

Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos

Cystatin C as a routine test to evaluate kidney function in pediatric patients

Cistatina C como um teste de rotina para avaliar a função renal em pacientes pediátricos

- Marcela Salazar García^{1a}, Israel Parra Ortega^{2b}, Miguel Klunder Klunder^{3c}, Margarita Martínez Arias^{2d}, Herlinda Vera Hermosillo^{3e}, María Angelina Benavides Badillo^{4b}, Briceida López Martínez^{5f}

¹ Dra. en Ciencias Químico-Biológicas.

² Químico Clínico.

³ Doctor en Ciencias.

⁴ Médico Pediatra Radiólogo.

⁵ Médico Pediatra Patólogo.

^a Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D. F.

^b Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D.F.

^c Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D.F.

^d UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

^e Servicio de Medicina Nuclear Molecular, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D.F.

^f Subdirección de Recursos Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D. F.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Numerosos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de cistatina C tienen más exactitud que los de creatinina en la estimación de la tasa de filtración glomerular (eTFG). Sin embargo, no se utiliza como prueba rutinaria en el diagnóstico de patologías renales pediátricas. El objetivo de este estudio fue comparar la TFG para cistatina C en pacientes pediátricos mexicanos con y sin exposición a factores de riesgo para presentar Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y corroborar las ventajas de emplear este marcador en el diagnóstico oportuno de patologías renales en relación con la creatinina. Se analizaron 106 muestras para estimar la TFG. Se cuantificó la concentración de creatinina y cistatina C, sustituyendo los valores en las fórmulas MDRD v-4 y Filler y Lepage, respectivamente. Se compararon las concentraciones tanto de creatinina como de cistatina entre los grupos de estudio por medio de U de Mann Whitney. Asimismo, se evaluó la correlación entre estos dos metabolitos divididos por presencia o no de factores de riesgo para presentar la enfermedad renal. Se observó una correlación entre las concentraciones de creatinina y cistatina C sérica, tanto en el grupo de pacientes sin factores de riesgo para IRA ($r=0,936$, $p<0,001$) como en los que sí presentaron factores de riesgo para IRA ($r=0,952$, $p<0,001$). El grupo con factores de riesgo mostró concentraciones mayores tanto de cistatina como de creatinina, así como de eTFG para ambos metabolitos. La cistatina C muestra una buena correlación con la creatinina. Por otro lado, la cistatina alterada identificó a un mayor número de pacientes con factores de riesgo para IRA, por lo cual se propone su uso como prueba de escrutinio en pacientes pediátricos.

Palabras clave: cistatina C en niños * insuficiencia renal * creatinina * tasa de filtración glomerular

Summary

Numerous studies have shown that plasma levels of cystatin C are more accurate than creatinine estimating the Glomerular Filtration Rate (eGFR), however they are not used as a routine test in the diagnosis of pediatric renal pathologies. The aim of this study was to determine GFR for cystatin C in Mexican pediatric patients exposed to risk factors of Acute Kidney Disease (AKD) compared to children without risk factors for AKD and corroborate the advantages of using this marker in the early diagnosis of kidney diseases in relation to creatinine. A total of 106 samples were analyzed to estimate the GFR. Creatinine and cystatin C concentration were quantified by substituting the values in the MDRD v-4 and Filler and Lepage formulas respectively. The concentrations of both creatinine and cystatin between the study groups were compared by Mann Whitney. Likewise, the correlation between these two metabolites divided by presence or absence of risk factors present in renal disease was assessed. A correlation between creatinine and serum cystatin C concentrations was observed in both groups of patients without risk factors of AKD ($r=0.936$, $p<0.001$) and in those who presented risk factors of AKD ($r=0.952$, $p<0.001$). The risk factor group showed higher concentrations of cystatin and creatinine as well as eTFG for both metabolites. Cystatin C shows a good correlation with creatinine. Furthermore, altered cystatin identified a greater number of patients with risk factors of AKD and it is proposed as a screening test in pediatric patients.

