

Papel de la cistatina C en la valoración de la función renal y su relación con el riesgo cardiovascular

N. R. Robles, S. Barroso y R. Ruiz-Calero

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España

Actualmente no hay consenso sobre la forma ideal de medir la función renal. Durante décadas se ha utilizado la creatinina plasmática como el principal método de medición de la función renal, pero es una medición grosera y con frecuentes resultados erróneos. Para salvar estos obstáculos se han introducido fórmulas para calcular el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault) o el filtrado glomerular (ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease). Por otra parte, se ha propuesto la cistatina C como un buen marcador de la función renal. Desgraciadamente, y a pesar del entusiasmo despertado, la cistatina C sólo parece mejorar ligeramente el poder predictor de la creatinina.

La necesidad de esta medición ha ganado en importancia tras comprobarse que incluso pacientes con leves reducciones de la función renal presentan una morbilidad y mortalidad cardiovasculares elevadas. En este sentido la cistatina C podría ser un marcador de importancia pronóstica de la aparición de acontecimientos cardiovasculares independientemente de la función renal.

Palabras clave: cistatina, riesgo cardiovascular, función renal.

Role of cystatin C in the assessment of renal function and its relationship with cardiovascular risk

Currently there is no agreement on the ideal way to measure renal function. Plasma creatinine has been used for decades as the principal method of renal function measurement. However, it is a rude measurement with frequent erroneous results. To overcome these obstacles, formulas have been introduced to calculate creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula) or glomerular filtration rate (equation of the Modification of Diet in Renal Disease Study). On the other hand, cystatin C has been proposed as a good marker of renal function. Unfortunately, and in spite of the enthusiasm provoked, cystatin C only seems to slightly improve the predictive power of creatinine.

The need for this measurement has gained importance after verifying that even patients with mild reductions in renal function have elevated cardiovascular morbidity and mortality. In this sense, cystatin C could be a marker of prognostic importance of the appearance of cardiovascular events independently of the renal function.

Key words: cystatin, cardiovascular risk, renal function.

Medida de la función renal

El primer parámetro utilizado para medir la función renal fue la urea plasmática (o su equivalente, el nitrógeno ureico en sangre). Desafortunadamente, aunque es muy sensible para detectar alteraciones del filtrado glomerular (FG), es una mala medida de éste ya que su producción depende en gran medida de la ingesta proteica. Por otra parte, se reabsorbe en la zona tubular de forma ligada funcionalmente a la reab-

sorción de agua variable. De esta manera al descender el volumen circulante efectivo la reabsorción de urea puede ser importante, y de hecho en las situaciones de depleción hidrosalina la elevación de la urea es superior a la de creatinina^{1,2}. También se altera con una elevada ingesta proteica, un sangrado gastrointestinal o al utilizar tetraciclinas, entre otras situaciones³.

La creatinina es más específica a la hora de valorar las variaciones de la función renal y es la habitualmente utilizada en la clínica hoy día. La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y, como ésta, varía poco de día a día. La edad y el sexo influyen en la producción de creatinina al influir en ella a través de la masa muscular, mientras que la dieta tiene una influencia menor^{4,5}. La creatinina se filtra libremente en el glomérulo, pero se secreta en el túbulo renal de forma variable; de particular importancia es el hecho de que al descender el

Correspondencia:

N. R. Robles.

Servicio de Nefrología.

Hospital Infanta Cristina.

Ctra. de Portugal, s/n.

06070 Badajoz. España.

Correo electrónico: nrobles@senefro.org

Recibido: 4 de diciembre de 2006.

Aceptado: 9 de enero de 2007.

