

La determinación de los valores plasmáticos de cistatina C como método de valoración de la función renal en pediatría

GLORIA M. FRAGA RODRÍGUEZ^a y ÁNGEL ALONSO MELGAR^b

^aServicio de Pediatría. Nefrología Pediátrica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^bServicio de Nefrología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid. España.

gfraga@santpau.cat; aalonso.hulp@salud.madrid.org

Medida del filtrado glomerular en la infancia

La medida del filtrado glomerular (FG) es el mejor marcador de la función renal en pediatría. Los procedimientos de medida del FG se basan en los aclaramientos de moléculas exógenas (inulina, isótopos) o endógenas (urea y creatinina) que implican la administración de un marcador, la recogida de orina minutada o ambas; procedimientos a veces com-

plicados en niños. Hay además situaciones en las cuales es necesario conocer rápidamente el FG; por ejemplo, en la administración de un fármaco en un paciente agudo. El cálculo del FG mediante la fórmula de Schwartz¹⁻³ a través de la determinación aislada de la creatinina plasmática (Cr_p) y la altura del paciente constituye un método rápido, seguro, relativamente sensible y de fácil aplicación pero tiene varios inconvenientes, entre ellos que el nivel de Cr_p está influido por la talla, la edad y el sexo, y el estado nutricional; además, cuando la disminución de FG es leve no suelen observarse cambios. Desde 1985 la determinación sérica o plasmática de cistatina C, proteína de bajo peso molecular, de producción constante, que se filtra libremente por el glomérulo y que es metabolizada por las células tubulares proximales y sin eliminación urinaria en ausencia de daño tubular (no es válido el aclaramiento renal)⁴⁻⁶ fue propuesta como marcador superior de función renal⁷⁻¹⁰, al no verse influida significativamente por la nutrición, la masa muscular, la edad y el sexo^{9,11,12}. Finalmente, la comodidad de una única determinación en sangre le confiere un valor añadido.

El FG de un paciente depende del número de nefronas con capacidad de filtración. La nefrogénesis se completa a las 36 semanas de gestación; pese a ello, el nivel de filtración glomerular es mínimo durante la vida fetal. En el feto la Cr_p no es un buen marcador del FG porque cruza libremente la placenta y refleja exclusivamente la función renal materna. En el periodo posnatal, la inmadurez renal condiciona una disminución fisiológica del FG (12 ml/min/1,73 m² en el recién nacido de 40 semanas y de 5 ml/min/1,73 m² en el prematuro de 28 semanas); experimentando un rápido y progresivo incremento coincidiendo con la maduración nefronal; posteriormente, el FG aumenta al doble en la segunda semana de vida y alcanza valores similares a los del adulto (100-120 ml/min/1,73 m²) entre los 15 y 24 meses de vida. Durante este periodo de tiempo la Cr_p apenas sufre modificaciones, permaneciendo estable con valores entre 0,2 y 0,4 mg/dl; esto es debido a que si bien el FG aumenta

Puntos clave

- La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular, de producción constante y eliminación exclusiva por filtrado glomerular (FG), lo que la convierte en un excelente marcador de la función renal.
- Al ser metabolizada totalmente por la célula tubular proximal, no aparece en orina, por lo que el cálculo de su aclaramiento no tiene sentido.
- Los valores séricos de cistatina C se relacionan muy bien con el FG pero son independientes de la masa muscular, del tipo de dieta y del estado nutricional del paciente. Su utilidad en pediatría radica en que hace innecesaria la recogida de orina para el cálculo del FG.
- Al contrario que la creatinina, es un excelente marcador de la función renal fetal y neonatal inmediata.
- Su determinación tiene interés en el seguimiento de la insuficiencia renal crónica y del trasplante renal.
- La determinación de la cistatina C en pacientes de riesgo puede anticipar el diagnóstico de insuficiencia renal aguda en uno o 2 días.

progresivamente, también lo hace la producción endógena de creatinina.

Los métodos que utilizamos en pediatría para estimar el FG y que derivan de la determinación de la Cr_p deben tener en cuenta estas consideraciones anteriores, es decir, una producción inconstante que aumenta con la edad y una progresiva maduración renal que no se completa hasta el segundo año de vida. Además, los resultados obtenidos deben ser referidos siempre a la superficie corporal del individuo. La mayor ventaja de la creatinina C durante este periodo es que de una forma directa refleja el FG real.