Keywords: cystatin C in children * acute kidney disease * serum creatinine * glomerular filtration

Resumo

Numerosos estudos têm demonstrado que os níveis plasmáticos de cistatina C são mais exatos do que a creatinina para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG). No entanto, não é usado como teste de rotina no diagnóstico de patologias renais pediátricas. O objetivo deste estudo foi comparar a TFG para cistatina C em pacientes pediátricos mexicanos expostos ou não a fatores de risco para apresentar Insuficiência Renal Aguda (IRA) e comprovar as vantagens da utilização deste marcador no diagnóstico oportuno de doenças renais em relação à creatinina. 106 amostras foram analisadas para estimar a TFG. Foi quantificada a concentração em creatinina e cistatina C, substituindo os valores nas fórmulas MDRD v-4 e Filler e Lepage respectivamente. As concentrações tanto de creatinina quanto de cistatina foram comparadas entre os grupos de estudo através do U de Mann Whitney. Do mesmo modo, foi avaliada a correlação entre estes dois metabólitos divididos por presença ou ausência de fatores de risco para apresentar a doença renal. Foi observada uma correlação entre as concentrações de creatinina e cistatina C sérica tanto no grupo de pacientes sem fatores de risco para IRA ($r=0,936$, $p<0,001$) quanto naqueles que sim apresentavam fatores de risco para IRA ($r=0,952$, $p<0,001$). O grupo com fatores de risco apresentou concentrações mais elevadas tanto de cistatina como de creatinina, bem como de ETFG para ambos os metabólitos. A Cistatina C mostra uma boa correlação com a creatinina. Além disso, a cistatina alterada identificou maior número de pacientes com fatores de risco para IRA, pelo qual se propõe sua utilização como teste de triagem em pacientes pediátricos.

Palavras-chave: cistatina C em crianças * insuficiência renal * creatinina * filtração glomerular

Introducción

Las dificultades metodológicas para cuantificar de forma muy aproximada el filtrado glomerular (FG) han complicado el diagnóstico de patologías renales pediátricas. El continuo desarrollo del riñón, la masa muscular, las interferencias analíticas de ciertos metabolitos como la bilirrubina y la hemoglobina y/o la hemólisis *in vitro* que ocurre con la colección de muestras de estos pacientes, influyen en la concentración de creatinina, la cual, a pesar de presentar diversas limitaciones es a la fecha el marcador endógeno de función renal más utilizado (1-4). Por lo tanto, diversos estudios se han de-

dicado a la búsqueda de un método rápido, seguro, sensible, específico y de fácil aplicación para cuantificar de forma muy aproximada el FG de tal forma que existen más de 220 artículos que hacen referencia a la cistatina C como marcador ideal de insuficiencia renal aguda y disfunción renal leve en la práctica clínica (5-9). Entre las ventajas de usar este marcador se encuentra que su producción es endógena y constante, está presente en casi todos los fluidos biológicos y es especialmente abundante en plasma, se filtra libremente por el glomérulo y es reabsorbido y metabolizado en el epitelio tubular proximal (3) (10), es independiente de la masa muscular (7), fácil de cuantificar y la interpretación de

su concentración sérica no requiere de ninguna información demográfica especial. El uso de este biomarcador de forma temprana en el diagnóstico ha dado la oportunidad de detectar y tratar en forma precoz la insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes pediátricos críticamente enfermos (7) (11) y ha eliminado las dificultades asociadas al uso de ecuaciones sobre la base de la determinación de creatinina para estimar la TFG (4-5). Filler *et al.* (12) recomiendan el uso de las ecuaciones basadas en la cistatina C para la eTFG en niños, en lugar del uso de la ecuación de Schwartz que sobreestima el FG en pacientes con un FG bajo (<20 mL/min/1,73 m²).