FG, aumenta la proporción de creatinina secretada respecto al total de creatinina excretada en la orina; así, el FG puede ser inferior a lo que indica la creatinina o su aclaramiento⁶. Otro problema asociado es el aumento proporcional del metabolismo extrarrenal de la creatinina en la insuficiencia renal, lo cual también sobrestima el FG. Por último, el método colorimétrico usado habitualmente para su detección puede influirse por ciertos cromógenos como la glucosa (en situaciones de cetoacidosis diabética la pseudoelevación puede alcanzar el 20 % por ejemplo) o la bilirrubina⁷. Desafortunadamente, la creatinina plasmática es muy poco sensible a las reducciones iniciales del FG, pudiendo necesitar reducciones superiores al 50% antes de que la creatinina se eleve⁸. Otra limitación importante es su relación con la masa muscular, así una creatinina plasmática que cae dentro del rango de normalidad puede indicar un FG normal en un adulto joven sano, pero en un paciente añoso puede significar una reducción a la mitad de la función renal⁹.

Ya que la nefrona es el lugar donde tiene lugar la filtración de la sangre, eliminando los productos de desecho, como, por ejemplo, la urea y la creatinina, los estudios complementarios que mejor detectan las anomalías en la función renal son los que miden el FG y por ello son los más útiles para el seguimiento de los pacientes con enfermedad renal. Para evitar variaciones en función del tamaño del cuerpo es conveniente definirlo en relación con la superficie corporal (por 1,73 m², la superficie corporal media de los adultos jóvenes). Con la edad, típicamente, el FG declina 10 ml/min/1,73 m² por década a partir de los 40 años, y llega a ser de casi la mitad a los 80 años¹⁰.

Tradicionalmente, el FG se mide como el aclaramiento de una sustancia del plasma. El aclaramiento se puede entender como el volumen de plasma que se limpia completamente de dicha sustancia en la unidad de tiempo. Asumiendo que la sustancia no sufra eliminación extrarrenal, reabsorción tubular o secreción tubular:

$$FG = (U \cdot V) / P$$

De forma que U será la concentración urinaria, V el volumen por minuto urinario, P la concentración plasmática media¹¹.

Usualmente en la clínica la sustancia con la que se calcula el aclaramiento es la creatinina, cuyas limitaciones han sido señaladas más arriba. En algunos centros se determina el aclaramiento de una sustancia exógena que no sufre eliminación extrarrenal ni procesamiento tubular, como son la inulina, los radioisótopos o el iohexol, pero no es una determinación práctica ni habitual¹¹.

La precisión de cualquier técnica de aclaramiento depende de una obtención de orina adecuada. La recogida de 24 horas es incómoda y difícil de realizar para la mayoría de los pacientes. Los pacientes deben ser instruidos para vaciar la vejiga, anotar la hora y recoger toda la orina en las siguientes 24 horas. Aparte de la recogida de la orina, se pueden introducir errores en su manejo. La alta temperatura y un pH urinario bajo aumentan la conversión de creatina a creatinina, de forma que puede aumentar en un 20% la creatinina urinaria medida¹².

Para evitar estos inconvenientes se han descrito varias fórmulas para calcular el aclaramiento sin necesidad de recolectar la orina. La fórmula más sencilla es la propuesta por Jelliffe y Jelliffe, que pierde eficacia en los valores extremos del FG¹³. La fórmula más utilizada y conocida es la definida por Cockcroft y Gault¹⁴, que presenta buena correlación con el verdadero FG, aunque sobrestima el FG en los valores bajos y en los pacientes obesos y edematosos¹⁵.

A partir del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), en el que se midió el aclaramiento mediante iotalamato marcado radiactivamente en un grupo de 1.628 pacientes, se han desarrollado varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una combinación de variables demográficas y bioquímicas¹⁶. El mejor acercamiento se obtiene con la fórmula que incluye como factores la albúmina, la creatinina y la urea. La más sencilla incluye edad y creatinina solamente, corrigiéndose para mujeres y pacientes subsaharianos. Es más precisa para estimar el FG que el aclaramiento de creatinina medido o el estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault. La ecuación se ha validado posteriormente en pacientes con insuficiencia renal terminal, pero no se recomienda en pacientes menores de 18 años o mayores de 70, ni en diabéticos tratados con insulina, lo que limita su utilidad pese a las expectativas creadas por su sencillez.

La tabla 1 muestra diversas fórmulas para el cálculo del FG y la tabla 2 cuándo está indicado calcular el aclaramiento usando orina de 24 h.

