

Original

Utilidad de la cistatina C como marcador pronóstico en la enfermedad tromboembólica venosa



Ismael Calero-Paniagua^{a,*}, Ana María Ruíz-Chicote^b, José Antonio Nieto-Rodríguez^c,
María Dolores Ruiz-Ribó^c y Ana Belén Cortés Carmona^d

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^d Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2013

Aceptado el 2 de agosto de 2013

On-line el 9 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Cistatina C

Pronóstico

Enfermedad tromboembólica venosa

Mortalidad

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La cistatina C (cisC) es un marcador pronóstico en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. El objetivo de este trabajo es determinar el valor pronóstico de los valores de cisC obtenida en el momento del diagnóstico, en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de una cohorte de 226 pacientes consecutivos con ETEV, seguidos durante 6 meses. Se obtuvieron muestras de suero para la determinación de cisC, creatinina, y la fracción *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «N-terminal del péptido natriurético cerebral») en el momento del diagnóstico.

Resultados: El valor de cisC de mayor poder discriminatorio de fallecimiento en 6 meses fue de 1.175 mg/dl (sensibilidad del 76%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 26%, valor predictivo negativo del 94%). Por encima del punto de corte fallecieron 17/48 pacientes frente a 9/152 que tenían niveles inferiores (*odds ratio* 5,98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 2,50-14,29; $p < 0,001$). El *hazard ratio* ajustado en un modelo multivariante fue de 3,76 (IC 95% 1,46-9,66). La precisión de este parámetro fue similar al de creatinina (1,24 mg/dl), pero inferior al del NT-proBNP (435 pg/ml). Los pacientes que superaban los valores límite de cisC y de NT-proBNP conjuntamente no tenían mayor riesgo de fallecimiento que los que superaban solo los de NT-proBNP (*odds ratio* 9,43; IC 95% 3,90-22,81; $p < 0,001$). No hubo ningún valor que se asociara de forma significativa con los episodios de hemorragia o recidiva.

Conclusión: La concentración de cisC en el momento del diagnóstico de los pacientes con ETEV tiene valor pronóstico, similar al de creatinina sérica e inferior al del NT-proBNP.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of cystatin C as a prognostic marker in venous thromboembolism

ABSTRACT

Keywords:

Cystatin C

Prognostic

Venous thromboembolism

Mortality

Background and objective: Cystatin C (cysC) is a prognostic marker in patients with hypertension, coronary heart disease and heart failure. The aim of this study was to determine the prognostic value of cysC levels obtained at the time of diagnosis in patients with venous thromboembolism (VTE).

Material and method: Retrospective study of a cohort of 226 consecutive patients with VTE, followed for 6 months. Serum samples were obtained for the determination of cysC, creatinine, and the N-terminal fraction of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) at the time of diagnosis.

Results: The highest discriminating power value of dying at 6 months for cysC was 1,175 mg/dl (sensitivity 76%, specificity 65%, positive predictive value 26%, negative predictive value 94%). Above the cut-off, 17/48 patients died, versus 9/152 that had lower levels (*odds ratio*: 5.98, 95% confidence interval

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismaelcaleropaniagua@yahoo.es (I. Calero-Paniagua).

[95% CI]: 2.50-14.29, $P < .001$). The adjusted hazard ratio in a multivariate model was 3.76 (95% CI 1.46-9.66). The accuracy of this parameter was similar to that for creatinine (1.24 mg/dl) but lower than the NT-proBNP (435 pg/ml). Patients who exceeded the limit values of cysC and NT-proBNP together had no greater risk of death than those above NT-proBNP only (odds ratio: 9.43, 95% CI 3.90-22.81, $P < .001$). There was no value, which was significantly associated with bleeding episodes or recurrent thromboembolism.

Conclusion: CysC concentration at the time of diagnosis in VTE patients has prognostic value, which is similar to that of serum creatinine and lower than that of NT-proBNP.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años se ha sugerido que el uso de biomarcadores cardíacos, en concreto la troponina, el *brain natriuretic peptide* (BNP, «péptido natriurético cerebral») y la fracción *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «N-terminal del propéptido natriurético cerebral»), son herramientas importantes para la estratificación del riesgo en pacientes con embolia pulmonar (EP)¹. Más recientemente se ha estudiado el valor del NT-proBNP como marcador pronóstico útil en enfermedad tromboembólica (ETE), sobre todo por su elevado valor predictivo negativo (VPN, superior al 90%), lo que le confiere mayor utilidad para identificar a los pacientes con ETE y un pronóstico favorable^{2,3}.

