Rev Med Chile 2021; 149: 98-102

Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular

JUAN PABLO HUIDOBRO E.[1], ANA MARÍA GUZMÁN[2], RODRIGO TAGLE[1]

[1]Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
[2]Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Fuentes de financiamiento: No hubo.

Recibido el 23 de diciembre de 2019, aceptado el 6 de abril de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Huidobro
Diagonal Paraguay 362, 4to piso.
Santiago, Chile.
jpablohuidobro@gmail.com

Use of cystatin C to estimate glomerular filtration rate

Glomerular filtration rate (GFR) is routinely estimated using endogenous biomarkers due to the complexity of direct measurement methods. Cystatin C is a protease inhibitor produced in all nucleated cells. It is freely filtered and then catabolized by renal tubular cells. Therefore, plasma concentration of cystatin C depends primarily on GFR. Serum cystatin C is less affected by muscle mass, diet, race, gender and age than creatinine. In the general population, equations to estimate GFR based on cystatin C do not have a better performance than those based on creatinine. However, formulas that combine creatinine and cystatin C are more accurate and precise. Estimation of GFR based on cystatin C could be useful in populations in which creatinine value may be biased, such as people with extremely low or high muscle mass, cirrhosis and chronic cardiorenal syndrome. Due to its higher cost in comparison to creatinine, we recommend measuring cystatin C on these clinical situations and when a more accurate estimation of GFR is required.

(Rev Med Chile 2021; 149: 98-102)

Key words: *Cystatin C; Glomerular Filtration Rate; Kidney Function Tests.*

La tasa o velocidad de filtración glomerular (VFG) es considerada la mejor aproximación a la función renal global[1], es decir, al total de nefrones funcionales, ya que el valor numérico de la VFG se aproxima considerablemente bien a las diferentes funciones de los riñones: mantención del equilibrio del medio interno, funciones endocrinas, regulación de los volúmenes corporales y presión arterial.

Poseer una estimación numérica de la función renal es de gran relevancia en la práctica clínica, pues permite la detección y etapificación de la enfermedad renal crónica (ERC)[2]. Además, es necesaria para la dosificación de medicamentos, definir el riesgo de realizar exámenes radiológicos contrastados, la determinación del potencial de donación renal y la decisión de inicio de terapia de reemplazo renal[3].

La VFG real o medida (mVFG) puede ser determinada a través del *clearance* o aclaramiento de una sustancia que se filtre libremente a nivel glomerular y no se reabsorba ni secrete a nivel tubular. Dado que este proceso requiere la administración intravenosa o subcutánea de una sustancia exógena y la medición seriada de su concentración en plasma u orina, lo cual resulta laborioso y costoso, por lo que en la práctica clínica habitual utilizamos biomarcadores endógenos que permiten una estimación de la VFG (eVFG)[4]. Estos biomarcadores son útiles para estimar la VFG porque cumplen aceptablemente con los principios mencionados anteriormente, por lo que sus niveles en el plasma están determinados por la VFG. Los más utilizados son: creatinina, cistatina C, beta 2 microglobulina y proteína *beta trace* (BTP). De estos, el más conocido y rutina-

riamente utilizado es la creatinina, cuya utilidad para la estimación de la VFG hemos analizado en un artículo anterior de esta revista[5].

En este artículo analizaremos la utilidad y rendimiento de la cistatina C como biomarcador de función renal.

Características de la cistatina C

La cistatina C es un inhibidor de proteasa producida en todas las células nucleadas, siendo liberada al plasma por estas a una tasa constante[6]. Tiene un peso molecular aproximado de 13 kDa y es filtrada libremente a nivel glomerular. Luego de filtrada es reabsorbida prácticamente en su totalidad por las células del túbulo proximal, donde es eficientemente catabolizada[7,8]. Por lo tanto, normalmente no se encuentra en la orina y sus concentraciones en el plasma son dependientes de la filtración glomerular, teniendo una relación inversa con la VFG[9].

Sus niveles plasmáticos, a diferencia de la creatinina, no están influidos por la masa muscular, dieta o raza, y están menos determinados por el género y la edad que los de la creatinina (Tabla 1)[9].

Su rendimiento como biomarcador de la VFG es superior al de la creatinina en población general. Dharnidharka y colaboradores realizaron un metaanálisis de estudios que hubieran comparado los niveles de creatinina y cistatina C con algún método de medición de referencia de VFG como *clearance* de inulina, iotalamato, iohexol, ^{51}Cr-EDTA o ^{99}Tm-DTPA. Encontraron que la correlación del recíproco de la cistatina C con la mVFG fue superior al de la creatinina, con un valor también superior del área bajo la curva (AUC) en la curva ROC[10].

La concentración plasmática de la cistatina C está influida, además de la VFG, por el metabolismo celular. De esta manera, sus principales limitaciones están dadas en situaciones de trastornos tiroideos (hipo e hipertiroidismo)[11] y uso de corticoides[12], pudiendo también estar influenciada por estados inflamatorios y diabetes mellitus[13].