Métodos para el cálculo del filtrado glomerular en pediatría

Se han utilizado tanto marcadores endógenos como administración de marcadores exógenos.

Marcadores exógenos

Tienen uso limitado en la práctica clínica habitual ya que son métodos costosos, incómodos para el paciente y con un consumo de tiempo elevado.

— *Aclaramiento de inulina.* Cumple todas las características ideales de un buen marcador y su aclaramiento está considerado como el método de referencia para la medida del FG; sin embargo, requiere administración intravenosa y recogida de muestras de orina a intervalos regulares de tiempo, aunque puede obviarse estimando el aclaramiento a partir de la cantidad de inulina que desaparece progresivamente de la sangre.

— *Aclaramiento de marcadores isotópicos.* Después de su administración intravenosa tan sólo se eliminan por filtración

renal, constituye un método exacto y preciso de medida del FG. Los más utilizados son el ^{99m}Tc -dietileno triamino ácido pentaacético (^{99m}Tc -DTPA); el ^{51}Cr -ácido tetraacético etilendiamino (^{51}Cr -EDTA) y el ^{125}I -Iotalamato. Este último es un marcador menos ideal ya que es secretado por el túbulo proximal. El ^{99m}Tc -DTPA y el ^{51}Cr -EDTA se correlacionan bien con el aclaramiento de inulina.

Marcadores endógenos

Son fundamentalmente la Cr_p y la creatinina C sérica.

1. La Cr_p es el parámetro más utilizado en la práctica clínica, si bien dista mucho de ser el marcador ideal. Es un producto metabólico de la creatina y fosfocreatina que se localiza casi exclusivamente en el músculo y su producción es proporcional a la masa muscular del individuo. Debido a su pequeño tamaño y a la falta de unión a proteínas plasmáticas se filtra libremente por el glomérulo; sin embargo, es también secretada activamente por el túbulo proximal a un ritmo imprevisible relacionado con el nivel de función renal o el tipo de enfermedad renal; de hecho, con la disminución del FG, la secreción tubular de creatinina aumenta, condicionando una sobrestimación del FG de un 10 a un 40% siendo mayor en pacientes con glomerulopatías. La reducción moderada del FG se acompaña de aumento de la Cr_p , siendo a veces difícil la interpretación en niños en parte debido a la elevación fisiológica de la misma por el aumento de la masa muscular por encima de los 2 años de edad; además también puede variar, independientemente del FG, en casos de malnutrición, atrofia muscular o enfermedad hepática. En la tabla 1 se enumeran las principales causas de sobrestimación y subestimación del FG cuando utilizamos la Cr_p o su aclaramiento.

2. El aclaramiento de creatinina requiere una precisa recogida de orina en un tiempo conocido; hecho difícil de obtener en niños, especialmente lactantes. La posible inexactitud del

Tabla 1. Factores que modifican el cálculo del filtrado glomerular cuando es obtenido a través de la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina

Sobrestiman el FG	Subestiman el FG
Secreción tubular de creatinina aumentada (hasta un 30% en la insuficiencia renal crónica)	Reabsorción de creatinina con flujo urinario bajo
Recogida urinaria superior a la considerada en el cálculo (frecuentemente se incluye la primera orina del día)	Recogida urinaria incompleta
Actividad física disminuida	Actividad física aumentada
Dietas vegetarianas	Dietas hiperproteicas
Masa muscular disminuida: malnutrición	Masa muscular aumentada
Eliminación de creatinina extrarrenal (en la uremia está aumentada la secreción gastrointestinal)	
Presencia de seudorreagentes que interfieren con la lectura de la creatinina: bilirrubina, algunos fármacos	Fármacos que inhiben la secreción tubular

FG: filtrado glomerular.

periodo de diuresis junto con la posible secreción tubular de la creatinina lo hacen poco práctico en la rutina diaria.

