



REVISIÓN

Cistatina C en la evaluación de la función renal

María Fernández García ^{a,b,*}, Elisabeth Coll ^c, Salvador Ventura Pedret ^{d,e}, Carmen Bermudo Guitarte ^{a,f}, María Cruz Cárdenas Fernández ^{a,g}, Mariano Cortés Rius ^{a,h}, Miguel García Montes ^{a,i}, Cecilia Martínez-Brú ^{a,h}, David Pérez Surribas ^{a,j}, Teresa Rodríguez González ^{a,k}, Carmen Valldecabres Ortiz ^{a,l}, José Antonio Viedma Contreras ^{a,m} y Edgar Zapico Muñiz ^{a,h}

^a Comisión de Proteínas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, España

^c Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert de Barcelona, Barcelona, España

^d Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, España

^e Laboratori Clinic Metropolitana Sud, Bellvitge-Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^g Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^h Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Laboratorio, Clínica Moncloa, Madrid, España

^j Laboratori Pasteur, Andorra la Vella, Andorra

^k Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^l Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

^m Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General y Universitario, Elche, Alicante, España

Recibido el 28 de mayo de 2010; aceptado el 9 de noviembre de 2010

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Cistatina C;
Creatinina;
Función renal;
Filtrado glomerular

Resumen La medición del filtrado glomerular es el mejor índice de valoración de la función renal. La creatinina sérica es el marcador de filtrado glomerular más utilizado, a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular propuesta como marcador de función renal más sensible que la creatinina al detectar de forma precoz alteraciones en la función renal. La medida de cistatina C en suero en determinados grupos de pacientes como ancianos, niños o diabéticos parece aportar mayor información que la creatinina. Sin embargo, presenta alteraciones en su concentración sérica por factores diferentes al filtrado glomerular. Actualmente no hay evidencia científica suficiente que justifique el cambio de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular basadas en la concentración sérica de creatinina por la medida de la concentración sérica de cistatina C en la evaluación de la función renal.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariafg76@hotmail.com (M. Fernández García).

KEYWORDS

Cystatin C;
Creatinine;
Renal function;
Glomerular filtration rate

Assessment of renal function using cystatin C

Abstract Glomerular filtration is the best index for assessing renal function. Despite being subjected to several sources of variability, serum creatinine is the most common glomerular filtration marker in use. Cystatin C is a low molecular weight protein which is more sensitive than creatinine, particularly for the identification of initial small decreases in renal function. The use of cystatin C in certain groups of patients such as elderly, children or diabetics appears to provide more information than creatinine. However, serum cystatin C can be influenced by non-renal factors. Currently, there is not enough scientific evidence to recommend the use of cystatin C to assess renal function instead of creatinine and creatinine equations.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La medición del filtrado glomerular (FG) constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos¹. Idealmente, la valoración del FG 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 extrarrenal².

En la práctica clínica se han utilizado tanto marcadores endógenos como exógenos para la valoración del FG. Entre los marcadores exógenos destacan la inulina, reconocida como el patrón áureo, marcadores isotópicos como el ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iodotalamato, y marcadores no isotópicos como el iohexol, entre otros. Estos marcadores tienen un uso limitado en la práctica clínica habitual, ya que son métodos costosos, incómodos para el paciente y con un consumo de tiempo elevado. Por estas razones, su uso queda relegado a situaciones en las que el FG estimado (ver más adelante) es poco fiable: pacientes con masa muscular alterada (amputados, parálisis), índice de masa corporal extremo (IMC < 18,5 ó > 35 kg/m²), situaciones que requieren un alto grado de exactitud en la medida del FG, como posibles donantes de riñón, dosificación de fármacos tóxicos excretados por vía renal y en investigación²⁻⁴.

La creatinina es el marcador endógeno de FG 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 y de los procedimientos de medida con trazabilidad frente al método de referencia espectrometría de masas por dilución isotópica (IMDS)^{2,5}.

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 referencia³. 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 FG.

Sin embargo, presenta inconvenientes tales como errores en la recogida de orina de 24 horas y la sobreestimación del FG debido a la secreción tubular de creatinina². Teniendo en cuenta estas limitaciones, se han desarrollado ecuaciones para la estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica y de variables demográficas y antropométricas. Las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la de Cockcroft-Gault (C-G)⁶ y la del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* con 4 variables (MDRD-4)³ para la población adulta, y la de Schwartz^{7,8} y la de Counahan-Barratt⁹ para la población infantil. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan en la población adulta la utilización de la ecuación MDRD-4 o, si el método de medida de la concentración sérica de creatinina presenta trazabilidad respecto al método de referencia IDMS, se aconseja el uso de la ecuación MDRD-IDMS y Schwartz-IDMS para la población infantil^{3,5}. Las ecuaciones de estimación del FG presentan mayor exactitud diagnóstica para valores entre 15 y 60 ml/min/1,73 m², especialmente la MDRD. En pacientes con nefropatía incipiente o en pacientes sanos con FG superiores o iguales a 90 ml/min/1,73 m², las ecuaciones infraestiman el valor real del FG³. Por lo tanto, la ausencia de un marcador endógeno de FG preciso, exacto y no invasivo continúa siendo un factor limitante en la evaluación de la función renal. En este sentido, se han propuesto proteínas de bajo peso molecular, como la β_2 -microglobulina, la proteína β -traza, la α_1 -microglobulina y la proteína transportadora de retinol para la valoración del FG¹⁰⁻¹³. Sin embargo, dichas proteínas no cumplen todos los criterios de un marcador endógeno de FG, ya que su producción no es constante, presentan aclaramiento extrarrenal y están afectadas por desórdenes inmunológicos, vitamínicos y tumorales, entre otros^{12,13}. Por ello la cistatina C, la cual *a priori* no presenta estas limitaciones, es la proteína de bajo peso molecular que mayor interés ha despertado entre diferentes grupos de trabajo².

Objetivo

El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de los conocimientos actuales de la cistatina C como marcador de función renal. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE durante el periodo de tiempo noviembre de 2008 – julio de 2010.