El monitoreo de los valores de cistatina C en pacientes de riesgo podría anticiparse en uno o dos días a la creatinina en el diagnóstico de fracaso renal agudo y frenar su progresión (13) (14). Puede proporcionar una información importante en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos, neonatología y trasplantes, en los que se podría determinar tempranamente el fracaso renal agudo cuando existe lesión renal vascular, hemodinámica o tóxica, antes de que se haga clínicamente evidente, ya sea por elevación de creatinina o por la aparición de oliguria (5) (15).

A pesar de lo anterior, su determinación no se ha introducido como rutina en la práctica clínica debido principalmente a los costos y la falta de datos que señalen si su concentración se altera con la edad, sexo, obesidad, inflamación, corticoides, ciclosporina, asma, hepatopatías, hormonas tiroideas, inmunosupresores o neoplasias (16-19).

Dado que los resultados comparativos de las determinaciones de creatinina sérica, y cistatina C no tienen relación directa con la función renal, el objetivo de este trabajo fue determinar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) mediante las ecuaciones de MDRD-v4 abreviada expresada para creatinina y la de Filler y Lepage para cistatina C. Lo anterior permitirá conocer la frecuencia de pacientes pediátricos con cistatina C elevada según estén expuestos o no a factores de riesgo de IRA y corroborar las ventajas de emplear este marcador en el diagnóstico oportuno de patologías renales en comparación con la creatinina.

Materiales y Métodos

El presente es un estudio transversal comparativo en el que se estudiaron 106 muestras sanguíneas de pacientes pediátricos que asistieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de ambos sexos, con un rango de 2-18 años de edad y con registro de peso-talla al tomar la muestra. La distribución por sexo para los grupos Sin-FR IRA/Con-FR IRA fueron: mujeres 17 (51,52%)/26 (35,62%) y hombres 16 (48,48%)/47 (64,38%). El promedio de edad fue de 10 años con un intervalo de 2-17 años para el grupo Sin-FR IRA, y de 11 años con intervalo de 2-18 años para el grupo Con FR IRA (Tabla I).

Del grupo de estudio, 33 pacientes no tenían factores de riesgo (sin FR IRA) ya que se consideraron aquellos pacientes previamente sanos y 73 sí presentaban este riesgo (FR IRA). Los factores de riesgo para IRA considerados fueron hiperlipemia, diabetes e ingesta de medicamentos nefrotóxicos. No se incluyeron pacientes con desórdenes tiroideos o procesos cancerígenos, ni con daño renal agudo. Las muestras se centrifugaron a 3.500 rpm por 5 min para obtener el suero y cuantificar la concentración de creatinina sérica, con el equipo de Química Sanguínea Dimension RXL® System (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark/USA, Sistema Integrado de Química Siemens) y se siguieron las indicaciones del fabricante. Tomando en cuenta la concentración de creatinina sérica se obtuvo una alícuota de suero de las muestras de cada uno de los pacientes para iniciar la determinación cuantitativa de la concentración de cistatina C, con un método inmunonefelométrico automatizado en el BN ProSpec® System (Siemens Healthcare Diagnostics en Marburg/Alemania) con el equipo N Látex Cistatina C (N CYSC) y utilizando los valores de referencia del inserto.

Para evaluar el funcionamiento del riñón, la eTFG fue determinada con las ecuaciones de Filler y Lepage (12) (20) y MDRD-v4 (20-22), para las concentraciones de cistatina C y creatinina respectivamente, ambas expresadas en mL/min/1,73 m². Se estableció una prueba de hipótesis para estas dos variables en las que se asumió una correlación e igualdad de medias estadísticas.

Tabla I. Parámetros descriptivos en pacientes pediátricos expuestos a factores de riesgo para Insuficiencia Renal Aguda (FR IRA) y sin riesgo (Sin IRA).