La cistatina C (cisC), que pertenece al tipo 2 de la superfamilia de las cistatinas, es un inhibidor endógeno de proteasas que se sintetiza de forma constante por la mayoría de las células nucleadas del organismo⁴. La principal aplicación clínica de la cisC es como marcador endógeno de la tasa de filtración glomerular^{5,6}. Además, la cisC ha demostrado ser un mejor predictor de riesgo cardiovascular que la creatinina o que la tasa de filtración glomerular en pacientes ancianos⁷. La cisC también aporta información pronóstica significativa, en términos de morbilidad, en pacientes con hipertensión arterial⁸, enfermedad coronaria^{9,10} e insuficiencia cardíaca¹¹⁻¹⁴. Además, en estos casos, la cisC añade información complementaria a los datos aportados por el NT-proBNP^{15,16}.

Algunos autores postulan que la asociación entre los valores en suero de cisC y el riesgo cardiovascular podría representar un mecanismo compensatorio para reducir la actividad de proteasas (catepsinas) proaterogénicas¹⁷. Otra de las hipótesis es que la cisC es un marcador más sensible de disfunción renal incipiente, reflejo de cambios preclínicos en la estructura cardiovascular. También se especula que la cisC se asocia de modo primario a un fenotipo hipertensivo con hipertrofia ventricular. Por último, una posibilidad ciertamente atractiva es la de que sea un marcador sensible y directo del remodelado ventricular, independientemente de la función renal, y directamente implicada en la patogenia de este¹¹.

Recientemente se ha demostrado que los valores elevados de cisC se asocian al riesgo de padecer ETE incluso en pacientes con función renal normal¹⁸.

Los mecanismos por los que valores elevados de cisC se relacionan con ETE no están claros. Se conoce que la cisC se asocia con un cierto grado de inflamación crónica¹⁹, que podría favorecer la trombosis. También se ha demostrado que la cisC modula la actividad quimiotáctica de los neutrófilos²⁰ y que, además, podría inhibir ciertas proteasas de estos, que han demostrado promover la formación de trombos en los vasos sanguíneos, modulando así su actividad protrombótica. Según esto último y, como podría ocurrir en la aterosclerosis, sus valores aumentados en la sangre de los pacientes con ETE pudieran representar un mecanismo para evitar la formación del trombo.

Hasta el momento, no hay ningún trabajo que haya estudiado la utilidad de la cisC como marcador pronóstico en la ETE.

El objetivo de este trabajo es comprobar la relación entre valores elevados de cisC en el momento del diagnóstico de ETE y el pronóstico a medio plazo de los pacientes (muerte, recurrencias y hemorragias).

Pacientes y método

Población

Se incluyeron 226 pacientes consecutivos, hospitalizados por una ETE confirmada con pruebas de imagen, con un seguimiento posterior mínimo de 6 meses.

Variables

Los pacientes fueron entrevistados a su ingreso y los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos de forma prospectiva y protocolizada. Se registraron los datos de laboratorio y los estudios de imagen realizados.

La información sobre los episodios (días de estancia hospitalaria, necesidad de oxigenoterapia en el momento del alta hospitalaria, episodios de hemorragia, recurrencia de ETE y fallecimiento) fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas, base de datos administrativas y de entrevistas telefónicas.

Recogida de muestras

Se extrajeron muestras de suero entre 24 y 72 h posteriores a la confirmación del episodio de ETE. Fueron centrifugadas a 3.000 rpm. durante 15 min y posteriormente almacenadas a -70°C . El procesamiento de las muestras para la determinación de cisC, creatinina y NT-proBNP se realizó secuencialmente, en una única sesión en el laboratorio del Hospital Virgen de la Luz.

La determinación de cisC se realizó mediante inmunoanálisis por nefelometría, usando anticuerpos monoclonales de conejo²¹. La determinación de NT-proBNP se llevó a cabo mediante inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia. La determinación de creatinina se realizó por reacción cinética Jaffé (método colorimétrico) utilizando la técnica habitual del laboratorio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se muestran en porcentajes y las cuantitativas con la mediana y el intervalo intercuartílico. La asociación entre variables cualitativas se estudió con el test de Fischer. La relación entre las variables clínicas y los valores de cisC se estudiaron mediante análisis univariante y multivariante (riesgos proporcionales de Cox), ajustando los datos a la edad, peso, presencia de broncopatía (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y neoplasia, nivel nutricional (vitamina B₁₂) y carga trombótica (dímero D). La asociación entre variables cualitativas dicotómicas y cuantitativas se ha realizado con pruebas no paramétricas (test «U» de Mann-Whitney). El cálculo de los valores de cisC de mayor sensibilidad y especificidad se llevó a cabo mediante el análisis de la curva ROC. Las curvas de supervivencia