Tabla 1 Concentración de cistatina C en los fluidos biológicos.

Fluido biológico	Concentración cistatina C (mg/L)
Plasma sanguíneo	0,57-1,79
Orina	0,03-0,29
Semen	41,2-61,8
Líquido cefalorraquídeo	3,2-12,5
Lágrimas	1,3-7,4
Saliva	0,36-4,8
Leche	2,2-3,9
Líquido sinovial	~2,0
Líquido amniótico	0,8-1,4

Tabla adaptada de Newman DJ, et al¹²; Grubb AO¹⁴.

Características

La cistatina C es descrita por primera vez en 1961 en líquido cefalorraquídeo y denominada proteína γ -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. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular (tabla 1). Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante (tabla 2)¹⁴.

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^{12,14,15}. Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas¹⁶. Debido a su pequeño tamaño y a que su punto isoelectrónico 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 es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0,03 - 0,3 mg/L^{14,16}.

La diferencia entre concentración sérica y plasmática de cistatina C no es clínicamente significativa, por lo que a lo

largo de la revisión se hará referencia a concentración sérica de cistatina C¹⁴.

Debido a sus características fisiológicas y a que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta, la cistatina C se ha propuesto como marcador de FG desde 1985². Además, diversos estudios así como un metaanálisis sugieren su superioridad frente a la creatinina en la estimación del FG^{2,17}.

Factores que afectan a la concentración sérica de cistatina C

Del mismo modo que ocurre con la concentración sérica de creatinina, la de cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Se han descrito concentraciones elevadas de cistatina C en pacientes con hipertiroidismo y disminuidas en pacientes con hipotiroidismo, respecto al estado eutiroideo, a la inversa de lo que sucede con la creatinina¹⁸⁻²⁰. Esta alteración en la producción de la cistatina C se explicaría como una consecuencia del recambio celular y metabólico presente en la disfunción tiroidea. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de resultados de la medida de cistatina C²⁰.

Diversos estudios recogen que la concentración de cistatina C se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal^{21,22}. No obstante es necesario la realización de más estudios en este campo para poder discernir si el aumento de la concentración sérica de cistatina C es debido al proceso tumoral en sí o al deterioro de la función renal¹⁵.

Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban a la concentración sérica de cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una relación entre la inflamación y la concentración de cistatina C. En el estudio de Singh et al²³ se indica que la relación entre la cistatina C y los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno no es independiente de la función renal. Knight et al²⁴ reflejan en su estudio cómo la edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el tabaco y la concentración de PCR están asociados con una concentración de cistatina C elevada independientemente de la función renal. Sin embargo otros autores no encuentran asociación entre el tabaco y la concentración de cistatina C²⁵. Asimismo, se ha descrito una relación entre la interleuquina 6, la PCR o el factor de necrosis tumoral con la cistatina C y el riesgo cardiovascular¹⁵. La discrepancia existente entre los diferentes estudios podría explicarse en parte por la heterogeneidad de los mismos (diferencias de tamaño y grupo población estudiada, método de medida del FG).

Se han descrito alteraciones en la concentración de cistatina C con el uso de corticosteroides y ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante^{15,26}.

Consideraciones analíticas

Estabilidad

La cistatina C presenta una estabilidad en suero de 2 días a temperatura ambiente, 1 semana a 4 °C, 1-2 meses a -20 °C y al menos 6 meses a -80 °C. Los ciclos de congelación y descongelación no parecen afectar a su estabilidad^{12,15,27}. No

Tabla 2 Superfamilia de las cistatinas humanas.

Familia 1	Familia 2	Familia 3
Cistatina A	Cistatina C	Quininógenos baja
Cistatina B	Cistatina D	masa molecular
	Cistatina E	Quininógenos alta
	Cistatina F	masa molecular
	Cistatina S	
	Cistatina SA	
	Cistatina SN	

Tabla adaptada de Grubb AO¹⁴.

existe uniformidad de conceptos respecto a la estabilidad de la cistatina C en orina. Por un lado se indica que la estabilidad no es buena debido a su degradación por enzimas proteolíticas¹⁴. Otros autores afirman que la cistatina C es estable en orina y no requiere la adición de conservantes²⁸.

Métodos de medida

El primer método de medida de cistatina C en fluidos biológicos, desarrollado por Löfberg y Grubb en 1979, estaba basado en una inmunodifusión radial simple con un límite de detección de 0,3 mg/L y un coeficiente de variación intraensayo del 11%²⁹. Entre 1979 y 1993 se desarrollaron diferentes métodos de medida basados en enzimoinmunoanálisis, radioinmunoanálisis y fluoroinmunoanálisis, que mejoraban la sensibilidad analítica. En 1994 se desarrollan los primeros métodos de medida de cistatina C automatizados. Son inmunoanálisis basados en una aglutinación en fase líquida de partículas de látex o poliestireno uniformes, unidas covalentemente a anticuerpos policlonales frente a cistatina C. Los principios de medida se denominan PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay*) y PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay*), basados en turbidimetría y nefelometría, respectivamente. La evolución técnica ha permitido alcanzar una mayor rapidez y precisión en estos métodos respecto a los primeros¹².

La mayor parte de los laboratorios disponen en la actualidad de analizadores de bioquímica en los que puede adaptarse la tecnología PETIA fácilmente. En cambio los procedimientos basados en PENIA solo pueden ser desarrollados en un nefelómetro^{12,15}.

Los procedimientos de medida disponibles utilizan anticuerpos distintos (tabla 3). Existen dos tipos: un anticuerpo policlonal de conejo y un anticuerpo policlonal de ave, recientemente introducido¹⁵. Dicho anticuerpo presenta la ventaja de no establecer reacciones cruzadas con el factor reumatoide, debido a la distancia filogenética entre aves y mamíferos³⁰. Los calibradores empleados hasta ahora son de naturaleza distinta y están constituidos bien por cistatina C humana purificada urinaria, bien por cistatina C humana recombinante producida por *E. coli*.