Cistatina C como marcador de función renal

La cistatina C es una proteína de aproximadamente 13 kDa miembro de la familia de los inhibidores de las cisteínas proteinasas. Su producción es constante por todas las células nucleadas y debido a su tamaño y naturaleza catiónica se filtra libremente por el glomérulo. Una vez en la luz tubular, la cistatina C es reabsorbida y completamente destruida por las células del epitelio tubular en condiciones norma-

TABLA 1
Fórmulas para el cálculo del filtrado glomerular a partir de la creatinina plasmática

Jelliffe y Jelliffe¹³

FG en ml/min/1,73 m² = (100/Cr)⁻¹² en varones
y (80/Cr)⁻⁷ en mujeres

Cockcroft y Gault¹⁴

FG en ml/min = (140 – edad [años]) peso (kg)/
(72 Cr [mg/dl]) para varones
(0,85 en mujeres)

MDRD-7¹⁶

FG en ml/min/1,73 m² = 170 Cr^{-0,999} (mg/dl)
edad^{-0,176} (0,762 en mujeres) (1,18 en
subsaharianos) BUN^{-0,170} (mg/dl)
albúmina^{+0,318} (g/dl)

MDRD abreviada¹⁶

FG en ml/min/1,73 m² = 186 Cr^{-1,154} (mg/dl)
edad^{-0,203} (años) (0,762 en mujeres)
(1,18 en subsaharianos)

BUN: nitrógeno ureico en sangre; Cr: creatinina plasmática; FG: filtrado glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

les, de tal forma que no se reincorpora al flujo sanguíneo ni aparece en la orina. Los valores de normalidad de las concentraciones plasmáticas de cistatina C en los adultos oscilan entre 0,60 y 1,50 mg/l, con ligeras variaciones según el método de determinación utilizado (turbidimetría o nefelometría). Su producción, y por tanto sus niveles sanguíneos, no se modifican por la edad, el sexo o la masa muscular. Todo ello hace que se haya considerado un marcador más sensible y específico que la creatinina para estimar de forma indirecta la función renal^{17,18}. La cistatina C muestra una buena correlación con el FG (medido por estándares de máxima fiabilidad), similar o incluso superior a la de la creatinina en un metaanálisis de los estudios realizados¹⁹. Una de las ventajas de esta molécula sobre la tradicional medición de creatinina plasmática es su mayor sensibilidad para detectar le-

ves disminuciones del FG^{17,19,20}, particularmente en pacientes con masa muscular disminuida¹⁷. Sin embargo, no parece superior cuando se compara con el FG estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la del MDRD²¹⁻²⁴.

Se han propuesto varias ecuaciones para estimar el FG mediante la cistatina C plasmática²⁵⁻²⁷ (tabla 3) y su fiabilidad podría ser superior a las fórmulas para el cálculo de aclaramiento basadas en la creatinina plasmática, pero este extremo sólo se ha estudiado en poblaciones especiales y no en población general²⁸⁻³¹. El valor de la determinación de cistatina C como reflejo del FG en los estadios avanzados de insuficiencia renal crónica es dudoso y no parece aportar mucho más que la creatinina en la estimación de la función renal^{32,33}.

Las concentraciones de cistatina C son más elevadas en los mayores de 60 años como consecuencia de la pérdida de función renal con la edad³⁴⁻³⁵. El hipotiroidismo hace descender los niveles de cistatina, mientras que el hipertiroidismo los aumenta, independientemente de los cambios del FG, al revés de lo que ocurre con la creatinina plasmática³⁶⁻³⁷. Se ha descrito un incremento de los niveles de cistatina C en pacientes con hepatopatía que parece correlacionarse con la gravedad de ésta³⁸. Algunos tumores son capaces de sintetizar y segregar altas cantidades de cistatina C³⁹.

Insuficiencia renal crónica y morbilidad cardiovascular

La relación entre la insuficiencia renal crónica terminal y la mortalidad cardiovascular ha sido comprobada hace tiempo y se demuestra en las estadísticas de mortalidad de los registros de enfermos renales. Además, en los últimos años han aumentado las evidencias que confirman la relación continua entre el deterioro leve de la función renal y el riesgo cardiovascular, relación que se estrecha más aún a medida que la insuficiencia renal progresa hasta sus estadios finales⁴⁰.