Tabla 1

Características demográficas y clínicas de los pacientes, principales comorbilidades y factores de riesgo para ETEV

Características clínicas	N (%)	Mediana	Intervalo intercuartílico	p ^a
Total pacientes	226	0,96	0,79-1,26	
Edad (años)				
> 75	118 (52,2%)	1,16	0,93-1,45	< 0,001
< 75	108 (47,8%)	0,85	0,70-1,00	
Sexo				
Femenino	110 (48,7%)	0,96	0,77-1,30	NS
Masculino	116 (51,3%)	0,96	0,84-1,25	
IMC > 30 kg/m ²	56 (28,7%)	0,97	0,77-1,23	NS
Total TVP	204 (90,3%)	0,96	0,78-1,26	NS
Proximal	189 (83,6%)	0,97	0,79-1,27	NS
Sintomática	181 (80,1%)	0,95	0,77-1,21	0,004
Bilateral	6 (2,65%)	1,04	0,87-1,55	NS
Total EP	50 (22,12%)	0,96	0,85-1,16	NS
Sintomático	40 (17,70%)	0,97	0,86-1,17	NS
EP (sin TVP)	22 (9,73%)	0,97	0,91-1,27	NS
TVP y EP	28 (12,39%)	0,96	0,83-1,16	NS
Cl.Cr. < 60 ml/min	83 (36,7%)	1,26	0,98-1,67	< 0,001
Cl.Cr. < 30 ml/min	14 (6,19%)	2,02	1,45-2,70	< 0,001
EPOC	30 (13,3%)	1,18	0,92-1,54	0,02
Cardiopatía crónica	15 (6,6%)	1,18	0,93-1,96	NS
ICC	5 (2,2%)	1,21	1,19-2,09	NS
Cardiopatía isquémica	3 (1,3%)	1,08	0,92-1,69	NS
Cor pulmonale	1 (0,4%)	1,19	1,19	NS
O ₂ domiciliario	6 (2,7%)	1,08	0,89-1,04	NS
Inmovilización	98 (43,4%)	1,02	0,83-1,30	NS
Neoplasia activa	39 (17,2%)	0,92	0,78-1,26	NS
ETEV recurrente	27 (11,9%)	1,17	0,94-1,61	0,012
Historia familiar de ETEV	22 (9,7%)	0,78	0,69-1,03	0,008
Cirugía reciente	29 (12,8%)	0,92	0,76-1,13	NS
Embarazo/puerperio	4 (1,8%)	0,61	0,50-0,74	0,003
Trombofilia ^b	106 (46,9%)	0,96	0,82-1,31	NS

Cl.Cr.: aclaramiento de creatinina; EP: embolia pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; NS, no significativa; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Comparada con el resto de los pacientes no incluidos en la categoría.

^b Sin incluir hiperhomocisteinemia.

de las variables evolutivas por subgrupos en función de los valores de cisC se realizaron por el método de Kaplan-Meier. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se hizo utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences Software* (versión 15.0) para Windows (SPSS, Chicago Ill: EE. UU.).

Resultados

Las características clínicas y demográficas de los pacientes, sus principales comorbilidades y factores de riesgo para ETEV, así como los valores de cisC para cada una de ellos se presentan en la [tabla 1](#). La mediana de la concentración de cisC de los pacientes fue 0,96 (intervalo intercuartílico 0,79-1,26). La concentración de cisC fue significativamente inferior en los subgrupos de pacientes con ETEV sintomática, relacionada con embarazo/puerperio o que

tenían antecedentes familiares, y superior en los correspondientes a ETEV recurrente comparada con el resto de los pacientes. La relación de la concentración de cisC con la evolución clínica se presenta en la [tabla 2](#). En total fallecieron 26 (11,50%) pacientes. Las concentraciones de cisC fueron superiores en los pacientes que fallecieron a los 90 ($p < 0,001$) y 180 días ($p < 0,001$) ([tabla 2](#)). No hubo diferencias en la concentración de cisC en función de las distintas causas de muerte (EP, hemorragia, neoplasia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria o desconocida). La relación entre las concentraciones de cisC y la mortalidad en 6 meses se presenta en la [figura 1](#). El área bajo la curva ROC es 0,75.

