

## **Cistatina C: marcador de laboratorio precoz de enfermedad renal en pacientes con drepanocitosis**

### **Cystatin C: early laboratory marker of renal disease in sickle cell disease**

**Maydelin Miguel Morales, Olga M Agramonte Llanes, Yaima Urrutia Febles, Maydí Fundora Cedeño**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

La enfermedad renal en el paciente con drepanocitosis es una consecuencia de su complejo proceso fisiopatológico, por lo que es importante disponer de un grupo de parámetros de laboratorio que, junto a la evaluación clínica, permita determinar de forma precoz la presencia de esta complicación. La cistatina C ha demostrado ser uno de los parámetros que con mayor exactitud aporta evidencia temprana de daño renal en este grupo de pacientes y al mismo tiempo constituye un posible indicador de pronóstico de gran importancia.

**Palabras clave:** cistatina C; tasa de filtrado glomerular (TFG); insuficiencia renal crónica (IRC); drepanocitosis.

---

#### **ABSTRACT**

Renal disease in patients with sickle cell disease is a consequence of its complex pathophysiological process, so it is important to have a set of laboratory parameters that, together with the clinical evaluation, allow the early detection of this complication. Cystatin C has been shown to be one of the parameters that provides, with greater accuracy, early evidence of kidney damage in this group of patients and at the same time constitutes a possible indicator of prognosis of great importance.

**Keywords:** cystatin C; glomerular filtration rate (GFR); chronic renal failure (CRF); sickle cell disease.

## **INTRODUCCIÓN**

La cistatina C es una proteína con una concentración plasmática estable y eliminación exclusivamente renal. Fue descrita por primera vez en 1961, en el líquido cefalorraquídeo y denominada proteína  $\gamma$ -traza. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13,3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. La cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinproteasa, producto de un gen de mantenimiento localizado en el cromosoma 20, de ahí que sea producida por todas las células nucleadas, con una tasa de síntesis muy estable y amplia distribución tisular. La cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas (B, H, L y S) que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular.<sup>1</sup> Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y vírales. Fisiológicamente la cistatina C tiene una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal (la cistatina C se ubica solo en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total). Debido a su pequeño tamaño y a que su punto isoeléctrico de 9,3 le confiere una carga positiva a pH fisiológico, la cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde se cataboliza completamente por las células tubulares, por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo.<sup>2</sup>

La medición de la cistatina C es útil en la detección precoz de la enfermedad renal, especialmente cuando otras pruebas o parámetros todavía no se alteran y antes incluso de que aparezcan signos y síntomas. Su concentración no sufre influencia por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas y presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Son todas estas características lo que ha identificado a su concentración plasmática como uno de los mejores marcadores del filtrado glomerular.<sup>3</sup>

Por todas sus propiedades, la cistatina C es un parámetro de laboratorio de utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal de causa primaria o relacionada con enfermedades que de manera secundaria provocan lesión del riñón, como sucede en los pacientes con drepanocitosis, la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo. Estos pacientes tienen riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>4</sup>. Su afectación renal clínicamente significativa ocurre más frecuentemente en los individuos homocigotos que en los heterocigotos o con hemoglobinopatías mixtas, con la excepción del carcinoma medular renal, que es más frecuente en los portadores del rasgo falciforme.<sup>5</sup>

El objetivo de este trabajo es destacar el valor diagnóstico y pronóstico de la cistatina C junto con parámetros clásicamente estudiados, que miden el daño renal, como la microalbuminuria, el calcio, el fósforo, la creatinina y el ácido úrico, en pacientes con drepanocitosis, teniendo en cuenta que la esperanza de vida y la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a esta enfermedad han aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Su determinación por encima del límite superior de la normalidad señala a la cistatina C como un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal.

## MANIFESTACIONES RENALES EN LA DREPANOCITOSIS

En la drepanocitosis, la afectación renal comienza en la infancia. Como otras manifestaciones de la drepanocitosis, los fenómenos vasoclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico. Sus manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar. Menos frecuentes, pero de peor pronóstico, son la glomerulopatía que conduce a ERVC y el carcinoma medular renal. El diagnóstico precoz de la enfermedad permite adoptar medidas preventivas necesarias (profilaxis antibiótica y vacunación) que reducen su morbilidad y mortalidad.<sup>5</sup> La consecuencia crónica son las glomerulopatías falciformes (albuminuria hasta en el 68 % de los adultos con evolución a IRC hasta en el 20 % de los pacientes homocigotos).<sup>5-7</sup>