Desde 1997 el método PENIA ha sido el más evaluado y frente a él se han comparado la mayoría de los métodos de medida de cistatina C, por lo que es considerado como el método de elección^{15,26,32}. Además, es el único aprobado por la *Food and Drug Administration*³³. En la literatura se recogen estudios de evaluación de los diferentes métodos de medida. Se ha descrito que los procedimientos basados en PENIA son ligeramente superiores a los PETIA, en cuanto a imprecisión, interferencias y límite de detección¹². Las diferencias existentes entre los métodos podrían estar más relacionadas con la heterogeneidad de los anticuerpos, concretamente diferencias de afinidad y especificidad de los epítopos, que con el procedimiento de medida (PENIA o PETIA)^{15,34}.

Estandarización

Es necesaria la utilización de un material de referencia consensuado internacionalmente para asegurar la correlación entre métodos y la transferibilidad de los resultados. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y el Instituto de Referencia de Materiales y Medidas (IRMM)

impulsaron la creación de un grupo de trabajo para la estandarización de la cistatina C (WG-SCC 8.3.37). Se elaboró una preparación primaria de referencia con cistatina C humana recombinante pura y homogénea con una concentración de 5200 mg/L. Posteriormente se elaboró un material secundario de referencia con una concentración de cistatina C entre 5-6 mg/L. La matriz de este material está constituida por una mezcla de sueros humanos preparada de la misma forma que el material certificado de referencia ERM-DA 470, utilizado para la medición inmunoenzimática de proteínas humanas en suero³⁵. Finalmente la caracterización del material, denominado ERM-DA471/IFCC, se realizó mediante inmunonefelometría, inmuniturbidimetría e inmunodifusión radial. Dicho material de referencia certificado contiene una concentración de cistatina C de 5,48 mg/L con una incertidumbre de medida de 0,15 mg/L³⁶.

Variación biológica

La prueba ideal, desde el punto de vista de la variación biológica, debe tener una variación intraindividual pequeña y una individualidad baja para que los valores de referencia poblacionales sean útiles³⁷.

La creatinina posee una variación biológica intraindividual (CV_I) menor que la variación biológica interindividual (CV_G), de un 5,3% y de un 14,2% respectivamente, y por tanto una marcada individualidad³⁸. Presenta un índice de individualidad (I.I.) bajo (menor de 0,6) lo que supone que los valores de referencia poblacionales no son lo suficientemente sensibles para discriminar entre un estado de salud y de enfermedad. La estratificación en función del sexo y la edad incrementa el I.I. y aumenta la utilidad de los valores de referencia en el diagnóstico y seguimiento.

Existen discrepancias respecto a la CV_I y al I.I. publicado para la cistatina C (tabla 4). Por un lado, Keevil et al³⁹ recogen una CV_I del 13,3% y un I.I. de 1,64 para la cistatina C, por lo que los valores de referencia basados en la población son útiles y no es necesaria la estratificación. Según los datos de este estudio, si se tienen en cuenta los I.I. de la creatinina y de la cistatina C, ésta última presenta mejores cualidades como marcador de cribado, mientras que la creatinina es mejor parámetro para el seguimiento de cambios en el individuo con enfermedad renal confirmada. Sin embargo, estudios recientes describen que la cistatina C presenta un I.I. bajo, así la cistatina C parece ser al menos igual de útil que la creatinina en el seguimiento de la función renal^{41,43,44}. Estas diferencias entre estudios pueden ser explicadas, en parte, por los distintos métodos de medida de cistatina C empleados.

Valores de referencia

Existe publicado un amplio rango de valores de referencia según la edad y el sexo (tabla 5)^{45,46}. Las diferencias entre los mismos se deben fundamentalmente al método de medida, tipo de anticuerpo, calibrador y población seleccionada. Por ejemplo, los valores de referencia obtenidos con PETIA son de un 20 a un 30% más altos que los obtenidos con PENIA^{12,15,26}.

Tabla 3 Métodos de medida de cistatina C.

Método Instrumento	Calibrador	Anticuerpo	Limite detección (mg/L)	CV (%) Intraensayo	CV (%) Interensayo	Tiempo medida (minutos)	Interferencias no detectadas por debajo de
PENIA	Cistatina C humana purificada urinaria	Policlonal conejo	0,23 mg/L	<3,3%	<4,5%	6	B: 488 µmol/L
BNA100		Siemens					Hb: 8 g/L TG: 23 mmol/L FR: 2000 kU/L
PETIA	Cistatina C humana recombinante producida por <i>E. coli</i>	Policlonal conejo	0,15 mg/L	<2%	<2,2%	7	B: 150 µmol/L
Cobas Fara		DakoCytomation					Hb: 1,2 g/L TG: 9,4 mmol/L FR: 323 kU/L
PETIA	Cistatina C humana recombinante producida por <i>E. coli</i>	Policlonal ave	A y MP	MP: 1,2-2,2%	MP: 0,8-3,5%	10	B: A: 718 µmol/L
Architect ci8200 Modular P		Gentian AS	<0,33 mg/L	A: ND	A: ND		MP: 1368 µmol/L Hb: A: 8 g/L, MP: 7 g/L TG: A: 18 mmol/L MP: 16 mmol/L FR: No detecta

A: Architect ci8200; B: bilirrubina; CV: coeficiente de variación; FR: factor reumatoide; Hb: hemoglobina; MP: Modular P; ND: no determinado; TG: triglicéridos.
Tabla adaptada de Seronie-Vivien S, et al¹⁵; Finney H, et al²⁷; Sunde K, et al³⁰; Kyhse-Andersen, et al³¹.

Tabla 4 Variación biológica de cistatina C y creatinina.