La concentración de cisC de mayor sensibilidad y especificidad combinada fue 1,18 mg/dl. La supervivencia general de los pacientes en función del punto de este corte se representa en la [figura 2](#). Por encima de este valor fallecieron 17/48 pacientes en los 6 meses siguientes, frente a 9/152 que tenían valores inferiores

Tabla 2

Valores de cistatina C en relación con la evolución de pacientes

Variable	N (%)	Valores de cistatina C (mg/dl)		p
		Mediana	Intervalo intercuartílico	
Recidiva total	13 (5,75%)	1,13	0,98-1,31	NS
Hemorragia menor	19 (8,41%)	1,08	0,93-1,59	0,09
Hemorragia mayor	9 (3,98%)	1,05	0,95-2,02	NS
Estancia > 10 días	55 (24,34%)	0,96	0,85-1,17	NS
Muerte 180 días	26 (11,50%)	1,32	0,97-1,89	< 0,001
Muerte 90 días	19 (8,41%)	1,38	0,96-1,65	< 0,001
Oxígeno al alta	21 (9,29%)	1,18	0,93-1,63	0,015

NS: no significativa.

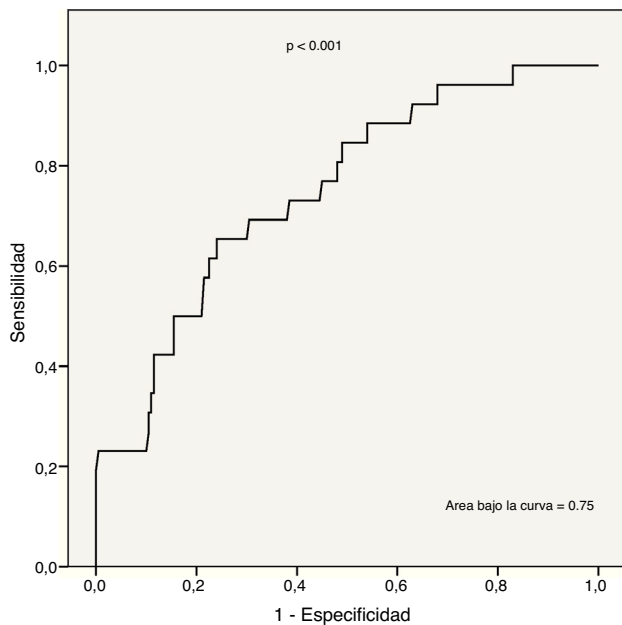


Figura 1. Relación entre valores de creatinina C y mortalidad. Curva ROC: receiver operating characteristics.

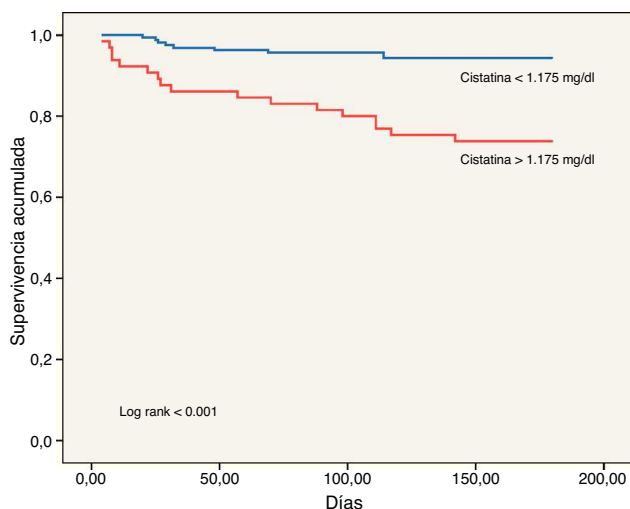


Figura 2. Supervivencia a los 6 meses dependiendo del punto de corte de creatinina C con mayor poder discriminatorio.