3. Ecuaciones basadas en la creatinina: con el fin de obviar el problema de la recogida de orina, se han desarrollado fórmulas que tienen en cuenta la talla y la composición corporal. La más utilizada es la de Schwartz¹:

$$\text{Estimación del FG [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = [K \times \text{talla (cm)}] / \text{Cr}_p \text{ (mg/dl)}$$

El valor de *K* se establece de la siguiente forma:

- Menores de un año: 0,45 en recién nacido a término y 0,33 para recién nacido pretérmino.
- Mayores de un año: 0,55.
- Varones mayores de 14 años: 0,7.

La constante *K* depende del método empleado en la determinación de la Cr_p , de la edad y, en los adolescentes, del sexo. La masa muscular disminuida, la malnutrición o la obesidad influyen en el valor de *K* y, por lo tanto, en la esti-

mación del FG. Desde los años 1970, cuando se publicó la original fórmula de Schwartz, hasta hoy, se han producido cambios en los procedimientos de medida y calibración de la creatinina de tal forma que dicha ecuación hoy sobrestimaría el FG. En el año 2009, Schwartz et al.³ publicaron la ecuación actualizada que tiene validez si la determinación de la Cr_p se realiza mediante método enzimático. La principal limitación de la utilización de las ecuaciones de estimación del FG se debe a la ausencia de estandarización de los métodos de medida de la Cr_p y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos: así, mientras la ecuación original incluye la Cr_p obtenida por el método de Jaffé, la ecuación actualizada incluye la creatinina obtenida por el método enzimático. Conviene señalar que la mayoría de los laboratorios españoles determinan la creatinina mediante el método de Jaffé compensado (que minimiza la interferencia de otras sustancias que hay en el suero). Finalmente sería deseable que cada laboratorio calculase su propio valor de *K*, en función del método analítico utilizado (Jaffé clásico, Jaffé compensado, enzimático). En la tabla 2 se muestran las ecuaciones

Tabla 2. Ecuaciones que utilizan biomarcadores séricos para estimar el filtrado glomerular en niños y adolescentes

Tipo de ecuación	Población	N	Edad (años)	Método de referencia	Rango de FG	Método analítico	Fórmula (FG = ml/min / 1,73 m ²)
Basadas en creatinina							
Schwartz (original)	ERC	77	1-21	C. Inulina	3-220	Jaffé	$0,55 \times \text{talla} / \text{Cr}_p$
Counahan	ERC	103	0,2-14	⁵¹ Cr-EDTA	4-200	Jaffé	$0,43 \times \text{talla} / \text{Cr}_p$
Leger	ERC y trasplante	97	1-21	⁵¹ Cr-EDTA	97	Jaffé	$0,641 \times \text{peso} / \text{Cr}_p + (0,0031 \times \text{talla}^2) / \text{Cr}_p$
Schwartz (nueva)	ERC. Estudio multicéntrico	349	1-17	Iohexol	41	Enzimático	$0,413 \times \text{TALLA} / \text{Cr}_p$ $40,7 \times (\text{TALLA} / \text{Cr}_p)^{0,640} \times (30/\text{BUN})^{0,202}$
Basadas en cistatina C							
Filler	ERC y trasplante	85	1-18	^{99m} Tc-DTPA	103	Nefelométrico	$91,62 \times (\text{CistC})^{-1,123}$
Grubb	ERC	85	3-17	Iohexol	108	Turbidométrico	$84,69 \times (\text{CistC})^{-1,680} \times 1,384$ si < 14 años
Zappitelli	ERC y trasplante	103	1-18	Iotalamato	74	Nefelométrico	$75,94 \times (\text{CistC})^{-1,17} \times 1,2$ si Tx
Basadas en creatinina y cistatina C							
Bouvet	ERC y trasplante	100	1-23	⁵¹ Cr-EDTA	92	Jaffe (Cr_p). Nefelométrico (cistatina C)	$63,2 \times (\text{Cr}_p \times 1,086)^{-0,35} \times (\text{CistC} / 1,2)^{-0,56} \times (\text{peso}/45)^{0,30} \times (\text{años} / 14)^{0,40}$
Zappitelli	ERC y trasplante	103	1-18	Iotalamato	74	Enzimático (Cr_p). Nefelométrico (cistatina C)	$(43,82 \times e^{0,003 \times \text{talla}}) \times (\text{CistC})^{-0,635} \times \text{Cr}_p^{-0,547}$
Schwartz (nueva)	ERC. Estudio multicéntrico	349	1-17	Iohexol	41	Enzimático (Cr_p). Turbidométrico (cistatina C)	$39,1 \times [(\text{TALLA} / \text{Cr}_p)^{0,516} \times (1,8 / \text{CistC})^{0,294} \times (30 / \text{BUN})^{0,169} \times (1,099)^{\text{sólo en varones}} \times (\text{TALLA} / 1,4)^{0,188}]$

