

Cistatina C como marcador de función renal en pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia con Cisplatino

Cystatin C as a marker of renal function in patients receiving chemotherapy treatment with Cisplatin

Dra. Yohana Coronado Herrera¹, Dra. Rosa Ester Díaz Benítez², Dra. Dayami Rega Echavarría³, Dra. Arletti Dorta Caballero⁴

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente. Hospital Oncológico Universitario Celestino Hernández Robau. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-784X> Email: ycoronado@infomed.sld.cu

² Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente. Hospital Oncológico Universitario Celestino Hernández Robau. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2873-7904>

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Instructora. Hospital Pediátrico José Luis Miranda.

⁴ Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Instructora. Hospital Oncológico Universitario Celestino Hernández Robau. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-7845>

RESUMEN

Evaluar el estado de la función renal en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico, es un requisito previo para la planificación de la terapia. La creatinina es el marcador del ritmo de filtración glomerular empleado para evaluar nefrotoxicidad, pero sus limitaciones condujeron a la propuesta de la Cistatina C para tal efecto. La revisión de este tema, tiene como objetivo analizar el nivel de evidencia científica que existe sobre la utilidad de la Cistatina C, en el monitoreo de la función renal en los pacientes que reciben quimioterapia con Cisplatino. Se realiza revisión sistemática, consultando las bases de datos MedLine y Pubmed, sin límite de fecha, en los idiomas español e inglés. Se incluyó literatura gris mediante búsqueda manual. Se revisaron

libros y revistas electrónicas con artículos científicos originales y de revisión, teniéndose en cuenta todos los aquellos que incluían recomendaciones sobre la utilidad de la cistatina C en los pacientes que reciben quimioterapia con Cisplatino. Se emplearon las palabras clave: cistatina C, quimioterapia, cisplatino y nefrotoxicidad. La mayoría de las valoraciones realizadas por los investigadores fueron a través de fórmulas matemáticas o artículos de opinión. Respecto a los diseños de los artículos originales localizados hubo ensayos controlados, estudios longitudinales y transversales. En los ámbitos científico e institucional existe controversia sobre la utilidad de la cistatina C en pacientes con cáncer. Los estudios demuestran que no hay consenso en la factibilidad de la cistatina C como mejor marcador de función renal que la creatinina y que sus valores no son afectados por la progresión tumoral ni por las distintas estrategias quimioterápicas utilizadas.

Palabras clave: cistatina C, quimioterapia, cisplatino, nefrotoxicidad

SUMMARY

Evaluating the state of renal function in patients receiving chemotherapeutic treatment is a prerequisite for therapy planning. Creatinine is the marker of the glomerular filtration rate used to evaluate nephrotoxicity, but its limitations led to the proposal of Cystatin C for this purpose. The review of this topic, aims to analyze the level of scientific evidence that exists on the usefulness of Cystatin C, in monitoring renal function in patients receiving chemotherapy with Cisplatin. A systematic review is carried out, consulting the MedLine and Pubmed databases, without a date limit, in the Spanish and English languages. Gray literature was included by manual search. Electronic books and journals were reviewed with original and review scientific articles, taking into account all those that included recommendations on the usefulness of cystatin C in patients receiving chemotherapy with Cisplatin. The keywords were used: cystatin C, chemotherapy, cisplatin and nephrotoxicity. Most of the assessments made by the researchers were through mathematical formulas or opinion pieces. Regarding the designs of the original articles located there were controlled trials, longitudinal and cross-sectional studies. In the scientific and institutional fields there is controversy about the usefulness of cystatin C in cancer patients. Studies show that there is no consensus on the feasibility of cystatin C as a

better marker of renal function than creatinine and that its values are not affected by tumor progression or the different chemotherapeutic strategies used.

Keywords: Cystatin C, Chemotherapy, cisplatin C, nephrotoxicity

INTRODUCCIÓN

La oncología médica es una de las especialidades clínicas de mayor actualidad por su gran desarrollo y constante evolución en conocimientos y aplicación casi inmediata de los resultados de las investigaciones.

Hoy en día no hay duda de que la quimioterapia adyuvante en los tumores sólidos es capaz de curar una fracción de los pacientes. La quimioterapia antitumoral clásica se basa en fármacos (citotóxicos) que afectan a procesos vitales de las células neoplásicas, tales como el ciclo o la división celular, para causar mayor proporción de mortalidad entre aquellas, que en las células normales.¹

Desde una perspectiva contemporánea puede redefinirse la quimioterapia como la terapia dirigida contra el ADN ya sea interaccionando directamente con él como lo hacen los agentes alquilantes o interaccionando indirectamente a través de moléculas reguladoras de su función como las topoisomerasas. Aun así, constituye el núcleo principal del tratamiento farmacológico de aquellas neoplasias en las que su papel ha quedado bien establecido a lo largo de las últimas décadas.¹

Uno de los agentes alquilantes más empleados en el tratamiento quimioterápico es el cisplatino, el cual representa una clase única e importante dentro de los fármacos antitumorales, con un impacto significativo en el tratamiento de una amplia variedad de tumores sólidos, en órganos como ovario, pulmón, vejiga, cabeza, cuello, esófago y estómago; provocando diferentes reacciones adversas entre ellas nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y mielosupresión. De ahí la importancia del monitoreo periódico de las variables hematológicas, hepáticas y renales.^{2, 3}

El cisplatino tiene un efecto nefrotóxico acumulativo en el organismo humano, con capacidad limitante para la dosis a emplear. Se produce en el 35-40% de los pacientes y puede causar insuficiencia renal con necrosis tubular que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento. El cuadro clínico comprende

la elevación de la creatinina, hipomagnesemia e hiperuricemia en un 25-30% de los pacientes.^{3,4}

En la práctica clínica para la evaluación de la función renal se emplea la valoración del filtrado glomerular (FG). La estimación de la filtración glomerular se refiere al aclaramiento plasmático de una sustancia durante su paso por los riñones. Así, el aclaramiento se define como el volumen plasmático libre de esa sustancia durante su eliminación renal, por unidad de tiempo (ml/min).⁵