Media concentración ($\mu\text{mol/L}$)	Creatinina				Media concentración (mg/L)	Cistatina C				Ref.
	CV _A (%)	CV _I (%)	CV _G (%)	I.I.		CV _A (%)	CV _I (%)	CV _G (%)	I.I.	
86	3,1	4,9	18,2	0,27	0,65	8,9	13,3	8,1	1,64	³⁹
81	NC	5,8	NC	NC	0,69	NC	5,4	NC	NC	⁴⁰
82	2,3	6,1	17,4	0,35	0,77	2,5	4,5	13	0,35	⁴¹
71	2,5	5,8	NC	NC	0,67	1,29	4,5	NC	NC	⁴²
77	1,6	4,7	14,4	0,32	0,70	2	8,6	15,1	0,57	⁴³
49,4	2,5	6,4	28,4	0,25	0,85	1,7	6,4	11,1	0,65	⁴⁴

CV_A: coeficiente de variación analítica; CV_G: coeficiente de variación biológica interindividual; CV_I: coeficiente de variación biológica intraindividual; I.I.: índice de individualidad; NC: no consta; Ref: referencia.

En recién nacidos la concentración sérica de cistatina C se encuentra significativamente elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas en cuanto a su capacidad de filtración glomerular (la cistatina C no atraviesa la placenta)⁴⁷. Dicha concentración disminuye progresivamente, alcanzando los valores de adulto en el primer año de vida; por lo tanto, se puede utilizar en niños mayores de un año el mismo rango de referencia que en adultos⁴⁸.

Un estudio reciente describe un incremento de la concentración sérica de cistatina C con la edad, alcanzando valores superiores al 50% después de los 80 años en ambos sexos y en todos los grupos étnicos estudiados⁴⁹. A pesar de encontrar en la literatura valores de referencia ligeramente diferentes según la edad y el sexo, la mayoría de los autores recomiendan utilizar un único rango de referencia para

edades comprendidas entre 1-50 años, y estratificados por edad en menores de 1 año y en mayores de 50 años^{45,50,51}.

Eficacia diagnóstica

J.F.Roos et al⁵⁶ recogen en un metaanálisis una mayor sensibilidad (81%) y similar especificidad (88%) diagnóstica en la detección de daños en la función renal para la cistatina C comparada con la creatinina en suero (69 y 88%, respectivamente). Dharnidharka et al¹⁷ muestran en otro metaanálisis una correlación con los métodos de referencia de estimación del FG superior para el recíproco de la cistatina C respecto al recíproco de la creatinina ($r=0,816$ y $r=0,742$ respectivamente) y una mayor área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para la cistatina C de 0,926 (IC del 95%: 0,892-

Tabla 5 Valores de referencia de cistatina C.

Método	N.º de individuos	Edad (años)	Rango de referencia (mg/L)	Ref.
PENIA	246	4-19	0,58-0,92	45
	216	H 20-59	0,54-0,94	
	172	M 20-59	0,48-0,82	
	92	H y M >60	0,63-1,03	
PENIA	398	60-79	0,93-2,68	52
		>80	1,07-3,35	
PENIA	258	19-49	0,53-0,92	50
	51	50-67	0,58-1,02	
PETIA	58	Prematuros	1,34-2,57	53
	50	Neonatos	1,36-2,23	
	65	<1 año	0,75-1,87	
	72	1-3	0,68-1,60	
	162	3-16	0,51-1,31	
PETIA	258	1-18	0,7-1,38	54
PETIA	242	20-50	0,70-1,21	51
		>50	0,84-1,55	
PETIA	270	20-65	0,54-1,21	55
EIA	33	24 - 63 H	1,53-2,75	46
	33	19 - 61 M	1,27-2,29	

H: hombres; M: mujeres; PENIA: *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA: *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; Ref: referencia.

Tabla 6 Ecuaciones de estimación del FG basadas sólo en la cistatina C y combinadas con creatinina y variables demográficas.

Ecuación	Población	Tamaño muestra	Medida FG	Método cistatina C	Ref.
$FG = 127,7 \times \text{cistatina C}^{-1,17} \times \text{edad}^{-0,13} \times 0,91 (\text{si mujer}) \times 1,06 (\text{si raza negra})$	ERC	3418	^{125}I -iodotalamato	PENIA	63
$FG = 177,6 \times \text{creatinina}^{-0,65} \times \text{cistatina C}^{-0,57} \times \text{edad}^{-0,20} \times 0,82 (\text{si mujer}) \times 1,11 (\text{si raza negra})$			^{51}Cr -EDTA		
$\log FG = 1,962 + [1,123 \times \log (1/\text{cistatina C})]$	Pediátrica con patología renal	536	^{99m}Tc -DTPA	PENIA	59
$FG = (84,6/\text{cistatina C}) - 3,2$	Diabética	125	^{99m}Tc -DTPA	PENIA	66
$FG = 80,35/\text{cistatina C} - 4,32$	Adulta	123	^{125}I -iodotalamato	PENIA	65
$FG = 77,24 \times \text{cistatina C}^{-1,2623}$	Pediátrica y adulta	100	Iohexol	PENIA	64
$FG = 78/\text{cistatina C} + 4$	Trasplantados	25	^{51}Cr -EDTA	PENIA	67
$FG = 84,69 \times \text{cistatina C}^{-1,680} \times 1,384 (\text{si < 14 años})$	Adulta y pediátrica	536	Iohexol	PETIA	58
$FG = 87,62 \times \text{cistatina C}^{-1,693} \times 1,376 (\text{si < 14 años}) \times 0,94 (\text{si mujer})$					
$FG = 99,43 \times \text{cistatina C}^{-1,5837}$	Pediátrica y adulta	100	Iohexol	PETIA	64
$FG = 79,901 \times \text{cistatina C}^{-1,4389}$	FG reducido	94	Iohexol	PETIA	68

DTPA: dietileno triamino-penta-ácido acético; EDTA: ácido dietilendiaminotetracético; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; PENIA: *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA: *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; Ref: referencia. Cistatina expresada en mg/L, creatinina en mg/L y edad en años.

Tabla adaptada de Seronie, et al¹⁵.

0,960) respecto a 0,837 (IC del 95%: 0,796-0,878) para la creatinina.

Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular basadas en la cistatina C

En los últimos años se han desarrollado múltiples ecuaciones matemáticas basadas en la medida de la cistatina C para la estimación del FG. Diversos estudios comparan estas ecuaciones con las de MDRD, C-G y Schwartz⁵⁷⁻⁶⁰. Muchos de ellos muestran su superioridad frente a las basadas en la medición de creatinina y mejor correlación con el método de referencia utilizado para la medida del FG^{32,58,61}. Por el contrario, otros estudios no encuentran diferencias entre el uso de ecuaciones basadas en la medida de cistatina C y de creatinina⁶¹.

A pesar de que las ecuaciones de estimación del FG basadas en la medida de cistatina C parecen tener una ventaja limitada frente a las de MDRD, ya que están desarrolladas en poblaciones con un número reducido de casos, pacientes con patologías muy específicas y distintos procedimientos de medida del FG^{15,61}, sí podrían tener utilidad en pacientes trasplantados y pediátricos^{15,32}. En este sentido, Filler et al⁵⁹ recomiendan el uso de las ecuaciones basadas en la cistatina C para la estimación del FG 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).

Recientemente se ha propuesto el uso de ecuaciones basadas en la medida conjunta de creatinina, cistatina C y variables como la edad, el sexo y la raza, ya que aumentan la exactitud y precisión en la estimación del FG^{62,63}.

Actualmente no existe un acuerdo sobre qué ecuación basada en la medida de cistatina C es la más adecuada para

la estimación del FG, debido en parte a la falta de estandarización del método de medida de la cistatina C y a la heterogeneidad de los estudios realizados. En la tabla 6 se muestran ecuaciones de estimación del FG basadas en la medida de la cistatina C junto al tamaño y tipo población estudiada, método de medida de cistatina C y método de referencia utilizado para la medida del FG.

Utilidad clínica de la cistatina C

Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica^{69,70}.

La explicación a esta anticipación diagnóstica se halla en las características fisiológicas de la cistatina C: una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal (la cistatina C se ubica sólo en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total).

Los pacientes que se hallan en una Unidad de Cuidados Intensivos presentan una gran morbi-mortalidad, por ello es imperativo un diagnóstico precoz del fracaso renal agudo de cara a instaurar precozmente el tratamiento más adecuado.

Estudios recientes han demostrado que en los pacientes críticos, la cistatina C sérica, además de marcador precoz de insuficiencia renal aguda^{69,71}, también es un predictor de mortalidad, independientemente de la función renal medida por creatinina sérica⁷².

Además, muchos de los pacientes críticos afectos de insuficiencia renal aguda, precisan de terapias sustitutivas continuas; en dichos pacientes el nivel de función renal

Tabla 7 Clasificación de los estadios de enfermedad renal crónica.

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Lesión renal con disminución leve del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución severa del FG	15-29
5	Fallo renal o diálisis	<15

FG: filtrado glomerular.

Tabla adaptada de la guía K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation¹.

residual tiene una gran importancia en su seguimiento. Las membranas de alta permeabilidad usadas en estas técnicas eliminan la creatinina sérica pero solo son capaces de eliminar menos de un 30% de la cistatina C. Por lo tanto, la cistatina C correlaciona mejor con el nivel de función renal residual que la creatinina y con el nivel de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda sometidos a terapias depurativas continuas^{73,74}.

Enfermedad renal crónica en estadios precoces (FG estimado >60 mL/min/1,73m²)

En los estadios iniciales de la insuficiencia renal, las ecuaciones basadas en la creatinina sérica tienden a infraestimar el FG, por ello no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad renal incipiente. En cambio, el potencial de la cistatina C se encuentra en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en su segundo estadio (tabla 7). Una proporción pequeña de enfermos con ERC evolucionan hacia enfermedad renal terminal con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. Asimismo, suele asociarse a enfermedad cardiovascular y a una mayor mortalidad, que es más patente a medida que la función renal se halla más deteriorada^{75,76}. El hecho de diagnosticar la ERC en estadios incipientes permite al clínico iniciar de forma precoz toda una serie de medidas encaminadas a frenar o estabilizar la progresión de dicha enfermedad así como tratar a conciencia los factores de riesgo cardiovascular que puedan coexistir en estos pacientes para prevenir los eventos cardiovasculares. De gran interés es el uso de la cistatina C en pacientes con hipertensión arterial⁷⁷ y con diabetes (tipo 1 y 2)^{78,79} para un diagnóstico precoz de la enfermedad renal y evitar en lo posible su progresión y su comorbilidad.

En el campo de la diabetes mellitus, recientemente se han publicado varios artículos que correlacionan la cistatina C con la albumina en orina y objetivan que ambos marcadores se hallan involucrados independientemente, pero de forma aditiva, en la mortalidad de los pacientes adultos afectos de diabetes mellitus tipo 2⁸⁰. Además, se ha visto que la correlación entre la concentración de cistatina C sérica y la de albúmina en orina ya se detecta aunque la concentración de albúmina en orina no se encuentre alterada

o se haya normalizado con tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo que pequeños cambios en el FG detectados por elevaciones de la concentración sérica de cistatina C nos permiten diagnosticar la afección renal de la diabetes mellitus tipo 2 en fase todavía más incipiente^{81,82}. Finalmente, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pasan previamente por un periodo de pre-diabetes, en el que pueden presentar ligeras alteraciones de la función renal no detectables por los métodos tradicionales. En el *Western New York Study* realizado en 1.455 pacientes no diabéticos ni pre-diabéticos con una edad media de 56 años y seguidos durante una media de 2 años, se objetivó que los pacientes que presentaban concentraciones séricas de cistatina C más elevadas en el análisis basal tenían un riesgo 3 veces superior de progresar a pre-diabetes (mientras que la creatinina sérica o la albumina en orina no eran capaces de detectar este deterioro incipiente de la función renal que presagia o se desarrolla en paralelo con la condición de pre-diabetes)⁸³.