BUN: nitrógeno ureico; C. Inulina: aclaramiento de inulina; CistC: cistatina C sérica; Cr_p : creatinina plasmática (mg/dl); ERC: enfermedad renal crónica; peso: peso en kg; talla: talla en cm; TALLA: talla en metros.

de estimación del FG pediátricas más importantes relacionadas con la determinación de marcadores endógenos (Cr_p y cistatina C).

La cistatina C como método para el cálculo del filtrado glomerular en pediatría

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13,3 kD) que pertenece a la superfamilia de las cistatinas, proteínas inhibitoras de las cisteinproteasas. Depende de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas y su amplia distribución tisular. La cistatina C está implicada en el metabolismo intracelular de péptidos y proteínas, en el tratamiento proteolítico de prehormonas y en el metabolismo del colágeno. Desarrolla una función protectora evitando la destrucción del tejido conjuntivo por parte de enzimas liberadas en los procesos de lisis celular y parece formar parte de los mecanismos de defensa frente a infecciones virales y bacterianas. Debido a su bajo peso molecular y a su carga positiva a pH fisiológico, se filtra libremente por el glomérulo y no se secreta por los túbulos siendo reabsorbida y catabolizada prácticamente en su totalidad en el túbulo proximal, por lo que no retorna al torrente sanguíneo. Estas características la convierten en un marcador ideal de función renal. Sin embargo, existe eliminación extrarrenal de cistatina, que si bien se considera mínima, es de magnitud desconocida¹³. Este fenómeno se intensifica en la fase de insuficiencia renal terminal en la que la cistatina C no aumenta significativamente por encima de ciertos valores.

De las ventajas de la cistatina C como marcador de FG destacamos la no interferencia con proteínas séricas y bilirrubina y que su concentración sérica se ve poco o nada influida por el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas^{14,15}; sin embargo, últimamente se ha visto que niños muy obesos tendrían valores superiores aunque no es tan evidente como con la Cr_p ¹⁶. Por otra parte, algunos estudios han encontrado valores plasmáticos más elevados en niños que en niñas^{17,18}. En el momento actual los valores de referencia no son separados por sexo y sí por edad, y se ha observado el aumento fisiológico del FG que coincide con la maduración renal, así como el declive del mismo en la parte final de la vida. Encontramos en la literatura pediátrica un amplio rango de valores de referencia que se deben fundamentalmente al método de medida utilizado, tipo de calibrador y población seleccionada. Si se utilizan procedimientos inmunoquímicos, como la nefelometría, el más utilizado y el único aprobado por la *Food and Drug Administration*, las concentraciones séricas en individuos sanos oscilan entre 0,37 y 1,55 mg/l, encontrándose los niveles más altos en los primeros días de vida (hasta 2,8 mg/l al nacimiento) con posterior descenso^{12,19}. La tabla 3 resume estos valores desde prematuros hasta mayores de 60 años^{12,19-22}. Finalmente, numerosos estudios en diferentes poblaciones incluyendo 2 metaanálisis sugieren la superioridad de la cistatina frente a la creatinina en la estimación del

Tabla 3. Valores de referencia de cistatina C en diferentes edades

Edad	Rango de referencia (mg/l)
Prematuros	1,34-2,57
Neonatos	1,36-2,23
Menores de 1 año	0,75-1,87
1-3 años	0,68-1,60
4-19 años	0,58-0,92
20-59 años hombres	0,54-0,94
20-59 años mujeres	0,48-0,82
60-79 años	0,93-2,68

FG^{6,23}. En cuanto a qué ecuación sería la que mejor estima el FG, probablemente habría que emplear aquella en la cual la población problema coincide con la que propone el estudio en cuanto a edad, grado de insuficiencia renal y enfermedad de base. La tabla 2 muestra la estimación del FG a partir de las más utilizadas.