Marcadores de función renal

Para valorar la lesión renal se utilizan diversos marcadores tanto exógenos como endógenos. Entre los exógenos se encuentran los isotópicos ¹²⁵I-iodotalamato, ⁵¹Cr-EDTA ([⁵¹Cr]- ácido etilendiaminotetraacético) y el ^{99m}Tc-DTPA (tecnecio-ácido dietilenopentaacético). En los no isotópicos se destacan la inulina y el iohexol, todos reconocidos como “patrón de oro”. Sin embargo, tienen un uso limitado en la práctica habitual, ya que son sustancias radiactivas, incómodos para el paciente, métodos costosos, con un consumo de tiempo elevado y no están disponibles en muchos países. Por estas razones, su uso queda relegado a situaciones en las que el FG estimado es poco fiable: en pacientes con masa muscular alterada (amputados, parálisis), con índice de masa corporal extremo, en la dosificación de fármacos tóxicos excretados por vía renal y en investigaciones.^{5,6}

Los criterios de un marcador endógeno de FG, requieren de una sustancia con 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, sin aclaramiento extrarrenal y que no sean afectados por desórdenes inmunológicos, vitamínicos y tumorales. La ausencia de un marcador endógeno preciso, exacto, continúa siendo un factor limitante en la evaluación de la función renal. En este sentido, se han propuesto, proteínas de bajo peso molecular: la β 2-microglobulina, la proteína β -traza y la α 1-microglobulina, que no reúnen todos los requisitos necesarios para cumplir con dicha función.^{5,6}

Marcadores endógenos

Concentración sérica de creatinina

La creatinina es el marcador endógeno de FG más utilizado, aun cuando no es el mejor por estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta,

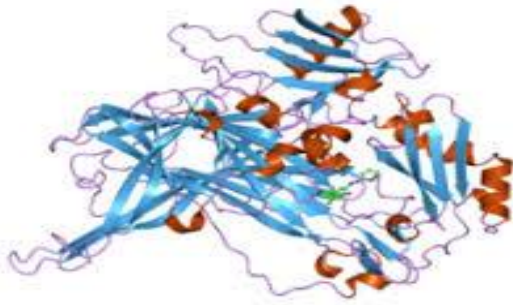
sexo y masa muscular), interferencias analíticas con relación a la estandarización del procedimiento de medida, entre otras. La sensibilidad diagnóstica para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, ya que su concentración en suero no se eleva hasta que el FG no está por debajo del 50% del límite superior de referencia. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina calculado a partir de su concentración sérica y su excreción en orina de 24 horas es el procedimiento mayoritariamente utilizado. Aun así presenta inconvenientes tales como errores en la recogida de la orina y la sobreestimación del FG debido a la secreción tubular de la misma.^{5,6}

Concentración sérica de cistatina C

En el año 1961 se identificó la proteína cistatina C (CystC) por primera vez, en el 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. Presenta un ritmo de producción relativamente constante desde los 4 meses hasta los 70 años de edad y es proporcional al ritmo de filtración glomerular (RFG), el cual no se ve afectado por el sexo, masa muscular, edad, dieta y raza.⁷⁻⁹

La cistatina C pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, constituyendo el inhibidor endógeno más importante. Desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular. Se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas. En relación al cáncer, se ha demostrado clínicamente que células tumorales de pacientes en diferentes localizaciones, tienen niveles de expresión de CystC más bajo de lo normal.⁷⁻⁹

Estructura tridimensional de la cistatina C



La cistatina C, ha sido identificada como un nuevo y prometedor marcador para la pronta detección del daño renal, más sensible que la creatinina, es capaz de detectar el fracaso renal agudo precozmente, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica. 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 corporal ya que se ubica solamente en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total.^{5-7, 9}

Se ha comprobado que el aclaramiento renal de la cistatina C no puede ser medido porque normalmente es reabsorbida completamente en el túbulo proximal donde es catabolizada, por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo y no se excreta en la orina. Por dicha razón los cambios en su concentración sérica son usados como un estimado indirecto del filtrado glomerular renal.^{5-7, 9}

Se han realizado diferentes investigaciones, para evaluar su utilidad en los pacientes con enfermedades neoplásicas y conseguir una valoración más exacta de la función renal, pero los resultados obtenidos son controvertidos; para lo cual se han diseñado múltiples ecuaciones matemáticas para estimar la tasa del filtrado glomerular. Muchas de estas fórmulas 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 RFG.

Se decide realizar esta revisión con el objetivo de analizar el nivel de evidencia científica que existe sobre la utilidad de la cistatina C, en el monitoreo de la función renal en los pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

METODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, trabajos de investigadores de varios países, artículos de revisión y estudios científicos dedicados a evaluar la funcionabilidad del sistema renal. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en la literatura científica sobre la utilización de la cistatina C en la práctica clínica, tanto en Cuba como en el contexto internacional, la cual se realizó en español y en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de trabajos investigativos y artículos de opinión en las bases de datos Medline, Pubmed, LILACS y SciELO, mediante la ecuación de búsqueda, estimación de la función renal con cistatina C en pacientes con cáncer. Después de la búsqueda inicial se localizaron 145 estudios o documentos, se excluyeron los que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron artículos originales, artículos de revisión y otros datos tomados de textos, tesis de especialización y documentos de consenso, en los cuales aparecían recomendaciones de diversas sociedades profesionales.

Criterios de inclusión y exclusión: se aplicó como criterio de inclusión que los estudios realizados incorporaran conclusiones sobre la implementación de la cistatina C como marcador de daño renal en pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia con cisplatino. El criterio de exclusión aplicado fue que los artículos originales no incluyeran información sobre cómo determinar el estado del sistema renal con el empleo de la cistatina C sola o en ecuaciones, comparándola con la creatinina.