TABLA 2
Condiciones en que se debe realizar el cálculo del filtrado glomerular mediante colección de orina de 24 horas

Edad muy avanzada y niños pequeños
Malnutrición importante
Obesidad mórbida
Paraplejia o cuadriplejia
Enfermedades musculoesqueléticas
Dieta vegetariana
Cambios rápidos en la función renal
Previamente al uso de fármacos nefrotóxicos
Embarazo

TABLA 3
Ecuaciones para estimar el filtrado glomerular a partir de la cistatina C plasmática

Fórmula de Hoek et al²⁵

FG = -4,32 + 80,35 1/cistatina C

Fórmula de Filler y Lepage²⁶

Log FG = 1,962 + (1,123 log (1/cistatina C))

Fórmula de Larsson et al²⁷

FG = 77,239 + cistatina C -1,2623

FG: filtrado glomerular.

El estudio *Hypertension Detection and Follow-up Program*⁴¹ fue el primero en comprobar que la presencia de valores de creatinina sérica superiores a 1,7 mg/dl era un predictor muy potente de mortalidad de cualquier causa a los 5 y 8 años de seguimiento. Los resultados del estudio *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*⁴² confirmaron que concentraciones de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl se acompañaban de un aumento significativo del riesgo relativo ajustado de acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular. De hecho, la capacidad de la creatinina sérica fue comparable a la de otros factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, como la presencia de diabetes o antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) en el estudio HOT⁴³. Diversos estudios posteriores sobre resultados del tratamiento antihipertensivo, como fueron el *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*⁴⁴, el *Systolic Hypertension in Europe*⁴⁵, el *Systolic Hypertension in China*⁴⁶, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program*⁴⁷ y el *Heart Outcomes and Prevention Evaluation*⁴⁸, han corroborado la capacidad predictiva de la creatinina plasmática. Además, en sujetos hipertensos, concentraciones de creatinina sérica dentro del límite de la normalidad pueden predecir el pronóstico cardiovascular⁴⁹.

Correlativamente, la prevalencia de una creatinina sérica elevada aumenta con la progresión del riesgo cardiovascular en personas con hipertensión arterial^{42, 44, 48}. En estudios poblacionales, la prevalencia de creatinina sérica elevada alcanza el 8% en la cohorte de Framingham⁵⁰ y el 3% en el estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*⁵¹. Los resultados de esta última encuesta indican que la prevalencia elevada no se explica por la presencia simultánea de diabetes, sino que está relacionada con un tratamiento inadecuado de la hipertensión arterial. De hecho, datos del estudio NHANES III⁵² señalan la ausencia de retinopatía y albuminuria en el 30% de los adultos con diabetes mellitus (DM) tipo 2 y FG inferior a 60 ml/min. La clásica glomerulosclerosis diabética no aparece como la lesión subyacente en una proporción sustancial de pacientes diabéticos con un descenso en el FG.

En el *Cardiovascular Health Study*, un estudio en ancianos del que hablaremos más adelante de nuevo, la prevalencia de enfermedad cardiovascular era superior en el grupo con insuficiencia renal al inicio del estudio (odds ratio: 2,34; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,96-2,80) y la incidencia de complicaciones cardiovasculares fue el doble en los enfermos con creatinina >1,7 mg/dl frente a los que tenían una creatinina <1,1 mg/dl con un crecimiento progresivo conforme al aumento de la creatinina sérica⁵³.