	Sin FR IRA (n=33)			FR IRA (n=73)			p
	media	±	DE	media	±	DE	
Sexo masc n%	16		48,48	47		64,38	
Sexo fem n%	17		51,52	26		35,62	0,123
Edad (años) med (min-max)	10		(2-17)	11		(2-18)	0,379
Talla (cm)	127,1	±	23,9	133,8	±	23,9	0,186
Peso (kg)	30,8	±	17,8	35,9	±	19,5	0,205

El análisis estadístico se hizo utilizando STATA/SE v.11.0. Se obtuvieron medidas descriptivas de resumen para las variables cuali y cuantitativas. Se compararon las concentraciones, tanto de creatinina como de cistatina, entre los grupos de estudio por medio de U Mann Whitney, presentando en gráficas la mediana y percentiles 25 y 75. Asimismo, se evaluó la correlación entre estos dos metabolitos divididos por presencia o no de factores de riesgo para presentar IRA. Por último, se estimó la frecuencia de creatinina y cistatina alteradas entre los grupos de estudio mediante la prueba de X^2 . Se consideró la significancia estadística un valor $p < 0,05$.

Se mantuvo confidencialidad de todos los pacientes incluidos y se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidos en la Ley General de Salud en materia de investigación en salud.

A todos los pacientes desde su ingreso al hospital se les informó y solicitó que firmaran un consentimiento informado para efectuar la realización de procedimientos y tratamiento médico necesario de acuerdo a su enfermedad. La muestra de sangre que se les tomó formó parte de los exámenes de rutina.

Resultados

En el presente estudio se determinó que en la medición de la concentración sérica de creatinina el 6,7% de los pacientes del grupo Sin FR IRA comparado con el 12,3% del grupo Con-FR IRA presentaron valores elevados siendo el valor de referencia hasta 1,2 mg/dL. Asimismo, tomando como valor de referencia $< 0,95$ mg/L como un valor normal de la concentración de cistatina C, el 15,1% de los pacientes presentaron valores elevados en el grupo que no tenía factores de riesgo y el 23,7%

entre los que sí presentaban algún factor de riesgo para IRA (Figura 1). El grupo de pacientes con factores de riesgo para IRA mostró mayores concentraciones tanto de creatinina como de cistatina C (Figuras 2 y 3). Adicionalmente se observó una fuerte correlación entre las concentraciones de creatinina y cistatina C sérica (Figura 4), tanto en el grupo de pacientes Sin FR IRA ($r=0,936$, $p < 0,001$) como en los que sí presentaron factores de riesgo para IRA ($r=0,952$, $p < 0,001$). Asimismo, al calcular la eTFG con la ecuación MDRD 4-v, se encontró que para creatinina la mediana fue 158 ($135,3-177,8$ mL/min/1,73 m²), en los pacientes pediátricos sin FR IRA vs. 133 ($110,4-166,4$ mL/min/1,73 m²) en comparación con los que sí tenían FR IRA. Utilizando la ecuación de Filler y Lepage para eTFG con cistatina C se observó una diferencia similar (Tabla II).

Discusión y Conclusiones

En la población infantil se utiliza de forma rutinaria la cuantificación de la creatinina sérica y la talla para la estimación del filtrado glomerular en la evaluación de la función renal (23). Sin embargo, está sujeta a las limitaciones de la creatinina por la variabilidad biológica como la edad, la dieta, el sexo y la masa muscular, sin considerar que cuando se incrementa, prácticamente ya se ha deteriorado un 50% de la función renal (24). El presente estudio evalúa desde el primer año de vida hasta los 18 años de edad los valores tanto de creatinina como de cistatina C en una población de 106 pacientes pediátricos de la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (73 de ellos presentaron factores de riesgo de IRA), de ambos sexos; siendo el primer estudio que evalúa estos marcadores en población pediátrica en este país.