Otras de las posibles aplicaciones de la cistatina C es que puede actuar como indicador de disfunción tubular; en efecto, aunque en ausencia de daño tubular su concentración en orina es muy baja (0,03-0,3 mg/l), en situaciones en las cuales la absorción tubular esté alterada (ya bien sea de forma funcional o estructural), la cistatina C se elimina en orina^{4,5}.

Entre los inconvenientes de la determinación plasmática de la cistatina C, además de su mayor coste económico, se ha descrito la variación individual y la interferencia con hormonas y otras moléculas plasmáticas; así, su concentración puede verse sobrestimada en el hipertiroidismo o subestimada en el hipotiroidismo y cetoacidosis diabética²³⁻²⁶. No se ha encontrado, sin embargo, relación con fármacos de uso frecuente: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o cotrimoxazol²⁷. Con los glucocorticoides los resultados son contradictorios^{27,28}. Finalmente, el estado inflamatorio del paciente se puede asociar con niveles superiores de cistatina C y, por lo tanto, subestimar el FG²⁹.

Utilización de la cistatina C en situaciones especiales

Insuficiencia renal aguda

La cistatina C es más sensible que la creatinina en la detección precoz de la insuficiencia renal aguda al elevarse sus valores plasmáticos entre 36 y 48 h antes de que lo haga la Cr_p ³⁰. Esto es especialmente importante en la valoración de niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos y neonatología. Recordemos que la Cr_p no se eleva hasta que el FG disminuye un 50% (zona ciega de la creatinina).

Neonatos

En neonatos y prematuros la concentración sérica de cistatina C es mayor debido a la inmadurez renal^{19,31,32} (v. tabla 3). Al contrario que la creatinina, no es excretada por la placenta por lo que es un excelente marcador de FG fetal y neonatal³³, que refleja el FG real desde el primer día de vida en casos de displasia, hipoplasia renal o uropatía obstructiva³⁴. Después del primer año de vida, los niveles de cistatina C se mantienen estables o descienden ligeramente, estabilizándose entre los 2 y 3 años¹⁹.

Adolescencia

Entre los 12 y 19 años y a diferencia de lo que ocurre con la creatinina que aumenta, los valores de cistatina C disminuyen, especialmente en las niñas. Al no existir cambios en el FG estas variaciones se atribuyen a cambios en la producción¹⁷. El género también influye resultando valores medios de cistatina C sérica ligeramente superiores en varones que en mujeres: 0,89 frente a 0,79 mg/l; $p < 0,001$ ¹⁷ probablemente relacionados con la mayor eliminación extrarrenal y diferencias hormonales.

Insuficiencia renal crónica

Dado el carácter progresivo y su repercusión sobre el crecimiento y la nutrición, el diagnóstico precoz de la insuficiencia renal crónica en pediatría es fundamental para poder instaurar medidas de eficaces de tratamiento. La determinación aislada de la Cr_p puede ser insuficiente para detectar la fase II de la insuficiencia renal crónica (FG entre 60 y 90 ml/min / 1,73 m²). La independencia del tipo de enfermedad primaria³⁴ y el estado inflamatorio o nutritivo confieren a la cistatina C una gran utilidad en el diagnóstico precoz y seguimiento de estos pacientes³⁵.

Trasplante renal

Aunque en las fases iniciales del trasplante renal o cuando se utilizan dosis altas de esteroides los datos son controvertidos, la cistatina C se ha mostrado útil en el diagnóstico precoz del rechazo agudo, en la toxicidad farmacológica y en la nefropatía crónica del injerto³⁵⁻³⁷; en esta última situación y aunque hay trabajos contradictorios, la elevación de la Cr_p es siempre un proceso tardío al daño renal que es muchas veces irreversible. La utilización combinada de anticuerpos anti-HLA, albuminuria y cistatina C puede ayudar al diagnóstico precoz o a indicar una biopsia renal.