(odds ratio [OR] 5,98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 2,50-14,29; $p < 0,001$). El mismo valor de cisC tenía el mayor poder discriminatorio de fallecimiento a los 3 meses. Por encima de ese nivel fallecieron 12/53 pacientes frente a 7/154 que tenían niveles inferiores (OR 4,98; IC 95% 1,86-13,31; $p < 0,001$). La concentración de creatinina sérica de mayor poder discriminatorio para

Tabla 4

Análisis multivariante (regresión de Cox). Factores relacionados con el fallecimiento al sexto mes

Variable	HR	IC 95%	p
Edad (años)	1,12	1,027-1,215	0,010
Peso (kg)	0,91	0,859-0,969	0,003
EPOC	3,73	1,022-13,622	0,046
Neoplasia activa	3,87	1,146-13,100	0,029
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	1,002	1,000-1,003	0,012
Dímero D (ng/ml)	1,000	1,000-1,000	0,012
Cistatina C (mg/dl)	3,76*	1,462-9,657	0,006

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

* Por cada aumento de una unidad (mg/dl) de cisC, se incrementa 3,75 veces el riesgo de fallecimiento en 6 meses, de forma independiente del resto de las variables

muerte a los 6 meses fue 1,25 mg/dl (OR 4,50; IC 95% 1,91-10,62; $p < 0,001$) y la correspondiente para el NT-proBNP de 435 pg/ml (OR 13,07; IC 95% 3,67-46,49; $p < 0,001$). Los pacientes que tenían valores de cisC y de NT-proBNP por encima de ambos puntos de corte tenían un riesgo de fallecimiento no superior al observado con NT-proBNP (OR 9,43; IC 95% 3,90-22,81; $p < 0,001$). La precisión de los puntos de corte de cisC, creatinina y NT-proBNP de mayor sensibilidad y especificidad para fallecimiento en 6 meses se detallan en la [tabla 3](#).

Los resultados del análisis multivariante ajustando los riesgos de muerte a los 6 meses a la edad, peso, presencia o no de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, existencia o no de neoplasia activa, valores de vitamina B₁₂, dímero D y cisC se muestran en la [tabla 4](#). Los valores de cisC (mg/dl) se asocian de forma significativa con la mortalidad de manera independiente del resto de los factores (hazard ratio 3,76; IC 95% 1,46-9,66; $p = 0,006$).

Discusión

La ETEV incluye 2 entidades patológicas, la trombosis venosa profunda (TVP) y la EP²². Ante una sospecha de ETEV es interesante para el clínico, además de hacer el diagnóstico de la enfermedad, identificar a los pacientes que tendrán una peor evolución, bien por la propia enfermedad, bien por el tratamiento anticoagulante, y que deben ser objeto de especial vigilancia, así como a aquellos con buen pronóstico que podrían ser candidatos a un alta precoz o a tratamiento ambulatorio²³.

Los datos presentados en este estudio muestran una asociación significativa entre los valores de cisC extraídos en el momento del diagnóstico de ETEV y el fallecimiento de los pacientes a corto y medio plazo.

El punto de corte de mayor precisión para la muerte a los 90 y 180 días es el mismo (1,18 mg/dl), y tiene un VPN del 94%, de manera que la probabilidad de fallecimiento es baja cuando no se alcanza dicho nivel. El elevado VPN es probablemente el dato de mayor valor para la clínica práctica, aunque es muy similar al de otros marcadores como creatinina y NT-proBNP, siendo

Tabla 3

Precisión de los puntos de corte de creatinina C, creatinina y NT-proBNP de mayor sensibilidad y especificidad para fallecimiento en 6 meses

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	OR ^a ; IC 95%	p
Cistatina (1,175 mg/dl)	76 (70-81)	65 (46-81)	26 (17-38)	94 (90-97)	5,98; 2,50-14,29	< 0,001
NT-proBNP (435 pg/ml)	81 (62-92)	73 (66-78)	28 (19-39)	97 (92-99)	11,07; 3,98-30,82	< 0,001
Creatinina (1,25 mg/dl)	46 (29-65)	84 (78-88)	27 (16-42)	92 (88-95)	4,50; 1,91-10,62	< 0,001
Cistatina y NT-proBNP	65 (46-81)	76 (70-81)	26 (17-38)	94 (90-97)	9,43; 3,90-22,81	< 0,001

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral; OR: odds ratio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a OR de fallecimiento por encima del punto de corte.

este último el que tiene mayor precisión. Es llamativo que el uso combinado de los 2 marcadores, *cisC* y NT-proBNP, no mejora la precisión de este último, que con nuestros datos ofrece mayor utilidad general.

Los valores de *cisC* resultaron significativamente menores en el grupo de los pacientes con historia familiar de ETEV y en las embarazadas/puérperas, posiblemente porque se trate de pacientes más jóvenes con menor comorbilidad. En el mismo sentido es llamativa la asociación entre valores ligeramente elevados de *cisC* con la TVP asintomática, probablemente debido a que en este grupo hay pacientes graves que ingresaron inicialmente por EP y en los que posteriormente se encontró la TVP.