Recientemente se han publicado diversos trabajos que demuestran que los pacientes mayores de 65 años y con concentraciones de cistatina C elevadas (con creatinina sérica normal y FG estimado por encima de 60 mL/min/1.73m²) a largo plazo presentan mayor morbilidad cardiovascular que los pacientes con concentraciones de cistatina C dentro del rango de la normalidad⁸⁴. Dicho hallazgo ha hecho plantear si existe un enlace fisiopatológico directo entre la cistatina C y la enfermedad cardiovascular; aunque lo más probable es que todo esté relacionado con la detección precoz de la enfermedad renal y las consecuencias cardiovasculares que dicha patología lleva.

Pacientes pediátricos

La estimación del FG basado en la medida de la creatinina sérica y la talla es un procedimiento generalizado en la evaluación de la función renal en la población infantil⁸⁵. Sin embargo, está sometido a las limitaciones de la creatinina descritas a lo largo de la revisión. La concentración sérica de cistatina C no se afecta significativamente por los cambios en la masa muscular, lo cual es una ventaja frente a la creatinina en la valoración de la función renal en la población pediátrica⁸⁶.

La creatinina se halla muy elevada en el neonato debido a la inmadurez renal, disminuye sus valores hasta el año de vida y posteriormente se incrementa hasta la edad adulta, siendo más difícil detectar un deterioro en la función renal con la creatinina que con la cistatina C⁵⁴.

Diversos estudios recogen la utilidad de la cistatina C en diferentes situaciones clínicas: en el seguimiento de la progresión del fallo renal en ERC, en fases iniciales del fracaso renal agudo y en pacientes con baja masa muscular^{85,87}.

Pacientes con edad avanzada

El envejecimiento deteriora progresivamente la función renal aunque esto no se acompañe de un incremento simultáneo de la concentración sérica de creatinina, mientras que sí existe un aumento de la concentración sérica de cistatina C⁸⁸. Por ello, en pacientes de edad avanzada estaría indicado usar ecuaciones para estimar el FG basadas en la

creatinina sérica (puesto que incluyen la edad en su estimación y compensaría el discreto aumento de la concentración de creatinina) o ecuaciones basadas en la cistatina C para evaluar el grado de disfunción renal.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática la creatinina sérica (o las ecuaciones basadas en ella) es un mal indicador para el diagnóstico de insuficiencia renal debido a la malnutrición, baja ingesta proteica, baja masa muscular y falta de conversión de la creatina muscular a creatinina que presentan estos pacientes. Varios trabajos han demostrado la superioridad de la cistatina C respecto a la creatinina (o las ecuaciones basadas en ella) en las poblaciones de pacientes afectos de insuficiencia hepática^{89,90}.

Trasplante renal

En los pacientes sometidos a trasplante renal la medida de la cistatina C podría ser de utilidad en las siguientes situaciones:

- *En el pos-trasplante renal inmediato:* pasados los primeros 8 días se ha visto que es más eficiente la cistatina C que la creatinina para la detección de un retraso en la función del injerto (en los primeros días post-trasplante la cistatina C no sería útil debido a las altas dosis de corticoesteroides administradas)^{91,92}.
- *En el diagnóstico de un rechazo agudo:* por su precocidad en la detección de la insuficiencia renal aguda.
- *En la detección precoz de la nefropatía crónica del injerto:* aunque en este punto hay controversia puesto que se han publicado artículos que demuestran su superioridad respecto a la creatinina o a las ecuaciones basadas en ésta^{93,94} mientras que algún otro artículo no encuentra ventajas respecto a la creatinina sérica⁹⁵.

Pacientes en diálisis

En los pacientes sometidos a hemodiálisis convencional de bajo flujo la cistatina C aumenta durante la sesión de diálisis, lo cual puede ser debido al paso de esta proteína desde el compartimiento intersticial al plasmático debido a la hemoconcentración y a que no es dializable (a diferencia de la urea y de la creatinina que tienen un peso molecular menor). Por esto, a diferencia de la creatinina sérica, la cistatina C sérica refleja la función renal residual incluso después de la hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal⁹⁶. Las técnicas de hemodiálisis que utilizan membranas de alta permeabilidad y se basan sobre todo en el transporte convectivo, como la hemofiltración *on-line*, permiten una mayor eliminación de la cistatina C⁹⁷. En los pacientes en diálisis peritoneal se ha objetivado que mientras la urea se elimina del plasma principalmente a través de la membrana peritoneal, la cistatina C se elimina principalmente por aclaramiento renal en pacientes con función renal residual⁹⁸.

En este sentido, Hoek et al describieron una ecuación simple obtenida a partir de la concentración de cistatina C sérica para estimar la función renal residual en los pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal que era más exacta y precisa que la ecuación de MDRD y sugirieron que podría

ser útil cuando la recolección de orina de 24 horas no fuera posible o fuera difícil⁹⁹.

Pacientes oncológicos

En los pacientes afectos de neoplasias sólidas o cáncer hematológico, la función renal debe monitorizarse estrechamente para reconocer la insuficiencia renal lo antes posible de cara a evitar el acúmulo de los agentes quimioterápicos y sus metabolitos. Además, los pacientes con cáncer presentan una disminución de la ingesta proteica y una pérdida de la masa muscular que pueden provocar una concentración sérica de creatinina dentro del rango normal a pesar de la disminución de la función renal. Se han realizado diferentes estudios para evaluar la utilidad de la cistatina C en los pacientes neoplásicos y conseguir una valoración más exacta de la función renal, sin embargo los resultados obtenidos son controvertidos. Hay estudios que demuestran que la cistatina C sérica es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica en pacientes neoplásicos y que no se afecta por la progresión tumoral (presencia o no de metástasis) ni por las distintas estrategias quimioterápicas usadas^{100,101}. Otros estudios no hallan una mayor sensibilidad y especificidad de la cistatina C respecto a las ecuaciones basadas en creatinina sérica en pacientes neoplásicos, aunque como crítica a estos estudios destacar que no usan un método de referencia para estimar simultáneamente el FG (como la inulina o radioisótopos) sino que usan ecuaciones basadas en la creatinina o en el aclaramiento de creatinina¹⁰². En los pacientes pediátricos con cáncer la concentración sérica de la cistatina C es mucho más exacta y precisa para diagnosticar un deterioro de la función renal que la creatinina sérica o las ecuaciones basadas en ella¹⁰³.