Los métodos de cálculo del FG a partir de la creatinina plasmática parecen confirmar la relación entre insuficiencia renal y riesgo cardiovascular. La presencia de un aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 60 ml/min/1,73 m² (es decir, los estadios III-V de enfermedad renal KDOQI) se asoció a un incremento significativo de morbimortalidad cardiovascular en la población hipertensa incluida en el estudio HOT, donde el riesgo relativo ajustado para acontecimientos cardiovasculares mayores fue de 1,58 y de 1,80 para mortalidad cardiovascular en pacientes con valores bajos de aclaramiento de creatinina⁴². En el *Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes in the Community* los pacientes en el estadio II de enfermedad renal (60-89 ml/min de FG) mostraron también un aumento de la morbimortalidad cardiovascular comparados con la población con aclaramiento calculado >90 ml/min⁵⁴. En el estudio holandés HOORN incluso grados muy leves de insuficiencia renal se acompañaron de cambios en la estructura del ventrículo izquierdo en una población geriátrica⁵⁵.

La relación entre función renal y mortalidad cardiovascular se ha estrechado recientemente al constatar que incluso grados de función renal considerados habitualmente como normales eran predictores de un aumento de eventos cardiovasculares. En el estudio HOT una creatinina plasmática superior a 1,3 casi duplicaba el riesgo relativo de acontecimientos cardiovasculares⁴³. En el estudio PIUMA el riesgo cardiovascular se incrementó en cada cuartil de la distribución, triplicándose en el cuarto cuartil en pacientes con creatinina <1,4 mg/dl. Cada incremento de 0,23 mg/dl en la creatinina plasmática se acompañaba de un incremento de 1,30 en el riesgo relativo de forma independiente con los otros factores de riesgo vascular evaluados⁴⁹. Más recientemente, dos estudios realizados en España, el estudio ERIC-HTA y el estudio FRESHA han confirmado la correlación entre morbilidad cardiovascular y función renal estimada por la fórmula MDRD^{56, 57}.

Cistatina C y riesgo cardiovascular

En los últimos años se han publicado diversos estudios que sugieren una relación, al menos como factor predictivo, de la cistatina C con el riesgo cardiovascular en el anciano.

En 2003 se publicaba un estudio sobre la relación entre los niveles de cistatina C y la lesión de órgano diana producida por la hipertensión arterial en el que se comprobó que los niveles plasmáticos de esta molécula se correlacionaban con el promedio de la presión arterial sistólica (PAS) de 24 h, el grosor del ventrículo izquierdo medido por ecocardiografía, el grosor de la pared carotídea y la intensidad de la mi-

croalbuminuria. Este estudio usaba un grupo de edad ligeramente inferior a otros con una media de 58 años⁵⁸.

En 2005 se publicaron los resultados del *Cardiovascular Health Study*, un estudio longitudinal realizado en Estados Unidos en pacientes mayores de 65 años para valorar los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad cardiovascular en esta población. En 4.637 pacientes se midió la cistatina C por inmunonefelometría en varias visitas y la creatinina plasmática, y a partir de ésta se calculó el FG usando una de las fórmulas derivadas del estudio MDRD. El estudio comprobó que la cistatina C se correlacionaba con el riesgo de muerte por cualquier causa y que respecto a la mortalidad cardiovascular el tercero y el cuarto quintil duplicaban el riesgo respecto al primero y el último quintil de la distribución lo triplicaba. No ocurría lo mismo con la creatinina plasmática, que sólo mostraba correlación en los valores más altos (1,61 mg/dl) y el FG estimado (52 ml/min de media en el grupo con cistatina más elevada) apenas mejoraba a la creatinina plasmática. Por tanto, la cistatina parece un marcador de mortalidad cardiovascular superior a la creatinina plasmática o sus derivados, aunque es imposible saber si este resultado se debe a su uso como detector de insuficiencia renal o es independiente de la función del riñón⁵⁹. Posteriormente, este mismo grupo ha reiterado el valor de la cistatina C como predictor de mortalidad general⁶⁰.

El mismo grupo ha señalado la capacidad predictiva de la cistatina C para el riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca y también sobre la mortalidad ocasionada por el fallo cardíaco en pacientes ancianos, la cual de nuevo sería superior a la creatinina plasmática^{61, 62}. En pacientes sin insuficiencia renal crónica medida por la fórmula MDRD, con las limitaciones que ello representa, la cistatina C era capaz de predecir no sólo la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular, sino que en el grupo con cistatina ≥ 1 mg/l presentaba un riesgo cuatro veces mayor de enfermedad renal tras un seguimiento de 4 años, mientras que la creatinina sólo era capaz de predecir la mortalidad cardiovascular⁶³. También han encontrado relación entre la cistatina C y la enfermedad renal subclínica⁶⁴, así como entre esta molécula y la enfermedad vascular periférica⁶⁵. Los mismos autores han correlacionado los niveles elevados de cistatina C con la proteína C reactiva y el fibrinógeno, dos moléculas reconocidas como marcadores de riesgo cardiovascular⁶⁶.