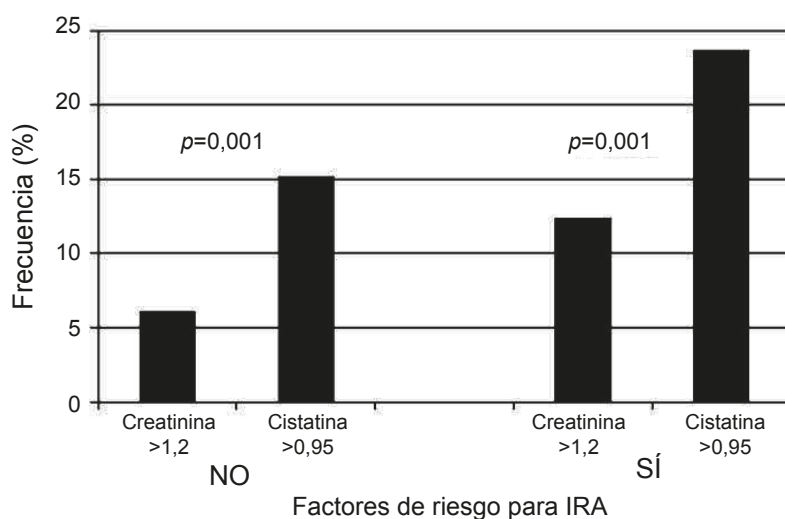


Figura 1. Frecuencia de pacientes pediátricos con y sin riesgo de presentar IRA, de acuerdo con la clasificación de Creatinina y Cistatina C.

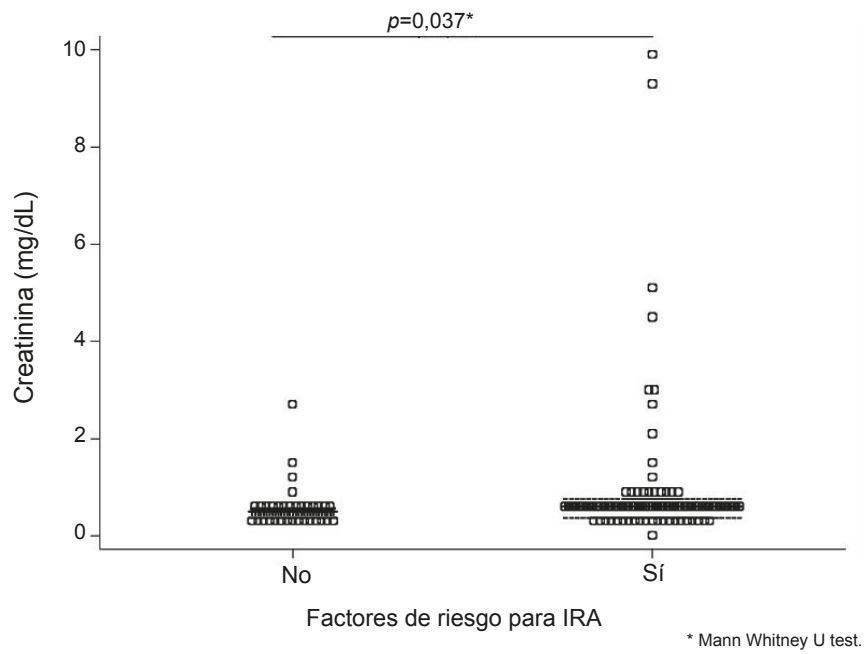


Figura 2. Valores de creatinina en pacientes con factores de riesgo para IRA.