En la misma línea que el estudio Tromsø¹⁸, en nuestro estudio se han detectado valores significativamente más elevados de *cisC* en pacientes con antecedentes de ETEV, y valores más elevados, aunque no de forma significativa, en los 13 pacientes con un nuevo episodio de ETEV recurrente a los 6 meses.

El estudio tiene ciertas limitaciones que hay que tener en cuenta. La concentración de *cisC* depende de la función renal y otras comorbilidades²⁴⁻²⁷ que probablemente no hayan podido ser suficientemente compensadas por el tamaño muestral. Los datos no han sido ajustados a estos y a otros factores pronósticos convencionales y, por ello, los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones ni atribuidos enteramente a la presencia de ETEV.

El momento de la extracción de la muestra también es un factor importante, aunque no bien definido en la mayoría de los estudios²⁸. En nuestro estudio, la extracción se ha realizado en más del 90% de los pacientes en las primeras 48 h después del diagnóstico, lo que confiere especial validez a los resultados. Falsos negativos de *cisC* podrían estar relacionados con extracciones realizadas en las primeras 6 h desde el comienzo de la sintomatología, al igual que ocurre con el NT-proBNP²⁹.

Hubiera sido interesante haber podido obtener determinaciones seriadas de *cisC*.

Este estudio demuestra que la *cisC* es un marcador pronóstico útil en la ETEV en las primeras fases de la enfermedad, sobre todo por su elevado VPN, y que podría ser de ayuda, junto a otros parámetros utilizados habitualmente, en la evaluación de los pacientes. Sin embargo, dado que no mejora el valor pronóstico de NT-proBNP por sí sola, y que tampoco lo mejora su asociación con este, su verdadera aplicabilidad clínica todavía está por determinar. Se necesitarían estudios más amplios y a más largo plazo para comprobar la verdadera utilidad pronóstica de este marcador.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca y al equipo de enfermería, auxiliares y celadores.

Bibliografía

- Guijarro Merino R. Papel de los biomarcadores cardíacos en la estratificación del riesgo de tromboembolia pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:221-3.
- Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care*. 2008;12:R109.
- Klod FA, Mosc IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-30.
- Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human *cistatin* C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;91:467-550.
- Laterza OF, Price CP, Scott M.G.. *Cystatin C*: An improved estimator of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2002;48:699-707.
- Coll E, Botey A, Alvarez 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.
- 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.
- 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.
- García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. La *cistatina C* aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:510-9.
- Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of *cystatin C* with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007;115:173-9.
- Pérez-Calvo JI, Morales-Rull JL, Ruiz-Ruiz FJ. La *cistatina C*: una proteína para la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2001;136:158-62.
- Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, et al. Prognostic value of *cystatin C* in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J*. 2007;28:1841-7.
- Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, et al. *Cystatin C*, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11:595-601.
- Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, et al. *Cystatin C* concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14:19-26.
- Alehagen U, Dahistro U, Lindahl TL. *Cystatin C* and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: Results from a 10 year study in primary care. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:354-60.
- Tang WH, van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W, et al. Impact of myocardial function on *cystatin C* measurements in chronic systolic heart failure. *J Cardiac Fail*. 2008;14:394-9.
- Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1359-66.
- Brodin EE, Braekkan SK, Vik A, Brox J, Hansen J-B. *Cystatin C* is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function-the Tromsø study. *Haematologica*. 2012;97:1008-13.
- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. *Cystatin C* and cardiovascular risk. *Clin Chem*. 2009;55:1932-43.
- Leung-Tack J, Tavera C, Martínez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human *cystatin C*, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation*. 1990;14:247-58.
- Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex *Cystatin C* assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59:1-8.
- Botella FG. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna*. 2003;20:447-50.
- Heit JA. Venous thromboembolism: Disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1611-7.
- Uzun H, Keles MO, Ataman R, Aydin S, Kalender B, Uslu E, et al. Serum *cystatin C* level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem*. 2005;38:792-8.
- Chu SC, Wang CP, Chan YH, Hsieh YS, Yang SF, Su JM, et al. Increased *cystatin C* serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. *Clin Chim Acta*. 2004;341:133-8.
- Den Hollander JC, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is *cystatin C* a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003;49:1558-9.
- Fricke M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid function on serum *cystatin C*. *Kidney Int*. 2003;63:1944-7.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-12.
- Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.