Existen diferentes manifestaciones renales que pueden ser microscópicas o, más a menudo macroscópicas; autolimitadas y precoces. Pueden producirse a cualquier edad como la hematuria asintomática y los defectos tubulares funcionales, que incluyen las alteraciones funcionales de la nefrona distal como son la hipostenuria, la acidosis tubular distal y la función tubular proximal supranormal. Los pacientes pueden desarrollar proteinuria e insuficiencia renal que progresa a ERC terminal. La afectación renal responsable es una glomerulopatía cuyo marcador inicial es la albuminuria.<sup>8-9</sup>

La proteinuria se asocia a mayor anemia, hemólisis y reticulocitosis y también se ha relacionado con la incidencia de crisis dolorosas, colelitiasis, síndrome torácico agudo y accidente vascular encefálico.<sup>10</sup>

El hallazgo anatomopatológico glomerular más común en la nefropatía falciforme es la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), íntimamente asociada a la hipertrofia glomerular, la cual en todos los pacientes homocigotos SS es mayor que en la GESF idiopática y está presente en pacientes con drepanocitosis sin evidencia de IRC.<sup>11</sup>

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la IRC de la drepanocitosis es notablemente menor que en otras causas de IRC.<sup>12</sup> Existen cuatro tipos de glomerulopatía descritos en la drepanocitosis, la GESF, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), la glomerulopatía específica de la drepanocitosis (GEF) y la microangiopatía trombótica (MAT). Independientemente de la lesión glomerular encontrada, en todas las biopsias renales de pacientes con esta enfermedad los glomérulos se encuentran hipertrofiados, con capilares distendidos por los eritrocitos falciformes, lo que se describe como GEF, también encontrada en enfermos sin evidencia clínica de IRC. Un hallazgo casi universal son los depósitos de hemosiderina en las células tubulares.<sup>13,14</sup>

## RELACIÓN DE LA CISTATINA C CON OTROS PARÁMETROS DE LA FUNCIÓN RENAL

Un nivel sérico elevado de cistatina C se corresponde con una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida y por lo tanto con disfunción renal. El parámetro clave de la evaluación de la función renal es la TFG o velocidad de filtración glomerular (VFG).<sup>15</sup> De acuerdo a este parámetro se establecen políticas de manejo de la IRC y aguda. Específicamente, brinda un cálculo aproximado de la cantidad de sangre que pasa a través de los glomérulos.

La medición del filtrado glomerular (FG) constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos.<sup>1</sup> Idealmente, la valoración del TFG con una sustancia endógena requiere que dicha sustancia mantenga una producción y concentración constante en plasma, libre de unión a proteínas plasmáticas, baja variación biológica intraindividual, filtrado libre a nivel glomerular, sin reabsorción ni secreción tubular y sin aclaramiento extrarrenal.<sup>16</sup> En la práctica clínica se han utilizado tanto marcadores endógenos como exógenos para la valoración del FG.

La TFG es ampliamente aceptada como el mejor índice para medir la función renal. Las razones por las cuales el umbral de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> fue elegido para el diagnóstico de ERC son las siguientes: este umbral de TFG se encuentra por arriba del nivel asociado con falla renal (TFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), lo que abre una ventana de tiempo para llevar a cabo medidas preventivas que eviten o retrasen la progresión a falla renal. Por otro lado, una TFG menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> representa la pérdida de más del 50 % de la función renal normal en adultos y, por debajo de este nivel la prevalencia de las complicaciones propias de la ERC aumenta. La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro.

La creatinina es el marcador endógeno de TFG más utilizado a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta, sexo y masa muscular), interferencias analíticas; con relación a la estandarización del procedimiento de medida, actualmente se está avanzando en el uso de la creatinina sérica estandarizada.<sup>17</sup>

La sensibilidad diagnóstica de la concentración sérica de creatinina para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, ya que su concentración en suero no se eleva hasta que el FG no está por debajo del 50 % del límite superior de referencia. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y su excreción en orina de 24 horas es el procedimiento mayoritariamente utilizado para la medida del TFG.<sup>18</sup>

Del mismo modo que ocurre con la concentración sérica de creatinina, la de cistatina C se ve alterada en distintas enfermedades. Como por ejemplo la función tiroidea y los procesos tumorales, que deben ser considerados en la interpretación de resultados de la medida de cistatina C.<sup>19</sup>

Existe una relación entre la cistatina C y los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno dependiente de la función renal; mientras que en la edad avanzada, el sobrepeso, y el tabaquismo la concentración de PCR está asociada con una concentración de cistatina C elevada independientemente de la función renal.