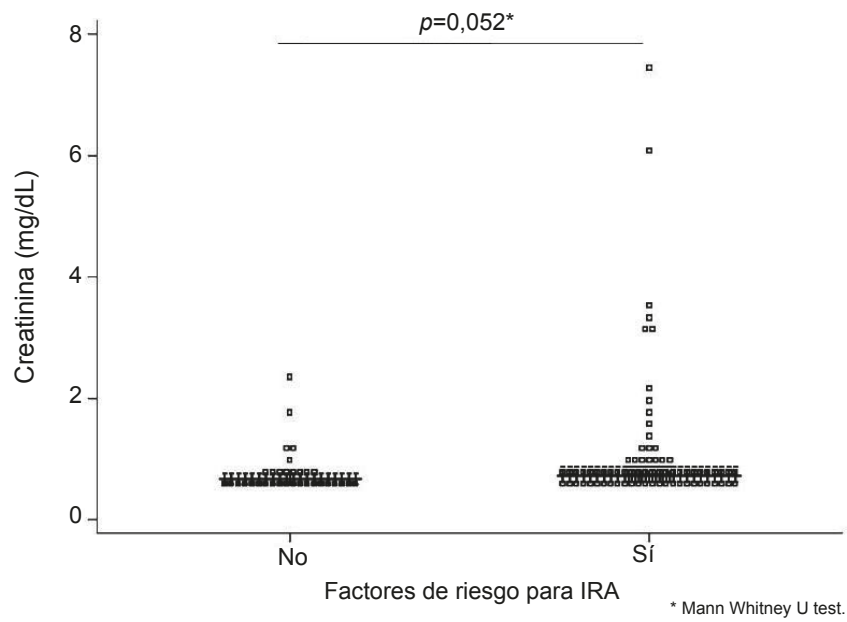


Figura 3. Valores de cistatina C en pacientes con factores de riesgo de IRA.

Tabla II. Resultados de la filtración glomerular estimada en pacientes con y sin factores de riesgo de IRA.

	Sin FR IRA n=33		FR IRA n=73		p
	mediana	RIC	mediana	RIC	
eTFG Creatinina	158	135,3-177,8	133	110,4-166,4	0,032
eTFG Cistatina	127	104,2-144,2	115	88,6-133,6	0,050

Datos expresados en ml/min/1,73 m².

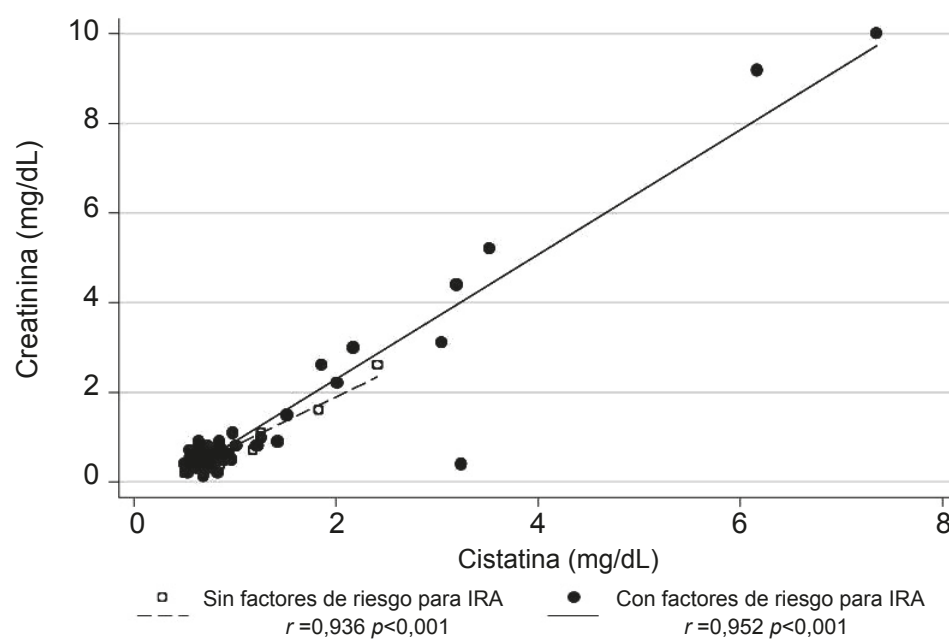


Figura 4. Correlación de cistatina y creatinina de acuerdo con la presencia o no de factores de riesgo para IRA.