Análisis de los datos: la información analizada se estructuró en tres subapartados: adultos, ancianos y pediatría. Del conjunto de estudios analizados se extrajo, para cada grupo de población, información de diferentes variables.

ANÁLISIS

En los pacientes afectos de neoplasias sólidas o cáncer hematológico, la función renal debe monitorizarse estrechamente para reconocer lo antes posible, el daño directo a los túbulos renales por los agentes quimioterapéuticos, de cara a evitar el acúmulo de éstos y sus metabolitos. Para ello se utiliza la medición del filtrado glomerular, constituyendo el mejor índice de valoración de función renal.³

Se han reportado a la literatura disímiles resultados de investigaciones en varios países, en torno a la utilidad de la cistatina C para detectar la disfunción renal en los períodos iniciales de la Enfermedad renal crónica en los pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Adultos

Štabuc B y colaboradores,¹⁰ realizaron una investigación en Eslovenia, a pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, de ovario y melanoma maligno. Determinaron los valores de la cistatina C (Cyst C), creatinina sérica (sCr) y el RFG antes del primer y cuarto ciclo de tratamiento con cisplatino. La correlación con RFG fue significativamente mejor para Cyst C que sCr ($r = 0.84$ vs 0.74 ; $P = 0.01$) y el análisis de la curva ROC (receiver operating curve caract) indicó que la Cyst C fue un mejor indicador que sCr para predecir un RFG <78 mL/min ($P <0.04$). La sensibilidad y especificidad fueron 100.0% y 87.0% , respectivamente, para Cyst C sérica (≥ 1.33 mg/L) en comparación con 61.0% y 98.0% , respectivamente, para sCr (>101 μ mol/L). Identificaron que estos resultados eran independientes de la presencia de metástasis. Concluyeron que la cistatina C sérica es superior a la creatinina y potencialmente para la estimación del RFG, independientemente de la presencia de metástasis o de la quimioterapia.

Bölke E y su equipo,¹¹ en un estudio compararon la precisión de varias ecuaciones basadas en cistatina C y creatinina para estimar el RFG en pacientes con neoplasia de cabeza y cuello (HNC) que recibieron quimioterapia basada en Platino. Las estimaciones mostraron mayor correlación del RFG basado en la cistatina C con el método de referencia de aclaramiento de Cr-EDTA. La fórmula de Hoek basada en cistatina C presentó la mayor precisión y exactitud. Por lo tanto, recomiendan la cistatina C para la estimación del RFG en dichos pacientes como un método alternativo a la depuración estimada de creatinina en la práctica clínica.

Según Chew-Harris¹² en una investigación realizada en Nueva Zelanda, la inclusión de la cistatina C en la ecuación de la CKD-EPI es favorable para la determinación del RFG en diversas poblaciones, aunque no lo suficiente como lo son los radioisotópicos para guiar la quimioterapia. Recomendando además que futuros trabajos en relación a este tema garantizarían el empleo de nuevas ecuaciones para este propósito.

En la investigación realizada por Tian X y colaboradores,¹³ se compararon las diferencias entre la proporción de filtración de glomerular estimada (RFGe) por varias ecuaciones, basadas en la creatinina y la cistatina C en suero, de 71 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas durante la quimioterapia. Se utilizaron las ecuaciones CKD-EPI, MDRD, Cockcroft-Gault, entre otras. Concluyen en este trabajo que los cambios en el cálculo del RFG basados en la ecuación CKD-EPI fueron más significativos entre cada ciclo de quimioterapia que con el resto de las ecuaciones usadas. Sugiriendo además que los oncólogos deben prestar especial atención a la función renal durante el tratamiento a este grupo de pacientes.

Estudios caso/control

En el trabajo desarrollado por Houshang y Morteza¹⁴ se investigó la eficacia de la cistatina C sérica y la creatinina en contraste con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas [CrCl] como el método estándar de oro, en el diagnóstico de disfunción renal, en setenta pacientes bajo tratamiento con cisplatino. La concentración sérica de cistatina C tuvo mejor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en comparación con la creatinina en la detección de etapas tempranas de disfunción renal. Recomiendan la estimación del RFG con cistatina C en estos pacientes como método alternativo al aclaramiento de creatinina, en la práctica clínica para encontrar disfunción renal en las primeras etapas de la quimioterapia basada en platino.

Recientemente en China, se evaluaron 1000 pacientes con neoplasias que recibieron quimioterapia combinada y 108 sujetos controles. Seleccionaron 8 de las fórmulas más comúnmente usadas para evaluar la función renal, destacando que las ecuaciones que combinan la creatinina y la cistatina C en una misma fórmula, exhibieron el mejor desempeño para cumplir dicha función.¹⁵ Aun con estas evidencias, otros autores manifiestan que no han encontrado relación favorable entre estas dos variables y la evaluación del daño renal en pacientes con diferentes grados de malignidad y en localizaciones diversas.^{16,}

17

Bodnar y su equipo de trabajo,¹⁸ en un estudio con pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario sometidas a quimioterapia: cisplatino más paclitaxel, registraron los niveles séricos de creatinina y cistatina C, estimados por las

fórmulas de Cockcroft-Gault (CG) y the modification of diet in renal disease equation (MDRD). En la etapa inicial del tratamiento, no se apreció ninguna correlación entre la cistatina C y otros marcadores de RFG (creatinina sérica, MDRD). Sus resultados sugieren que no es un marcador fiable del RFG en este tipo de pacientes, probablemente debido a su naturaleza como un inhibidor de cisteína proteasa. Es preciso reflejar que en dicho trabajo no se utilizaron fórmulas basadas en cistatina C, ni compararon el RFG con marcadores exógenos ni radioisotópicos.