En el *Health, Aging and Body Composition Study* se siguió a un grupo de 3.075 pacientes mayores de 70 años durante 6 años. La cistatina C demostró ser un buen predictor de la mortalidad global triplicando de nuevo el riesgo en el últi-

mo quintil de la distribución respecto al primero. Este efecto fue independiente tras ajustar con otras variables y se asociaba a la mortalidad cardiovascular. La creatinina plasmática no demostró la misma asociación⁶⁷. Larsson et al también hallaron un importante aumento de la mortalidad en ancianos en los valores máximos de cistatina C⁶⁸.

El valor de la cistatina C para predecir eventos cardiovasculares futuros en pacientes con enfermedad coronaria fue estudiado por Koenig et al⁶⁹ en una cohorte de 1.033 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria en los 3 meses previos a la inclusión. La edad media de la cohorte era de 59 años y el seguimiento medio de 33,5 meses. Los pacientes con insuficiencia renal evaluada por la creatinina plasmática o por el FG presentaban valores de cistatina C en el quintil superior en comparación con los que tenían insuficiencia renal ligera o una función renal normal. De acuerdo con la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus o accidente isquémico transitorio), no hallaron diferencias significativas entre los pacientes con diversos grados de disfunción renal valorada según la creatinina plasmática o según el FG. No obstante, en relación con la cistatina C, hubo diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de presentar un evento cardiovascular según el quintil de cistatina C (el 14% para el quintil superior, el 7,7%, el 4,3%, el 3,9% y el 5% para el resto de los quintiles en orden descendente; $p < 0,0001$). En el análisis multivariable, tras el ajuste por la edad, el sexo, los factores de riesgo clásicos y otros factores como el índice de masa corporal, la historia de DM, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el colesterol HDL y la proteína C reactiva, la cistatina C tuvo una relación independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares, con una razón de riesgo para el quintil superior de 2,27 (IC 95%: 1,05-4,91). La razón de riesgo se vio incluso incrementada tras el ajuste posterior por el FG. La cistatina C se correlacionó fuertemente en este estudio, además de con la creatinina y con el FG, con la severidad de la enfermedad coronaria, el incremento de edad, el antecedente de diabetes y el tratamiento concomitante con diuréticos o IECA de forma positiva, y de forma negativa con el tratamiento con betabloqueadores. La determinación de cistatina C como factor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo ha sido evaluada en un estudio que incluyó a 726 pacientes con síndrome coronario agudo sospechado o confirmado, seguidos durante una mediana de 40 meses para evaluar la mortalidad y durante 6 meses para valorar el IAM. En el modelo de regresión de Cox, la cistatina C se asoció de manera independiente con

la mortalidad, de forma que los pacientes con valores en el cuartil superior ($\geq 1,25$ mg/l), que suponía una tasa de FG ≤ 58 ml/min, presentaban un riesgo relativo de muerte en comparación con los que tenían los valores en el cuartil inferior de 4,28 (IC 95%: 1,64-11,2; $p < 0,003$). Sin embargo, tras el ajuste por otras variables, no resultó ser un predictor independiente de nuevo IAM. En comparación con otros marcadores de función renal, la cistatina C presentó la mejor capacidad para diferenciar entre los supervivientes y los no supervivientes, y al categorizar a los pacientes en cuartiles, resultó el mejor marcador para discriminar entre los pacientes de alto y bajo riesgo, con una mortalidad 12 veces superior en los pacientes en el cuartil superior respecto a los situados en el cuartil inferior. La cistatina C se correlacionó débilmente con la proteína C reactiva y la troponina, y moderadamente con los valores de NT-proBNP y creatinina⁷⁰.