Se utilizaron los algoritmos de rutina para estimar TFG de la ecuación del estudio Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal con 4 variables (MDRD-v4) expresada en 2005 para cuantificar la creatinina en suero, por ser la más recomendada en las guías para la práctica clínica (20-22) y la de Filler por tener más eficacia cuando la FG ≥ 135 y \geq de $150 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ de acuerdo a lo reportado por Sharma *et al.* (25), los cuales descartan el uso de la ecuación de Schwartz que sobreestima el FG en pacientes con FG baja ($< 20 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

Al clasificar a los pacientes de acuerdo al sexo, se observó que los pacientes masculinos tenían concentraciones más elevadas de creatinina y cistatina C por arriba de los valores de referencia, estableciendo el punto de corte de $1,2 \text{ mg}/\text{dL}$ y $0,95 \text{ mg}/\text{L}$, respectivamente. En las mujeres los valores mayores al punto de corte fueron menos frecuentes, por lo que se puede considerar que son menos propensas a problemas asociados a un mal funcionamiento renal, información que apoya lo descrito por Knight *et al.* (25). Lo anterior cuestiona si realmente la cistatina C es independiente del género tal como lo señalaron Laterza, Precio y Scott (26). Las diferencias en prevalencia encontradas pueden ser debidas a la población incluida en cada estudio.

La cuantificación realizada por nefelometría coincidió con lo reportado por Ristiniemi *et al.* (27) quienes reportaron que el inmunoensayo para cistatina C guarda una buena concordancia con su método turbidimétrico y nefelométrico.

El análisis al que se sometieron las eTFG para las concentraciones de creatinina y cistatina C con su ecuación correspondiente mostró una correlación significativa-

mente positiva para estos dos métodos que evalúan la FG tanto en el grupo de pacientes sin factores de riesgo para IRA, como en los que sí lo presentaron ($p<0,001$).

Los resultados presentados en este trabajo y de acuerdo con otros investigadores (6) (7) (11) reiteran a la cistatina C como un mejor parámetro endógeno que la creatinina sérica para la eTFG al detectar incremento de este marcador en pacientes sin aparente riesgo de enfermedad renal (Figura 1).

La probabilidad de padecer alguna enfermedad del tipo renal fue más frecuente en edades promedio de la adolescencia (16-18 años), dado que 64% de los individuos estudiados en este rango de edades presentaron una tasa de filtración glomerular baja, lo cual se traduce en alguna patología renal. Esta incidencia mayor de enfermedades renales en adolescentes que en pacientes pediátricos también fue revelada en un estudio reciente realizado por Bradley *et al.* (28).

A pesar que la ecuación MDRD.v4 se basa en la creatinina sérica estandarizada y variables demográficas y que la cistatina C se ha integrado en las ecuaciones de estimación del FG-debido a su alto potencial para la correcta evaluación de la función renal, en este estudio los resultados comparativos no fueron concluyentes todavía ya que los 2 marcadores en suero mostraron una correlación positiva en cuanto a la similitud de su determinación (Figura 4). No obstante en la comparación del mejor marcador de falla renal, el método para cistatina C identificó una frecuencia mayor de pacientes que acudieron al servicio de Nefrología y que aún no presentaban signos y síntomas de enfermedad renal (Figura 1), datos que apoyan los

resultados de otros investigadores los cuales señalan que la cistatina C es un marcador precoz en IRA (29). Esto se verá reflejado, independientemente del costo, en la oportunidad de la atención y, por lo tanto, en la obtención de mejores resultados terapéuticos que mejorarán la calidad de vida del paciente pediátrico, por lo cual se podría proponer a la cistatina C como un marcador superior a la creatinina para la detección temprana de cambios mínimos en la tasa de filtración. Sin embargo, aún quedan generar más evidencias para evaluar sus concentraciones en presencia de enfermedades como disfunción tiroidea o con el uso de medicamentos como glucocorticoides (6) (21).