En Irlanda en 2017, se evaluaron 134 pacientes oncológicos, con las estimaciones de aclaramiento de creatinina (Cockroft-Gault) y de FG (usando Hoek, Jonsson, MDRD y CKD-EPI). Las estimaciones del FG basadas en cistatina C (usando CKD-EPI Cyst C y SCr-EPI/Cyst C) fueron comparadas con las estimaciones del FG basadas en creatinina. Los resultados arrojaron concentraciones significativamente superiores de cistatina C antes de iniciar la quimioterapia y durante los ciclos, cuando se compararon con una población de referencia.¹⁹ Este estudio demostró que la malignidad y el efecto mediado por el tratamiento sobre las concentraciones de cistatina C, pueden confundir su utilidad clínica en la estimación del FG en pacientes de oncología. Se sabe muy poco sobre la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos en pacientes que también reciben tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua²⁰ y a juicio de los autores se describen pocos trabajos acerca de las características farmacocinéticas de los agentes quimioterapéuticos en pacientes con diferentes comorbilidades.

Tabla No. 1. Ecuaciones empleadas para estimar el ritmo de filtración glomerular en adultos, basada en la cistatina C

Autor	Ecuaciones	Neoplasias estudiadas	Tamaño muestral
CKD-EPI	cistatina C sérica ≤ 0.8 mg/L: $RFG=133 \times (Scys/0.8)^{-0.499}$ $0.996^{Edad} \times 0.932$ si es mujer cistatina C sérica > 0.8 mg/L: $RFG=133 \times (Scys/0.8)^{-1.328}$	× diferentes localizaciones	134

$$0.996^{\text{Edad}} \times 0.932 \text{ si es mujer}$$

Larsson	RFG= 99.43 x cistatina C	cabeza y cuello	50
Hoek	RFG= $(-4.32+80.35 \times 1/\text{CysC})$ X (BSA/1.73)	cabeza y cuello	52
Larsson	RFG= 77.24 x CysC ^{-1.2623}	diferentes localizaciones	102

Leyenda:

Scys: cistatina C, BSA: superficie de area corporal.

Al comparar el perfil de concentración en el tiempo del platino en plasma con el de la cistatina C, en pacientes con cáncer de esófago, se aprecia que las concentraciones séricas de Cyst C aumentaron en todos los pacientes después de cada ciclo de cisplatino. Los resultados concluyeron que es poco probable que las fluctuaciones en la concentración de cistatina C, se correlacionen con la eliminación de platino del plasma y que las estimaciones de la función renal basadas en ella podrían subestimarse durante la quimioterapia.²¹

Ancianos

Una serie de métodos para evaluar la función renal han sido diseñados en el grupo de pacientes de edad avanzada. La creatinina sérica es una medida poco fiable, particularmente en los ancianos, debido a la influencia de factores como la reducción de la masa corporal, el uso concomitante de medicamentos, enfermedades crónicas y los inconvenientes de la colección urinaria de 24 horas. Por tal razón se han empleado fórmulas basadas en la cistatina C para medir el RFG, como la CKD-EPI-Cyst C o CKD-EPI-sCr-Cyst C, con muy buenos resultados para identificar el daño renal en este grupo etáreo.^{22, 23} El Northern Manhattan Study (NOMAS), en una cohorte grande (2988 pacientes) multiétnica de ancianos; determinó que el método óptimo para estimar el RFG en las poblaciones de edad avanzada requiere estudios adicionales urgentes para mejorar la estratificación del riesgo y la dosificación de los medicamentos a utilizar.²⁴

The International Myeloma Working Group (IMWG) ha recomendado el uso de la fórmula MDRD para estimar el RFG en pacientes ancianos con Mieloma

Múltiple (MM). Recientemente, el grupo de Colaboración Epidemiológica de Enfermedades Renales Crónicas (CKD-EPI) ha sugerido que el RFGe basado tanto en sCr como en cistatina C (CKD-EPI-sCr-CysC) es más precisa que otras fórmulas para la estimación de la disfunción renal. Los resultados sugieren que las ecuaciones basadas en Cyst C revelan un mayor número de pacientes con MM e Insuficiencia Renal en comparación con las ecuaciones basadas solo en sCr. Sobre la base de estos datos, proponen que las fórmulas de CKD-EPI basadas en Cyst C deberían sustituir a MDRD, como se ha sugerido para pacientes con otros trastornos renales.²⁵

Pediatría

En nefrología pediátrica es esencial determinar el RFG, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento con drogas citotóxicas, entre sus líneas terapéuticas. Existen varios métodos para medir el RFG, pero ninguno es ideal.²⁶ Debido a la relación no lineal entre la concentración de la creatinina/cistatina y RFG, los aumentos iniciales relativamente pequeños en estos marcadores representan disminuciones significantes en RFG.²⁷ Numerosos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de cistatina C tienen más exactitud que los de creatinina en la estimación del RFG. Sin embargo, no se utiliza como prueba rutinaria en el diagnóstico de patologías renales pediátricas.²⁸

La estimación del RFG en los niños sigue siendo un desafío en la práctica diaria. Estudios recientes así lo demuestran. Se realizó una investigación a 53 niños sobrevivientes de Linfoma de Burkitt (BL), por nuevos marcadores de función renal que apuntan a la detección temprana y precisa de la enfermedad renal crónica. Se calcularon los índices de filtración glomerular estimados utilizando la nueva fórmula de Schwartz (GFRCKD), la cistatina C sérica y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Se pudo mostrar una correlación positiva entre la Cyst C en suero y la NGAL sérica. Por el contrario, se documentaron las correlaciones negativas entre ambos y la GFRCKD estimada.²⁹

En otra investigación similar, pero en niños con tumores sólidos y del sistema nervioso central demostraron que la nueva ecuación Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) predice el RFG en pacientes oncológicos pediátricos, con más

precisión que las ecuaciones basadas en creatinina. El método isotópico se puede omitir con seguridad.³⁰

Tabla No. 2. Ecuaciones empleadas para estimar el ritmo de filtración glomerular en niños