Medición de la cistatina C

La medición de niveles de cistatina C se puede realizar por inmunonefelometría o por inmunoturbidimetría potenciada por partículas. Ambos métodos tienen una buena correlación con la mVFG, aunque la inmunonefelometría podría tener mejor rendimiento y precisión[10].

La principal limitación metodológica de la medición de cistatina C es la falta de estandarización internacional de los diferentes métodos de medición. Esta limitación se ha ido superando progresivamente con el desarrollo de materiales de referencia por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y con la estandarización de ensayos[14]. Otra limitación práctica es su mayor costo, en comparación a la creatinina.

Fórmulas que incluyen cistatina C

Dado que, al igual que con la creatinina, existen determinantes demográficos y antropométricos de la concentración plasmática de la cistatina C, además de la VFG, se han desarrollado ecuaciones que incorporan estos determinantes y que entregan un valor de VFG. Existen diferentes fórmulas basadas en la concentración plasmática de cistatina C, ya sea aislada, o combinada con la concentración de creatinina plasmática. De estas, analizaremos las más utilizadas.

CKD-EPI

Realizadas por el grupo colaborativo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (*CKD-EPI), corresponden a 2 fórmulas, una basada en cistatina C aislada (CKD-EPI$_{cys}$) y otra combinada con creatinina (CKD-EPI$_{crea-cys}$)[15]. Estas se desarrollaron en 5.352 pacientes de 13 estudios y se validaron en una cohorte externa de 1.119 pacientes de otros 5 estudios. La mVFG media por *clearance* de iotalamato fue de 47 mL/min/1,73 m^2 en el grupo de formulación y de 50 mL/min/1,73 m^2 en el grupo de validación, incluyendo pacientes con un amplio rango de función renal (desde menos de 15 hasta más de 120 mL/min/1,73 m^2).

El rendimiento de la ecuación CKD-EPI$_{cys}$ no presentó ventajas al compararla a la ecuación basada solo en creatinina[16], pero la ecuación combinada tuvo mayor exactitud y precisión, permitiendo reclasificar a 16,9% de pacientes que eran catalogados como ERC etapa 3a a ERC etapa 2[15].

FAS (Full-age-spectrum)

Corresponden a dos fórmulas: FAS basada en cistatina C sola (FAS$_{cysC}$) y FAS basada en crea-

Tabla 1. Comparación cistatina C versus creatinina plasmática

	Cistatina C	Creatinina
Metabolización renal	Filtración Catabolización tubular	Filtración Secreción tubular
Factores determinantes		
Edad	+	++
Género	+	++
Raza	No	Sí
Masa muscular	No	Sí
Dieta	No	Sí

tinina y cistatina C (FAS_{combi})[17]. Al igual que la ecuación FAS basada en creatinina (FAS_{crea})[18], estas fórmulas se basaron en la ecuación de Pottel y su idea de un valor de un biomarcador normalizado por edad, permitiendo su aplicación a todo el espectro de edad.

Las ecuaciones se crearon en base a los datos de cistatina C y creatinina de 6.870 sujetos y se validaron en 6.132 sujetos de 11 estudios, a los cuales se les había medido la VFG por algún método de referencia.

En niños y adolescentes, la fórmula FAS_{cysC} tuvo un mejor rendimiento que la fórmula de Schwartz basada en cistatina C, mientras que FAS_{combi} tuvo mejor rendimiento que ambas. En adultos, la FAS_{cysC} tuvo rendimiento similar a CKD-EPI_{cysC} y FAS_{combi} tuvo similar rendimiento a CKD-$EPI_{crea-cysC}$. En adultos mayores (definidos como mayores de 70 años), FAS_{combi} y FAS_{cysC} fueron superiores a sus homólogas de CKD-EPI[17].

Situaciones clínicas en las que la estimación de la VFG incorporando la cistatina C es de utilidad

Adultos mayores

La estimación de la VFG en adultos mayores es una tarea compleja, puesto que este grupo etario fue excluido de las cohortes sobre las cuales se desarrollaron las fórmulas más utilizadas; MDRD no incluyó pacientes sobre 70 años[19] y CKD-EPI solo tenía 219 pacientes (menos de 3% de los pacientes) mayores de 70 años[16]. Es importante reconocer, además, que los adultos mayores tienen una producción disminuida y heterogénea de creatinina, en relación a los efectos del envejecimiento sobre la masa muscular[20]. No es de extrañar, por tanto, que las fórmulas que incorporan cistatina C (CKD-$EPI_{crea-cys}$, BIS2 y FAS_{combi}) tengan menos error y sean más exactas que las basadas en creatinina para la estimación de la VFG en este grupo etario[21].