La cistatina C es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica.

En base a los resultados obtenidos se puede concluir que la cistatina C alterada identifica a un mayor número de pacientes con factores de riesgo para IRA, por lo cual se propone su uso como una prueba de escrutinio que ayudará a detectar a pacientes pediátricos con enfermedad renal que tienen pocos signos y síntomas en estadios tempranos de la misma.

CORRESPONDENCIA

DRA. BRICEIDA LÓPEZ MARTÍNEZ
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Subdirección de Recursos Auxiliares de Diagnóstico.
Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc.
CP 06720 MÉXICO, D.F.
Teléfono: (55-5) 2-28-99-17 ext. 9022 ó 2260
E-mail: brisalm@yahoo.com.mx

Referencias bibliográficas

1. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2004; 141 (12): 959-61.
2. Vupputuri S, Fox CS, Coresh J, Woodward M, Muntner P. Differential estimation of CKD using creatinine- versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (6): 993-1001.
3. Madero M, Sarnak MJ, Steven LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(6): 610-6.
4. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froisart M, Kusek J, *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.
5. Fernández GM, Coll E, Ventura PS, Bermudo GC, Cárdenas FMC, Cortés RM, *et al.* Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin* 2011; 4(1): 50-62.
6. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kilpatrick CM. Diagnostic accuracy of Cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: A meta-analysis. *Clin Biochem* 2007; 40: 383-91.
7. Dharnidharkc VR, Kwon C, Stevens G. Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a metha-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
8. Adeera L. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2005; 142: 586-8.
9. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med* 2011: 72-80.
10. Van Rossum LK, Zietse R, Vulto AG, de Rijke YB. Renal extraction of cystatin C vs 125I-iothalamate in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1253-6.
11. Venegas C, Venegas RJJ, Vélez C, Zuluaga G, Rios D, Serna LM, *et al.* Detección temprana de falla renal aguda en pacientes con factores de riesgo en la unidad de cuidados intensivos, comparación entre Cistatina C y creatinina sérica. Prueba piloto. *Acta Colomb Cuid Intens* 2011; 11(3): 182-6.
12. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-5.
13. Herget-Rosenthal S, Marggarf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22.
14. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, *et al.* Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-60.
15. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, *et al.* Ending supportive therapy for the kidney (best kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin Am Soc Nephrol* 2007; 2: 431-9.
16. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem* 2003; 49: 1558-9.
17. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-7.
18. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1087-92.
19. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H: Cystatin C can be affected by non renal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem* 2006; 39: 115-8.
20. Rodríguez FLM. Función renal. *Bol Pediatr* 2007; 47: 274-7.
21. Traynor JRM. Clinical review. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006: 333.
22. Myers GL. Biomarcadores emergentes para la preven-

- ción primaria de la enfermedad cardiovascular y del accidente cerebrovascular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44: 435-59.
23. Alonso A, Melgosa M. La cistatina C para la valoración de la función renal en pediatría. *An Pediatr Contin* 2005; 3: 239-43.
 24. 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. *Quím Clín* 2006; 25: 423-30.
 25. Sharma AP, Yasin A, Garg AX, Filler G. Diagnostic accuracy of cystatin C based eGFR equations at different GFR levels in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1599-608.
 26. 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.
 27. Laterza OF, Price CP, Scott MG, Cystatin C. An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
 28. Ristiniemi NCS. Evaluation of a new immunoassay for cystatin C based on a double monoclonal principle, in men with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (2): 682-7.
 29. Bradley A, Warady VC. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999-2009.
 30. Chew JSC, Saleem M, Florkoski CM, George PM. Cystatin C – A paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 47-62.

Recibido: 25 de noviembre de 2013.

Aceptado: 5 de mayo de 2015.