Autor	Ecuaciones	Método de determinación	Método de referencia
Basadas en creatinina			
Counahan	$RFG=0.43 \times Talla / Crp$	Jaffé	51Cr-EDTA
Schwartz	$RFG=0.413 \times Talla / Crp$	Enzimático	Iohexol
Basadas en Cistatina C			
Filler	$RFG=91.62 \times (CistC)^{-1.123}$	Nefelométrico	^{99m}Tc -DTPA
Grubb	$RFG=84.69 \times (CistC)^{-1.680} \times 1.384$ si <14 años	Turbidimétrico	Iohexol
Basadas en Cistatina C y Creatinina			
Bouvet	$RFG=63.2 \times (Crp \times 1.086)^{-0.35} \times (CistC / 1.2)^{0.56} \times (peso / 45)^{0.30} \times (años / 14)$	Jaffé/ Nefelométrico	51Cr-EDTA
Zapitelli	$RFG= (43.83 \times e^{0.003 \times Talla}) \times (CistC)^{0.635} \times Crp^{-0.547}$	Enzimático/ Nefelométrico	Iodotalamato

Leyenda:

Crp: concentración sérica de creatinina, CistC: concentración sérica de cistatina

Todas las ecuaciones, expresan el valor del filtrado glomerular en mL/min estandarizados a una superficie corporal de 1.73m², ya que el método de referencia de medida del filtrado glomerular utilizado para la obtención de la ecuación se estandarizó a 1.73m².

La importante toxicidad asociada a la quimioterapia es una consecuencia ineludible de su mecanismo de acción inespecífico al que no pueden escapar los tejidos sanos. Aun así, constituye el núcleo principal del tratamiento farmacológico de aquellas neoplasias en las que su papel ha quedado bien establecido a lo largo de las últimas décadas.

La creatinina es el marcador endógeno de FG más utilizado para el ambicioso objetivo de evaluar la función renal, en todos los grupos poblacionales, a pesar de estar sometida a diferentes fuentes de variabilidad.^{31, 32} Teniendo en cuenta

sus limitaciones, se han desarrollado ecuaciones para la estimación del RFG 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 y la del estudio Modification of Diet in Renal Disease para la población adulta, así como la de Schwartz y la de Counahan-Barratt para la población infantil.^{33, 34}

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 trabajo. Sus niveles en sangre pueden encontrarse elevados 1 a 2 días antes de la elevación de la creatinina sérica, NGAL y la IL-18 (Interleuquina 18).³⁵

Ecuaciones CKD-EPI de estimación del filtrado glomerular

La ecuación CKD-EPI se desarrolló en el año 2009 a partir de una población de 8254 individuos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y que incluía individuos con enfermedad renal crónica (73%), con diabetes mellitus (29%) y trasplantados renales (4%). A todos se les midió el FG a partir del aclaramiento con 125I iotalamato, que presentó un valor medio de 67ml/min/1.73 m².³⁶

El mismo grupo que elaboró la ecuación de CKD-EPI basada en creatinina, confeccionó ecuaciones que utilizan la medida de la concentración sérica de cistatina C y variables como la edad y el sexo (CKD-EPIcistatina) y otras que incluyen además la medida de la concentración sérica de creatinina (CKD-EPIcreatinina-cistatina).³⁶

La guía *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sugiere la utilización de pruebas adicionales, como la estimación del FG basado en cistatina C o que incluyan tanto la medida de creatinina como de cistatina C en aquellas circunstancias en que las ecuaciones basadas en creatinina son poco exactas. También recomienda el uso de un filtrado glomerular estimado (FGe) basado en cistatina C para confirmar un FGe basado en creatinina entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y no están presentes marcadores de lesión renal. Si el FGe a partir de cistatina C o de la combinación de Creatinina-Cistatina C es también <60 ml/min/1.73m², se confirmará el diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC).³⁷

Varios estudios han mostrado que la Cyst C tiene mayor sensibilidad en detectar disminución ligera del RFG en CKD que la creatinina y otras proteínas

de bajo peso molecular. La concentración sérica de cistatina C aumenta con el RFG ligeramente reducido de 70 a 90 ml/min, es decir, en el rango "ciego de creatinina". Los estudios longitudinales han informado que las concentraciones de cistatina C aumentan tempranamente en el daño renal agudo luego de la quimioterapia con cisplatino.³⁸

La proporción de variación de la cistatina C atribuible a factores externos es considerablemente más baja comparada con la creatinina (26% vs 50%, respectivamente).³⁹ La ecuación CKD-EPI creatinina-cistatina para estimar el RFG muestra mejor desempeño que las otras ecuaciones que solo usan creatinina o cistatina por separado.⁴⁰

Independientemente de los favorables resultados obtenidos por disímiles grupos de investigación, otros refieren que la cistatina no es un predictor confiable para determinar el daño renal en los pacientes que reciben quimioterapia.^{41, 42} Estos pacientes son un grupo muy especial dentro de la población general, en los cuales se aprecian diferencias significativas individuales entre el RFG medido por métodos de referencia y todas las fórmulas estimadas de CKD, impactando en la detección del ritmo y en el ajuste de la dosificación de las drogas.⁴³ Cavalcanti⁴⁴ reporta para un RFG < 60 ml/min/1.73 m², un AUC de la ROC de 74.3%, con un punto de corte de 1.415 mg/L; sensibilidad 66.7%, especificidad 73.2%, diferente a las reportadas por otros autores.

En los pacientes ancianos la ecuación de CKD-EPI creatinina-cistatina pareció ser óptima en los adultos mayores entre las ecuaciones investigadas, por diferentes autores. Se supone que estudios multicéntricos con abundantes sujetos para desarrollar una fórmula adecuada para los ancianos es esencial.⁴⁵ Se han hecho disímiles trabajos en pediatría, con relación a esta temática, pero hasta la fecha no existe un consenso real, en cuanto a qué ecuaciones serían las más útiles, precisas y confiables para determinar la disfunción renal en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Independientemente de que la toxicidad renal en niños es menos común que en adultos, esta puede ser severa y estar asociada a secuelas a largo plazo.³⁴

Aunque como crítica a estos estudios es preciso mencionar que no usan en todos un método de referencia para estimar simultáneamente el FG (como la inulina o radioisótopos). En los pacientes pediátricos con neoplasias, la

concentración sérica de 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 ella.