Diálisis

A diferencia de la creatinina, la cistatina C se elimina muy poco por diálisis; por ese motivo en diálisis peritoneal es un excelente marcador del declive de la función renal residual³⁸; este hecho no es totalmente cierto en la hemodiálisis pue-

to que está descrita cierta eliminación cuando se utilizan membranas de gran permeabilidad y transporte convectivo³⁹ como la hemodiafiltración *on line*.

Conclusiones

Actualmente no existe evidencia científica suficiente que justifique el uso generalizado de la cistatina C sérica como marcador de función renal en pediatría; no obstante, su determinación estaría indicada en algunas áreas de pediatría en las que puede ser superior a la Cr_p como marcador de filtrado glomerular: insuficiencia renal aguda, período neonatal, estados de desnutrición, pacientes con malformaciones del tracto urinario durante los primeros días de vida y seguimiento de niños con insuficiencia renal o trasplante renal. Aunque numerosos trabajos han ido encaminados a determinar qué ecuaciones estiman mejor el FG si las basadas en Cr_p , en cistatina C o incluso en ambas, la práctica clínica señala que el cálculo del FG a través de la Cr_p sería un método muy sensible en la mayoría de los pacientes pediátricos mientras que la determinación de la cistatina C de forma combinada con la Cr_p en manos de un especialista proporciona una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los niños con enfermedad renal.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-63.
2. 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.
3. ●● Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.
4. Grubb AO. Cystatin C Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000;35:63-98.
5. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function: a review. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:389-95.
6. ●● 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.
7. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrlich JHH, Jung K. Are cystatin C and beta 2- microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in Pediatric subjects? *Clin Chem*. 1997;43:1077-8.
8. ●● 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.
9. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60.
10. The CARI Guidelines. Chronic Kidney Disease. Evaluation of renal function guidelines. 2005. Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_evaluation_function_list.php/.
11. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol*. 1996;10:709-11.

12. ● **Bokenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101:729-36.**
13. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65:111-24.
14. 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.
15. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1757-61.
16. Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martínez-Pons L, Vallecillo-Hernández J, Navarro Ruiz A, del Valle-Pérez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:301-7.
17. ● **Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1777-85.**
18. ● **Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:552-60.**
19. ● **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.**
20. Bokenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:125-9.
21. 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.
22. 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.
23. ● ● **Roos JF, Jenny 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.**
23. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63:1944-7.
24. Hollander JG den, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003;49:1558-9.
25. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:346-9.
26. Holmquist P, Torffvit O, Sjoblad S. Metabolic status in diabetes mellitus affects markers for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:536-40.
27. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C derived GFR. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:235-8.
28. Bokenkamp A, Van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002;48:1123-6.
29. ● **Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, 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.**
30. Herget-Rosenthal S, Marggraf 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.
31. ● **Finney H, Newman DJ, Thakker H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma Cystatin C and Creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child*. 2000;82:71-4.**
32. ● **Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR: History, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38:1-8.**
33. Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2081-3.
34. Muller F, Dreux S, Audibert F, Chabaud JJ, Rousseau T, D'Hervé D, et al. Fetal serum β_2 -microglobulina and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hipoplasia and hyperechogenic enlarged Kidneys. *Prenat Diagn*. 2004;24:327-32.
35. Gökkuşu CA, Özden TA, Gül H, Yildiz A. Relationship between plasma cystatin C and creatinina in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem*. 2004;37:94-7.
36. 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.
37. 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.
38. Montini G, Amici G, Milan S, Mussap M, Naturale M, Ratsch IM, et al. Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2002;61:1153-9.
39. 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 postdilution. *Kidney Int*. 2005;67:349-56.

Bibliografía recomendada

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.

Revisión (sencilla y didáctica) sobre la cistatina C (y otros métodos de FG) en niños.

Roos JF, Jenny 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.

Importante metanálisis que sugiere la mejor predicción de la cistatina C como marcador del FG, especialmente en disminuciones leves del FG: 60 y 79 ml/min/1,73 m².

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.

En este trabajo multicéntrico se desarrollan nuevas ecuaciones de estimación del FG que actualizan la original y se explica el porqué de la necesidad de esta actualización.

Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60.

En este trabajo (referido a adultos) se analizan factores diferentes de la filtración glomerular que interfieren con los niveles de cistatina C.