Tabla 8 Uso de la cistatina C según el filtrado glomerular.

Filtrado glomerular	Marcador	Indicación
FG 60-90 ml/min/1,73m ²	Cistatina C	Pacientes de edad avanzada, hipertensos, DM tipo 1 y 2, VIH
FG 20-60 ml/min/1,73m ²	MDRD	Adultos
	Schwartz	Niños
	Cistatina C	Pesos extremos, síndrome nefrótico, amputados, enfermedades neuromusculares, insuficiencia hepática, ERCA
FG <20 ml/min/1,73m ²	Cl creatinina + Cl urea/2	
Insuficiencia renal aguda	Cistatina C	

Cl: aclaramiento; DM: diabetes mellitus; ERCA: enfermedad renal crónica agudizada; FG: filtrado glomerular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla adaptada de Herget-Rosenthal, et al⁶¹.

Otras situaciones clínicas donde las ecuaciones de filtrado glomerular basadas en la creatinina sérica no son útiles

Actualmente se están realizando muchos trabajos en grupos poblacionales donde las ecuaciones basadas en la creatinina sérica no son fiables. En este sentido, la cistatina C ha demostrado su superioridad sobre las ecuaciones basadas en la creatinina en pacientes con pesos extremos (en anorexia y obesidad)^{104,105}, en amputados y en pacientes con enfermedades neuromusculares¹⁰⁶, y en el embarazo¹⁰⁷. También es útil en la detección precoz de la insuficiencia renal en los pacientes afectos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁰⁸.

En la [tabla 8](#), adaptada de Herget-Rossental⁶¹, se exponen aquellas situaciones y grupos de pacientes en los que la cistatina C realmente aporta un valor añadido en el diagnóstico de la insuficiencia renal.

Conclusiones

A pesar de que la cistatina C no contribuye todavía a la estratificación de la ERC, la medida de su concentración sérica por sí sola proporciona una estimación del FG al menos tan exacta como la de la creatinina ajustada por edad, sexo y raza en la población con ERC⁶³.

Constituye una herramienta diagnóstica superior a la creatinina en la detección de una alteración precoz de la función renal (FG 60-90 mL/min/1,73m²)^{17,56,61}. La medida de la cistatina C añade información de interés en pacientes con valores de FG entre 20 y 60 mL/min/1,73m² donde el uso de la ecuación MDRD es inadecuado (individuos con alteraciones en la masa muscular, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática y enfermedad renal crónica agudizada)⁶¹. Además, parece aportar información útil en individuos de edad avanzada, pacientes diabéticos y portadores del VIH. La cistatina C proporciona ciertas ventajas respecto a la creatinina y a las ecuaciones de estimación de FG basadas en ella en la población pediátrica. Asimismo, es un marcador precoz en la detección de la insuficiencia renal aguda.

Entre las limitaciones de su uso cabe destacar la alteración de su concentración por factores distintos al FG como la disfunción tiroidea, cáncer y tratamientos farmacológicos.

Actualmente no existe evidencia científica suficiente que justifique la sustitución de la creatinina y sus ecuaciones de estimación del FG por la cistatina C en la evaluación de la función renal. Es necesaria la realización de estudios multicéntricos y de coste-eficacia para optimizar el uso de la cistatina C y proporcionar estimaciones más exactas del FG².

Bibliografía

1. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 Suppl 1:S1-S266.
2. The CARI Guidelines. Chronic Kidney Disease. Evaluation of renal function guidelines 2005. [Citado el 28 de Julio de 2010]. Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_evaluation.function.list.php/.
3. 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.
4. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52:5–18.
5. National Kidney Disease Education Program. Laboratory Professionals: Publications and Presentations. Estimating and reporting GFR. Equations and GFR calculator. [Citado el 28 de Julio de 2010] Disponible en: http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/equations_and_GFR.htm.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. Simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259–63.
8. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571–90.
9. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976;51:875–87.
10. Filler G, Priem F, Lepage N, Pranav S, Vollmer I, Clark H, et al. β -Trace protein, Cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem.* 2002;48:729–36.
11. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U, Schiedermaier P, Spengler U, Sauerbruch T. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2001;47:2179–80.
12. Newman JD. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:89–104.
13. Ayatse JOI, Kwan JTC. Relative sensitivity of serum and urinary retinol binding protein and alpha-1 microglobulin in the assessment of renal function. *Ann Clin Biochem.* 1991;28:514–6.
14. Grubb AO. Cystatin C Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2001;35:63–98.
15. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1664–86.
16. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function- a Review. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:389–95.
17. 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.
18. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem.* 2003;49:680–1.
19. 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.
20. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63:1944–7.
21. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem.* 1998;44:2556–7.
22. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, Kastritis E, Christoulias D, Pouli A, et al. Cystatin C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica.* 2009;94:372–9.