Métodos de determinación de Cistatina C

La metodología para determinar la cistatina C, ha estado sujeta a modificaciones, porque no se han establecido los efectos de índice de masa corporal, obesidad o caquexia en el cáncer relacionado con el aclaramiento renal para la mayoría de las drogas. Se han propuesto modificaciones adoptadas por grupos de investigación, incluyendo el uso del peso ideal⁴⁶ y la raza,⁴⁷ arrojando valores de sensibilidad, especificidad y AUC satisfactorios, aunque no se conoce que estas modificaciones produzcan una estimación más exacta del CrCl o del aclaramiento de la droga en cuestión.⁴⁸

Una importante limitación en el uso de la cistatina C en la valoración rutinaria de la función renal es que los rangos de referencia varían con los diferentes ensayos usados. Existen 2 métodos mayores para su medición: particle-enhanced immunoturbidimetric immunoassay (PETIA) and particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA). Otros métodos como los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), tienen un peor desempeño en comparación con los métodos de PETIA y PENIA al comparar los coeficientes de variación analítica.³⁸

Otra desventaja es el mayor costo del inmunoensayo comparado con el de sCr y una sugerencia de que la variabilidad intraindividual podría ser demasiado alta como para pueden interferir con los niveles de cistatina C en suero como las dosis elevadas de glucocorticoides³⁴ y las disfunciones tiroideas.⁴⁹

CONCLUSIÓN

Se concluye que la cistatina C sérica, es más sensible para la detección de la reducción del ritmo de filtración glomerular y que la creatinina sérica en los pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino. Sin embargo, son necesarios otros estudios que comparen las concentraciones de cistatina C sérica y las ecuaciones basadas en ella para discernir cuáles aportarían mejores beneficios en la detección de pequeñas reducciones de la función renal. La determinación en plasma de los niveles de cistatina C es más costosa que la de creatinina lo cual puede limitar el uso diario de ésta en la práctica

clínica. Se requiere la estandarización de los métodos de determinación, valorar la disponibilidad costo-efectiva, futuras investigaciones en las múltiples patologías oncológicas y estudios prospectivos para concluir si la combinación de la creatinina y la cistatina C en una misma fórmula pudieran rendir resultados superiores en los pacientes que reciben quimioterapia con medicamentos nefrotóxicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estapé Rodríguez J, Arcusa Lanza A, Albanele Mestre J, Mellado González B. Estrategia terapéutica y tratamiento médico. En: Farreras Valenti P. Medicina Interna. 17 ed. España: Elsevier; 2012 p 1074-80.
2. Bulacio RP. Excreción urinaria del transportador de aniones orgánicos 5 (Oat5) en nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Potencial biomarcador temprano de esta patología. [tesis de Doctorado]. Rosario: Universidad Nacional del Rosario: Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas; 2015. [citado 9 enero 2018]. Disponible en: <https://rehip.unr.edu.ar/bitstream/handle/2133/11593/Tesis%20Romina%20P.%20Bulacio%2025.9.15.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
3. O'Dwyer PJ, Calvert HA. Platinum Analogs. In: De Vita. Cancer Principles y Practic of Oncology. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:p199-207. [citado 9 enero 2018]. Disponible en: <https://doctorlib.info/oncology/cancer-principles-practice-oncology/18.html>
4. Batista LA, da Cunha Júnior AD, Botinha RA, Schäfer A, da Silva AL, Ditzel A, et al. Evaluation of the cisplatin nephrotoxicity using the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with head and neck cancer. J. Bras. Nefrol. [Internet]. 2014 [citado 9 enero 2018]; 36(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002014000300280&script=sci_arttext&tlng=en
5. Fernández GM, Coll E, Ventura PS, Bermudo GC, Cárdenas FMC, Cortés RM, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev Lab Clin. [Internet]. 2011 [citado 14 enero 2018]; 4(1): 50-62. Disponible

en:[http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Revision_Cistatina-C-en-la-
evaluacion-de-la-funcion-renal.pdf](http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Revision_Cistatina-C-en-la-evaluacion-de-la-funcion-renal.pdf)

6. Diná E, Lugo A, Perdomo A, Hernández J, Rodríguez A, Ventura J y col. Detección de Cistatina C Sérica en padres, hermanos e hijos de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). Anales de Medicina PUCMM. [Internet]. 2014 [citado 26 Sept 2017];4(1):22-8 Disponible en:[https://pucmm.edu.do/publicaciones/Documents/revista-anales-
medicina/AMP%20V4N1.pdf](https://pucmm.edu.do/publicaciones/Documents/revista-anales-medicina/AMP%20V4N1.pdf)

7. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, KatzR, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med.[Internet]. 2013 [citado 14 Oct 2018]; 369 [aprox. 11 p.]. Disponible en:<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214234>

8. Pérez JI y Puente JJ. Cistatina C, muchas respuestas y algunas cuestiones pendientes. Med Clin (Barc). [Internet]. 2015 [citado 14 Oct 2018];145(5):201–02. Disponible en:[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-
S002577531500264X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S002577531500264X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)

9. Henry BJ. Henrys Clinical Diagnosis and Management Laboratory Methods. ed 23. St. Louis:Editorial Elsevier; 2017.

10. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilih M, Cizej TE. Improved Prediction of Decreased Creatinine Clearance by Serum Cystatin C: Use in Cancer Patients before and during Chemotherapy. Clin Chem. [Internet]. 2000 [citado 28 Sept 2018]; 46(2):193–97. Disponible en:
[http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.494.3233&rep=rep1&
type=pdf](http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.494.3233&rep=rep1&type=pdf)

11. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, et al. Cystatin C – A Fast and Reliable Biomarker for Glomerular Filtration Rate in Head and Neck Cancer Patients. Strahlenther Onkol. [Internet]. Marzo 2011 [citado 14 Oct 2018]; 187(3):191–201. Disponible en:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00066-010-2203-5.pdf>.

12. Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, Endre ZH. Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients. Asia Pac J Clin Oncol.

[revista en internet]. 2015 [citado 14 Oct 2018];11(2):142–51. Disponible en:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajco.12312>

13. Tian X, Zhang X, Yu M, Lu Y, Ding Z, Huang M, et al. Monitoring the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with small cell lung cancer during chemotherapy: equations based on serum creatinine or cystatin C? *Int J Clin Oncol*. [Internet]. April 2018 [citado 14 Oct 2018]; 23(2):258-65. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10147-017-1206-y.pdf>

14. Houshang A, Morteza T, Bahar M. The Efficacy of Serum Cystatin C and Creatinine to Diagnose Impaired Renal Function in Cancer Patients Under Treatment with Cisplatin. *International Journal of Hematology and Oncology*. [Internet]. 2015 [citado 14 Oct 2018];25(1):51-9. Disponible en: http://www.uhod.org/pdf/PDF_658.pdf

15. Tong Y, Liu X, Guan M, Wang M, Zhang L, Dong D, et al. Evaluation of Serological Indicators and Glomerular Filtration Rate Equations in Chinese Cancer Patients. *Med Sci Monit*. [Internet]. 2017 [citado 14 May 2019];23:2949-60. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486681/pdf/medscimonit-23-2949.pdf>

16. Kos FT, Sendur MA, Aksoy S, Sezer S, Civelek B, Yazici O. Evaluation of the Renal Function Using Cystatin C Level in the Patients Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy. *Renal Failure* [Internet]. 27 Mar 2013 [citado 20 junio 2019];35(5):705-10. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0886022X.2013.777929?needAccess=true>

17. Alper OM, Demir H, Baki CMM, Isgoren S, Daglloz GG, and Bilgili U. Correlation of Cystatin-C and radionuclidic measurement method of glomerular filtration rate in patients with lung cancer receiving cisplatin treatment. *Renal failure*. [Internet]. May 2014 [citado 14 Mar 2019]; 36(7):1043-50. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0886022X.2014.918813?needAccess=true>

18. Bodnar L, Wcislo GB, Smoter M, Gasowska-Bodnar A, Stec R, Synowiec A, et al. Cystatin C as a Parameter of Glomerular Filtration Rate in Patients with Ovarian Cancer. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 17 Aug 2010 [citado 14

abril 2018];33(5):360-7. Disponible en:
<https://www.karger.com/Article/Pdf/319097>

19. Jones M, Denieffe S, Griffin C, Tinago W, Fitzgibbon MC. Evaluation of cystatin C in malignancy and comparability of estimates of GFR in oncology patients. *Pract Lab Med.* [Internet]. Aug 2017 [citado 14 junio 2019];8:95-104. Disponible

en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575377/pdf/main.pdf>

20. Eads JR, Beumer JH, Negrea L, Holleran JL, Strychor S, Meropol NJ. A pharmacokinetic analysis of cisplatin and 5-fluorouracil in a patient with esophageal cancer on peritoneal dialysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* [Internet]. Feb 2016 [citado 2 Nov 2018];77(2):333-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5090976/pdf/nihms816205.pdf>

21. Kume M, Yasui H, Yoshikawa Y, Horinouchi M, Higashiguchi K, Kobayashi Y, et al. Transient elevation of serum cystatin C concentrations during perioperative cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* [Internet]. Jun 2012 [citado 14 mayo 2019];

69(6):1537-44.

Disponible

en:<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-012-1860-8>

22. Bevc S, Hojs N, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Elderly Chronic Kidney Disease Patients: Comparison of Three Novel Sophisticated Equations and Simple Cystatin C Equation Therapeutic Apheresis and Dialysis. [Internet]. 2017 [citado 6 nov 2018];21(2);

[aprox. 6 p.].

Disponible

en:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1744-9987.12523>

23. Severe Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate Associates with Progressive Cognitive Deterioration in the Elderly: A Community-Based Cohort Study. *Scientificreports.* [Internet]. 2017 [citado 10 julio 2018];7

Aproximadamente 10 páginas.

Disponible

en:<https://www.nature.com/articles/srep42690.pdf>

24. Husain SA, Willey JZ, Park Moon Y, Elkind MSV, Sacco RL, Wolf M, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study. *Journal Plos ONE.* [Internet]. Noviembre 2018 [citado 6 diciembre 2018];13(11);

[aprox. 7 p.].

Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206839>

25. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Katodritou E, Pouli A, Michalis E, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC equations? *European Journal of Haematology*. [en línea]. Oct 2013 [citado 22 agosto 2018];91(4):347-55. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.12164>
26. Zheng K, Gong M, Qin Y, Song H, Shi X, Wu Y, et al. Validation of glomerular filtration rate-estimating equations in Chinese children. *PLoS ONE* [en línea]. 2017 [citado 6 Jul 2017];12(7):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180565>
27. Salazar GM, Parra OI, Klunder KM, Martínez AM, Vera HH, Benavides BMA. Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2015 [citado 10 enero 2019];49(2):193-200. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v49n2/v49n2a02.pdf>
28. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. [Internet]. Feb 2017 [citado 14 mayo 2018];102(1):37-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647862>
29. Sherief LM, Youssef DM, Sherbiny HS, Abdelkhalek E, Talaat M, Khalifa NA. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers. *Hematology*. [Internet]. Jun 2017 [citado 14 mayo 2018]; 22(5):265-273. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10245332.2016.1259713?needAccess=true>
30. Dodgshun AJ, Quinlan C, Sullivan MJ. Cystatin C Based Equation Accurately Estimates Glomerular Filtration Rate in Children With Solid and Central Nervous System Tumours: Enough Evidence to Change Practice? *Pediatr Blood Cancer*. [Internet]. Sep 2016 [citado 14 mayo 2018]; 63(9):1535-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.26043>
31. Bookman MA. In Accordance With Our Best Estimates. *J Clin Oncol*. [Internet]. 20 Ago 2017 [citado 14 mayo 2018]; 35(24):2737-39. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.73.8997>

32. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto Farmacológico No. 113. Insuficiencia Renal. [Internet] marzo 2017.[citado 10 enero 2019];(113):1-43 Disponible en: <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Portada/113%20-Insuficiencia%20renal.pdf>
33. Montañés R, Gràcia S, Fraga GM, Escribano J, Díez de los Ríos MJ, Alonso A, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. An Pediatr. [Internet]. 1 mayo 2014 [citado 8 enero 2019]; 80(5): 326.e01- 326.e13. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1695403313003317.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
34. Santillán Haro AB. Comparación de la tasa de filtración glomerular con cistatina c en relación a la creatinina glomerular de pacientes trasplantados renales del "Hospital Metropolitano", desde enero 2013 a diciembre 2014. [tesis especialista en medicina interna en línea]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador: Facultad de Medicina Interna; 2015. [citado 9 marzo 2019]. Disponible en:<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8611/TESIS%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
35. Espinosa Sevilla A, Amezcua Macías AI, Ruiz Palacio PC, Rodríguez Weber F, Díaz Greene E. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. MedIntMex. [Internet]. 2013 [citado 8 enero 2019];29(5):513-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim135j.pdf>
36. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. Int Urol Nephrol [Internet]. Sep 2017 [citado 14 enero 2018]; 49(11):1979–88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643354/>
37. Meeusen WJ, Rule DA, Voskoboev N, Baumann AN, Lieske CJ. El desempeño de las ecuaciones de estimación del índice de filtrado glomerular basado en cistatina-C y creatinina depende de las características del paciente. Acta bioquím clín latinoam. [Internet]. 2016 [citado 8 mayo 2018];50(1):107-16. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53546180012>

38. Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, França AK, Brito DJ, Santos EM, et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. Braz J Med Biol Res. [Internet]. 2010 [citado 14 mayo 2019]; 43(6) 528-536. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjmb/v43n6/7774.pdf>
39. Guerra MM, Álvarez ZM. Biomarcadores promisorios para la lesión renal aguda. Laboratorio Actual. [Internet]. 2013 [citado 14 mayo 2019];(44):34-49. Disponible en: http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag.%2034-49%20Biomarcadores%20promisorios%20para%20la%20lesi%C3%B3n%20renal%20aguda.pdf
40. Carvajal C. El laboratorio clínico en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2016 Mar [citado 2018 Jul 17];33(1):190-96. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100190&lng=es.
41. Castro Rosado AM. Cistatina c sérica en la detección precoz de alteraciones renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2017. [tesis especialidad en patología Clínica]. Lima: Universidad de San Martín de Porres: Facultad de Medicina Humana; 2018.[citado 29 jul 2018].Disponible en:http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/3600/3/castro_ram.pdf
42. Oc MA, Demir H, Cekmen MB, Isgoren S, Gorur GD, Bilgili U. Correlation of cystatin-C and radionuclidic measurement method of glomerular filtration rate in patients with lung cancer receiving cisplatin treatment. Ren Fail. [Internet]. 2014 [citado 14 jul 2018]; 36(7):1043–50. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0886022X.2014.918813>
43. Salek T, Vesely P, Bernatek J. Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy. Klin Onkol. [Internet]. 2015 [citado 14 jul 2018];28(4):273–7. Disponible en: <https://www.prolekare.cz/en/journals/clinical-oncology/2015-4-4/estimated-glomerular-filtration-rate-in-oncology-patients-before-cisplatin-chemotherapy-52891/download?hl=en>
44. Cavalcanti E, Barchiesi V, Cerasuolo D, Di FP, Cantile M, Cecere S, et al. Correlation of Serum Cystatin C with Glomerular Filtration Rate in Patients

Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *Anal Cell Pathol.* [Internet]. 2016 [citado 14 junio 2018]; 2016[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5203881/pdf/ACP2016-4918325.pdf>

45. Ye X, Wei L, Pei X, Zhu B, Wu J, Zhao W. Application of creatinine-and/or cystatin C-based glomerular filtration rate estimation equations in elderly Chinese. *Clinical Interventions in Aging.* [Internet]. sept 2014 [citado 8 mayo 2018];(9):1539-49. Disponible en: <https://www.dovepress.com/application-of-creatinine--and-or-cystatin-c-based-glomerular-filtratio-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>

46. Grubb A, Horio M, Hansson LO. Generation of a New Cystatin C Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate Using Seven Assays Standardized to the International Calibrator. *Clin Chem.* [Internet]. 2014 [citado 14 enero 2018];60;(7):974–86. Disponible en: <http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/60/7/974.full.pdf>

47. Ye X, Liu X, Song D, Zhang X, Zhu B, Wei L, et al. Estimating glomerular filtration rate by serum creatinine or/and cystatin C equations: An analysis of multi-centre Chinese subjects. *Nephrology (Carlton).*[Internet]. 2016[citado 16 febrero 2019];21(5):372-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.12636>

48. Horio M, Imai E, Yasuda Y. GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* [Internet]. 2013 [citado 14 jul 2018];61(2):197-203. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0272638612010165.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

49. Čabarkapa V, Mijović R, Stošić Z, Ćurić N, Žeravica R, Ilinčić B. Estimation of glomerular filtration rate from serum cystatin c and creatinine in patients with thyroid dysfunction. *J Med Biochem.* [Internet]. 2012 [citado 14 jul 2018];31(2):88-93. Disponible en: <https://www.dmbj.org.rs/jmb/pdf/2012-2/2.pdf>