Preguntas pendientes

Cuando se intenta hacer una evaluación de la utilidad, la fiabilidad y la validez de la cistatina C como marcador de riesgo se abren inevitablemente una serie de preguntas cuya respuesta no es fácil. ¿Es la cistatina C un marcador de riesgo cardiovascular? Es cierto que se ha acumulado una serie importante de trabajos que se apoyan coherentemente para definir la cistatina C como predictor de riesgo cardiovascular, pero no es menos cierto que la mayor parte de la experiencia publicada pertenece a un solo grupo de investigadores y a un solo estudio poblacional. Pero también es verdad que solamente existe un estudio que contradice los resultados obtenidos por Shlipak y su grupo. Es un estudio de cohortes de dos grupos de 133 personas (con enfermedad arterial periférica y sin ella) en el que se realizó un seguimiento de cinco años en busca de progresión de enfermedad vascular: no había diferencias en los valores basales de cistatina C entre ambos grupos ni se encontró correlación entre los valores de cistatina C y la progresión de la enfermedad arterial periférica⁷¹.

Las siguientes preguntas se refieren no tanto a la validez de la cistatina C como marcador de riesgo cardiovascular, sino a su interpretación. ¿Se trata simplemente de un mejor detector de disfunción renal precoz? ¿O señala un trastorno subyacente que induce un aumento de esta molécula con independencia de la función renal del paciente? ¿Podría la cistatina C ser deletérea por sí misma?

En un estudio recientemente publicado la cistatina se correlacionó con los valores de PAS y la presión de pulso, dos conocidos marcadores de riesgo cardiovascular. No lo hizo la creatinina

salvo cuando el FG era menor de 60⁷², aunque los investigadores consideran que la cistatina C es simplemente un mejor detector de alteraciones mínimas de la función renal. Ésta es la misma explicación que se utiliza habitualmente para la reiteradamente demostrada correlación entre homocisteinemia y cistatina C en diversos modelos de enfermedad renal⁷³⁻⁷⁶. Es más, la cistatina C en pacientes sin enfermedad renal determina el 50% de la variabilidad de la homocisteinemia⁷⁷. Por otra parte, la cistatina C puede alterar el sistema inmunitario puesto que es capaz de inhibir la quimiotaxis de los mononucleares. Diversos estudios han encontrado correlación entre la cistatina C y la proteína C reactiva de alta sensibilidad^{34, 66, 69}. En uno de ellos, además de la proteína C reactiva, encontraron que la edad, el sexo, el tabaquismo activo, el aumento de peso y el aumento en la talla también se asociaban de un modo independiente con la cistatina C³⁴.

No es posible en este momento profundizar más en estos problemas, pero esperamos que en el futuro nuevos estudios nos podrán dar las respuestas a estos interrogantes.

Bibliografía

- Importante.
- Muy importante.
- 1. Chasis H, Smith HW. The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 1938;17:347-58.
- 2. Steinitz K, Türkand H. The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest.* 1940;19:285-98.
- 3. Rodrigo E, de Francisco ALM, Arias M. Medida de la función renal en consulta de Atención Primaria. *Nefrología Extrahospitalaria.* 2002;3:23-8.
- 4. James GD, Sealey JE, Alderman M, Ljungman S, Mueller FB, Pecker MS, et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects: race, sex, and age differences. *Am J Hypertens.* 1988;1:124-31.
- 5. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24 hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr.* 1983; 37:478-94.
- 6. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int.* 1989;36 Suppl 27:S73-80.
- 7. Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 3rd ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry Press; 1990.
- 8. Norden G, Björck S, Granerus G, Nyberg G. Estimation of renal function in diabetic nephropathy-comparison of five methods. *Nephron.* 1987;47:36-42.
- 9. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol.* 1976;31:155-63.
- 10. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496-507.
- 11. Arias M. Estudio de la función renal. *Nefrología clínica.* Madrid: Editorial Panamericana; 1998.
- 12. Fuller NJ, Elia M. Factors influencing the production of creatinine: Implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatine in man. *Clin Chim Acta.* 1988;175:199-210.

13. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serumcreatinine levels. *Lancet*. 1971;2:710.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
15. Cochran M, St John A. A comparison between estimates of GFR using [⁹⁹Tc] DTPA clearance and the approximation of Cockcroft and Gault. *Aust NZ J Med*. 1993;23:494-7.
16. • Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
17. • Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48:699-707.
18. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:89-104.
19. Dharnidharka VR, Charles Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-6.
20. Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina 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.
21. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:310-6.
22. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1278-82.
23. Risch L, Huber AR. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin Chim Acta*. 2005;356:204-11.
24. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006;69:399-405.
25. 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*. 2003;18:2024-31.
26. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol*. 2003;18:981-5.
27. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:25-30.
28. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005;51:1420-31.
29. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:660-4.
30. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3763-70.
31. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;70:204-10.
32. Martin MV, Barroso S, Herraes O, De Sande F, Caravaca F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2006;26:433-8.
33. 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*. 2004;256:510-8.
34. • 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.
35. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:850-7.
36. Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*. 2003;338:87-90.
37. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63:1944-7.
38. Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Hayakawa T. Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:951-5.
39. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44:2556-7.
40. Segura de la Morena J, García Donaire JA, Ruilope Urioste LM. Relevancia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:143-8.
41. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*. 1989;13 Suppl 5:80-93.
42. • Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:218-25.
43. •• Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolcho R, et al on behalf of the HOT Study Group. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens*. 2001;9:1149-59.
44. • Ruilope LM, Palmer C, De Leeuw P, Morris BJ, Castaigne A, Rosenthal T, et al. Evaluation of different parameters of renal function as predictors of primary outcome in the INSIGHT study [resumen]. *J Hypertens*. 2001;19 Suppl 2:223.
45. De Leeuw P, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki S, Efstratopoulos AD, Fagard R, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2213-22.
46. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;37:1069-74.
47. Pahor M, Shorr RI, Somes GW, Cushman WC, Ferrucci L, Bailey JE, et al. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1998;158:1340-5.
48. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-36.
49. •• Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med*. 2001;161:886-91.
50. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56:2214-9.
51. •• Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings

- from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001;161:1207-16.
52. • Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289:3273-7.
53. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004;13:81-90.
54. • Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney functions as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:47-55.
55. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62:1402-7.
56. • Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al; on behalf of the investigators of the ERIC-HTA 2003 Study. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens.* 2006;24:663-9.
57. Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, et al; en representación de los investigadores del estudio FRESHA. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Estudio FRESHA. Nefrología.* 2006;28:330-8.
58. 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.
59. • Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049-60.
60. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728-35.
61. • Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin-C and Mortality in Elderly Persons With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:268-71.
62. • Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C Concentration as a Risk Factor for Heart Failure in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2005; 142:497-505.
63. • 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.
64. • Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3721-7.
65. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165: 2666-70.
66. 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.
67. • Shlipak MG, Wassel Fy CL, 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.
68. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S. Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:301-5.
69. • Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005;51:321-7.
70. • Jernberg T, Lindahl 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.
71. Albert MA, Rifai N, Ridker PM. Plasma levels of cystatin-C and mannose binding protein are not associated with risk of developing systemic atherosclerosis. *Vasc Med.* 2001; 6:145-9.
72. 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.
73. Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, Habif S, Mutaf I, Bayindir O. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci.* 2002;32:279-86.
74. Wilcken DE, Wang J, Sim AS, Green K, Wilcken B. Asymmetric dimethylarginine in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relevance of renal function. *J Inher Metab Dis.* 2006;29:30-7.
75. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:177-85.
76. Robles NR, Romero J, Gómez Casero L, Escola JM, Ramos Salado JL, Sánchez Casado E. Hyperhomocysteinemia in chronic kidney patients with mild renal failure. *Eur J Intern Med.* 2005;16:334-8.
77. • Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, Liaugaudas G, Selhub J, Rosenberg IH. Cystatin C as a Determinant of Fasting Plasma Total Homocysteine Levels in Coronary Artery Disease Patients With Normal Serum Creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2241-4.