23. Singh D, Wooley 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.
24. 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.
25. Cepeda J, Tranche Iparraguirre S, Marín Iranzo R, Fernández Rodríguez E, Riesgo García A, García Casas J, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:415–22.
26. Laterza OF, Price CP, Scott MG, Cystatin C. An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48:699–707.
27. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunophelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem*. 1997;43:1016–22.
28. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem*. 2004;41:111–8.
29. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest*. 1979;39:619–26.
30. Sunde K, Nilsen T, Flodin M. Performance characteristics of a cystatin C immunoassay with avian antibodies. *Upsala J Med Sci*. 2007;112:21–37.
31. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1994;40:1921–6.
32. Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C- A paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev*. 2008;29:47–62.
33. Food and Drug Administration. N latex cystatin C test kit K003503. [Citado el 28 de Julio de 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/k003503.pdf.
34. Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:1481–5.
35. Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindström V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of cystatin C: Development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(S241):67–70.
36. Certification of cystatin C in the human serum reference material ERM®-DA471/IFCC. Certified reference material ERM®-DA471/IFCC. European Commission Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements B-2440 Geel, Bélgica. [Citado el 28 de Julio de 2010]. Disponible en: http://irmm.jrc.ec.europa.eu/html/reference_materials.catalogue/catalogue/attachements/ERM-DA471_report.pdf.
37. Fraser CG. Variación biológica: de la teoría a la práctica. (Traducido por la Comisión de la Calidad Analítica. Dirigido por Carmen Ricós. Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2003.
38. Base de datos de variación biológica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. [Citado el 28 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.seqc.es/es/Sociedad/7/51/102/Base.de.datos.de.Variacion.biologica>.
39. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1998;44:1535–9.
40. Toffaletti JG, McDonnell EH. Variation of serum creatinine, cystatin C and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. *Clin Chim Acta*. 2008;395:115–9.
41. Bandaranayake N, Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1237–9.
42. Delanaye P, Cavalier E, Depas G, Chapelle JP, Krzesinski JM. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:246–8.
43. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:831–6.
44. Andersen TB, Erlandsen EJ, Frokiaer J, Eskild-Jensen A, Brochner-Mortensen J. Comparison of within-and between-subject variation of serum cystatin C and serum creatinine in children aged 2–13 years. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70:54–9.
45. 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.
46. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem*. 1993;39:1885–90.
47. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR: history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38:1–8.
48. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JME, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch Dis Child*. 2000;82:71–5.
49. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008;51:385–94.
50. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:49–59.
51. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum $\beta 2$ -microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Invest*. 1997;57:463–70.
52. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 1999;29:75–94.
53. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:105–8.
54. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:125–9.
55. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:393–7.
56. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. 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.
57. Sterner G, Björk J, Carlson J, Grubb A, Nyman U. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;1–8.
58. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström 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.
59. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003;18:981–5.
60. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:443–8.
61. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR–serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007;40:153–61.
62. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1299–306.
63. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart 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.
64. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cistatina C values in mg/L. *Scand J Clin Invest.* 2004;64:25–30.
65. 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.
66. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin C and creatinine based methods. *Diab.* 2006;49:1686–9.
67. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000;46:1206–7.
68. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR_{cystC}) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Invest.* 2007;67:801–9.
69. 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.
70. 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.
71. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005;9:R139–43.
72. Bell M, Granath F, Martensson J, Löfberg E, Ekbom A, Martling CR. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3096–102.
73. Baas MC, Bouman CS, Hoek FJ, Krediet RT, Schultz MJ. Cystatin C in critically ill patients treated with continuous venous hemofiltration. *Hemodial Int.* 2006;10:S33–7.
74. Balik M, Jabor A, Wadauf P, Kolář M, Pavlisová M, Brest'án D, et al. Cystatin C as a marker of residual function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:14–9.
75. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal Follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659–63.
76. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
77. Ozer BA, Darsun B, Baykal A, Gultekin M, Suleymanlar G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail.* 2005;27:247–53.
78. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Vanagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002;61:1453–61.
79. Tang GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2004–9.
80. De Boer IH, Katz R, Cao JJ, Fried LF, Kestenbaum B, Mukamal K, et al. Cystatin C, albuminuria and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1833–8.
81. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, Kofinis A, Noutsou M, Spanou E, et al. Evidence that even normal albuminuria may denote incipient glomerular filtration rate reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85:317–21.
82. McNamara NV, Chen R, Janu MR, Bwititi P, Car G, Seibel M, et al. Early renal failure detection by cystatin C in type 2 diabetes mellitus: varying patterns of renal analyte expression. *Pathology.* 2009;41:269–75.
83. Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Trevisan M, et al. Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1724–9.
84. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Freid LF, Newman AB, Stchman-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.
85. Alonso A, Melgosa M. La cistatina C para la valoración de la función renal en pediatría. *An Pediatr Contin.* 2005;3:239–43.
86. Sharma AP, Kathiravelu A, Nadarajah R, Yasin A, Filler G. Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:470–4.
87. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:929–41.
88. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:79–83.
89. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr HU, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem.* 2000;46:712–5.
90. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem.* 2002;48:850–8.
91. Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocain and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc.* 2009;41:154–7.
92. Bokenkamp A, Ozden N, Dieterich C, Schumann G, Ehrlich JH, Brodehl J, et al. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol.* 1999;52:371–6.
93. White CH, Akbari A, Hussain A, 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;17:3763–70.

94. Xu H, Lu Y, Teng D, Wang J, Wang L, Li Y. Assessment of glomerular filtration rate in renal transplant patients using serum cystatin C. *Transplant Proc.* 2006;38:200–6.
95. Ortiz F, Harmoinen A, Paavonen T, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Honkanen E, et al. Is cystatin C more sensitive than creatinine in detecting early chronic allograft nephropathy? *Clin Nephrol.* 2008;70:18–25.
96. Thysell H, Grubb A, Linholm T, Ljunggren L, Mårtensson L. Cystatin C: a new marker of biocompatibility or a good marker for the redistribution of LMW proteins during hemodialysis? *ASAIO Trans.* 1988;34:202–4.
97. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution. *Kidney Int.* 2005;67:349–56.
98. Montini G, Amici G, Milan S, Mussap M, Naturale M, Rätsch IM, et al. Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2002;61:1153–9.
99. Hoek FJ, Korevaar JC, Kekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1633–8.
100. Stabuc B, Wrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem.* 2000;46:193–7.
101. Benonr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S. Cystatin C- a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29:32–5.
102. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12:132–9.
103. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:767–72.
104. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract.* 2008;110:c158–63.
105. Schück O, Teplan V, Stollova M, Skibova J. Estimation of glomerular filtration rate in obese patients with chronic renal impairment based on cystatin C levels. *Clin Nephrol.* 2004;62:92–6.
106. Viollet L, Gailey S, Thornton DJ, Friedman NR, Flanigan KM, Mahan JD, et al. Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2009;40:438–42.
107. Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, Mittwalli A, tariff N, Hamma D, et al. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:175–9.
108. Odden MC, scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2007;167:2213–9.