión para detectar descensos leves o moderados de función renal, sobre todo en pacientes con masa muscular reducida⁸⁻¹⁰. También se ha observado una elevación más precoz de la CisC que de la Cr en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda¹⁹. Sin embargo, es menos conocida su precisión para estimar el filtrado glomerular en estadios avanzados de insuficiencia renal, ya

que en la mayoría de los estudios publicados los pacientes con un filtrado glomerular inferior a 20 ml/min fueron excluidos. Los resultados del presente estudio demuestran que, aunque libre de influencias por la edad, sexo, características antropométricas o diabetes, la CisC presenta una gran dispersión en la correlación con el filtrado glomerular, de forma similar a la Cr. Este hecho, unido a la incertidumbre de los factores que influyen en su variabilidad, y el mayor coste de su determinación, hacen poco justificable su uso como estimador del filtrado glomerular en estadios avanzados de insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. James GD, Sealey JE, Alderman M, Ljungman S, Mueller FB, Pecker MS y cols.: A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am J Hypertens* 1: 124-31, 1988.
2. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-53, 1992.
3. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG: Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 36 (Supl. 27): 573-80, 1989.
4. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O y cols.: Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268: 287-94, 1990.

5. Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 97-101, 1985.
6. Laterza OM, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48: 699-707, 2002.
7. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of renal function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-6, 2002.
8. 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: 510-8, 2004.
9. Artunc FH, Fischer IU, Rislér T, Erley CM: Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 102: 173-8, 2005.
10. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD y cols.: Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1404-12, 2005.
11. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1085-92, 2002.
12. Bröchner-Mortensen J: Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clin Physiol* 5: 1-17, 1985.
13. Uchida K, Gotoh A: Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 323: 121-8, 2002.
14. Filler G, Foster J, Acker A, Lepage N, Akbari A, Ehrich JH: The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney Int* 67: 2321-4, 2005.
15. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M y cols.: Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 48: 850-8, 2002.
16. Fricker M, Wiesli P, Brandler M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 63: 1944-1947, 2003.
17. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC y cols.: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65: 1416-1421, 2004.
18. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K: Serum cystatin C in the aged: relationship with health status. *Am J Kidney Dis* 42: 36-43, 2003.
19. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O y cols.: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66: 1115-1122, 2004.