Daño hepático

La presencia de disfunción renal es de gran importancia en pacientes con daño hepático, siendo uno de los determinantes más relevantes en el pronóstico de esta patología. Es así como la creatinina ha sido incorporada en el principal sistema pronóstico y de estratificación de daño hepático crónico (MELD y MELD-Na), siendo también determinante para la asignación de órganos para trasplante[22]. Es importante considerar, no obstante, que la creatinina se produce a partir de la creatina y la fosfocreatina, por lo que, al ser el hígado el principal productor de creatina, es esperable que los valores plasmáticos de creatinina en el paciente cirrótico sean más bajos, independientemente de su VFG real. Además, es común que la masa muscular de estos pacientes esté considerablemente disminuida, lo que lleva también a valores bajos de creatinina plasmática y a una sobrestimación de la función renal del paciente cirrótico cuando utilizamos la creatinina como biomarcador[23]. Es esperable, por tanto, que la fórmula que incluye la cistatina C (CKD-$EPI_{crea-cys}$) sea superior a las basadas solo en creatinina (CKD-EPI_{crea} y MDRD) para la estimación de la VFG en los pacientes con daño hepático crónico[24,25].

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca sistólica, tanto aguda como crónica, puede causar daño renal por hipoperfusión. Cuando esta situación se perpetúa

y ambas condiciones son crónicas se denomina síndrome cardiorrenal tipo 2. Es frecuente que estos pacientes tengan sarcopenia importante y, en ese contexto, existe evidencia que sustenta la estimación de la VFG basada en cistatina C (por fórmula CKD-EPI$_{cys}$) por sobre las fórmulas que utilizan creatinina[26].

Extremos de masa muscular

Al ser un producto de la metabolización de la creatina y la fosfocreatina, cuyas reservas se encuentran en el músculo estriado, la creatinina como biomarcador tiene un valor limitado en las situaciones en que existen extremos de masa muscular. De esta manera, en caso de sarcopenia importante existe el riesgo de no pesquisar enfermedad renal, mientras que en condiciones en que existe una masa muscular exagerada encontraremos una creatinina plasmática elevada en ausencia de enfermedad renal, lo que pudiera llevarnos a diagnosticar ERC erróneamente a pacientes sanos si utilizamos fórmulas basadas en creatinina. Dado que los valores plasmáticos de cistatina C no se relacionan a la masa muscular[27], utilizar fórmulas de estimación de la VFG basadas en cistatina C podría ayudar a sobrevenir este problema, aunque esto no ha sido demostrado categóricamente.

Conclusiones

La estimación de la VFG es de gran importancia en la práctica clínica habitual, por lo que se deben utilizar todos los recursos disponibles para poder hacerlo de la mejor manera posible. La cistatina C, al ser eliminada por filtración glomerular y posterior catabolización tubular, es un biomarcador que se correlaciona adecuadamente con la VFG. Si bien la estimación de la VFG a través de los valores plasmáticos de cistatina C no ofrece grandes ventajas en comparación a las fórmulas basadas en creatinina, sí puede ser un complemento de gran valor en situaciones clínicas en las que la creatinina ve mermado su valor como biomarcador.

Referencias

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006; 2473-83.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137-47.
3. Steubl D, Inker LA. How best to estimate glomerular filtration rate? Novel filtration markers and their application. Curr Opin Nephrol Hypertens 2018; 27: 398-405.
4. Vart P, Grams ME. Measuring and Assessing Kidney Function. Semin Nephrol 2016; 36 (4): 262-72.
5. Huidobro E JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Rev Med Chile 2018; 146: 344-50.
6. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as a diagnostic marker. Adv Clin Chem 2000; 35: 63-99.
7. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 631-9.
8. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015; 24: 295-300.
9. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR –history, indications, and future research. Clin Biochem 2005; 38: 1-8.
10. Dharnidharka VR, 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.
11. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. J Endocrinol Invest 2005; 28: 346-9.
12. Bjarnadóttir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. Scand J Clin Lab Invest 1995; 55: 617-23.
13. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney Int 2009; 75: 652-60.
14. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. Clin Chem 2014; 60: 974-86.
15. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012; 367: 20-9.

16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.
17. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 497-507.
18. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 798-806.
19. 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. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
21. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. BMC Nephrol 2013; 14: 265.
22. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. Liver Int 2017; 37 (Suppl 1): 116-22.
23. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal function in cirrhosis: a critical review of available tools. Semin Liver Dis 2018; 38: 230-41.
24. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, Rabilloud M, Rognant N, Lemoine S, et al. Creatinine versus cystatin C based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. Hepatology 2014; 59: 1522-31.
25. Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, Seliger SL, Christenson RH, Magder LS. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. Hepatology 2014; 59: 1532-42.
26. Kervella D, Lemoine S, Sens F, Dubourg L, Sebbag L, Guebre-Egziabher F, et al. Cystatin C versus creatinine for GFR estimation in CKD due to heart failure. Am J Kid Dis 2017; 69: 321-3.
27. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 348-54.