Dado que la cistatina C se produce prácticamente en todas las partes del organismo a una tasa de producción constante, y puesto que se elimina por filtración glomerular, siendo posteriormente reabsorbida y degradada en el riñón, la concentración de cistatina C debería de permanecer en un estado de equilibrio en la sangre, siempre que los riñones estén funcionando correctamente y la TFG sea normal.<sup>20</sup>

Dado que la disfunción renal es una de las principales causas de morbilidad en la anemia falciforme y los niveles de cistatina C reflejan de forma inversa los cambios de TFG y se asocian con albuminuria, la utilidad y la sensibilidad de la cistatina C la señalan como marcador ideal de función renal y la relación existente entre los valores de cistatina C y el incremento de riesgo cardiovascular y renal en este grupo de puede ser una herramienta útil de cribado en esta población de pacientes.<sup>21</sup> La demostración temprana de la lesión renal y el comienzo del tratamiento apropiado aumentarán la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bongiovanni C, Magrini L, Salerno G, Gori CS, Cardelli P, Hur M, et al. Serum Cystatin C for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Patients Admitted in the Emergency Department. *Dis Markers*. 2015;2015:416059. doi:10.1155/2015/416059.
2. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):246-55. doi:10.1016/j.jacc. 2011.10.854.
3. Hoek FJ, Kemperman FAW, 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.
4. Heeney MM, Ware RE. Sick cell disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
5. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol*. 2011 Jul;86(7):559-66.
6. Steinberg MH. Sick cell disease and other hemoglobinopathies. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
7. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115:4331-6.
8. Yeruva SL, Paul Y, Oneal P, Nourai M. Renal Failure in Sick Cell Disease: Prevalence, Predictors of Disease, Mortality and Effect on Length of Hospital Stay. *Hemoglobin*. 2016 Sep;40(5):295-99.
9. Álvarez O, López-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-Term Follow-Up of Patients with Sick Cell Disease and Albuminuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun;50(6):1236-9. doi: 10.1002/pbc.21520.
10. Ramaswami A, Rosen DJ, Chu J, Wistinghausen B, Arnon R. Fulminant Liver Failure in a Child With  $\beta$ -Thalassemia on Deferasirox: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jul 29. Apr;39(3):235-37.
11. Issa N, Kukla A, Jackson S, Riad SM, Foster MC, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based equations for GFR estimation after living kidney donation. *Transplantation*. 2014 Oct 27;98(8):871-7.
12. Schaefer BA, Flanagan JM, Alvarez OA, Nelson SC, Aygun B, et al. Genetic Modifiers of White Blood Cell Count, Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Children with Sick Cell Anemia. *PLoS One*. 2016 Oct 6;11(10):e0164364. doi: 10.1371/journal.pone.0164364. eCollection 2016.

13. Asnani M, Serjeant G, Royal-Thomas T, Reid M. Predictors of renal function progression in adults with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016 May;173(3):461-8.
14. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, Belenfant X, Ulinski T, Niaudet P, et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine*. 2010;89:18-27.
15. Asnani M, Reid M. Cystatin C: a useful marker of glomerulopathy in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jan;54(1):65-70. doi:10.1016/j.bcmd.2014.07.018.
16. Landry DW, Bazari H. Approach to the patient with renal disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders;2016.
17. Airy M, Eknayan G. The kidney in sickle hemoglobinopathies. *Clin Nephrol*. 2017 Feb;87 (2017)(2):55-68.
18. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, De Francisco Hernández ALM, et al. Documento consenso Sociedad Española de Nefrología y Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular. *Química Clínica*. 2006;25:423-30.
19. Murayama I, Miyano A, Sato T, Iwama R, Satoh H, Ichijyo T, Sato S, Furuhashi K. glomerular filtration rate in cows estimated by a prediction formula. *Anim Sci J*. 2014 Dec;85(12):1001-4.
20. Unal S, Kotan C, Delibas A, Oztas Y. Cystatin C, Beta2 Microglobulin, N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase, Retinol-Binding Protein, and Endothelin 1 Levels in the Evaluation of Sickle Cell Disease Nephropathy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 May;32(4):250-7.
21. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85:513-21.
22. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Hankins JS, Ware RE. Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. *Pediatr Nephrol*. 2011 Aug;26(8):1285-90. doi: 10.1007/s00467-011-1857-2.

Recibido: 6 de julio de 2017.

Aprobado: 23 de enero de 2018.

*Lic. Maydelín Miguel Morales*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.  
Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)