

Revisión de tema

Enfermedad renal crónica: Cistatina C como marcador diagnóstico.

Chronic kidney disease: Cystatin C as a diagnostic marker.

Laura Alejandra Lambis Loaiza^{1,a}, Mabel Dahiana Roldan Tabares^{1,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud.

a. Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Laura Alejandra Lambis Loaiza
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-1700-318X>
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).
E-mail: laura.lambis@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 15 de octubre de 2021.

ACEPTADO: 12 de julio de 2022.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es una enfermedad con altos niveles de morbilidad y mortalidad; actualmente se diagnostica con la creatinina sérica y estimando la TFG, siendo las ecuaciones CKD-EPI y MDRD las más usadas. Se realizó una búsqueda extensa de la literatura en distintas bases de datos para dar a conocer aspectos sobre la enfermedad renal crónica, su diagnóstico convencional y nuevos métodos diagnósticos. El medir la creatinina en suero no es suficiente para evaluar la función renal, mientras que la cistatina C al filtrarse libremente por el riñón y al no unirse a proteínas plasmáticas hace de esta la medida más exacta para estimar la función renal. Aún no se cuenta con un marcador preciso para evaluar correctamente la tasa de filtración glomerular, sin embargo, la cistatina C es de gran utilidad diagnóstica para la insuficiencia renal, ya que sus niveles elevados identifican un mayor riesgo para enfermedad renal.

Palabras clave: Tasa de filtración glomerular, enfermedades renales, fallo renal crónico, pruebas de función renal, cistatina C.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a disease with high levels of morbidity and mortality; Currently, it is diagnosed with serum creatinine and estimating GFR, being the CKD-EPI and MDRD equations the most used. An extensive search of the literature was carried out in different databases to reveal aspects of chronic kidney disease, its conventional diagnosis and new diagnostic methods. Measuring serum creatinine is not sufficient to assess kidney function, while cystatin C, by freely filtering through the kidney and not binding to plasma proteins, makes this the most accurate measure to estimate kidney function. There is still no precise marker to correctly assess the glomerular filtration rate, however, cystatin C is of great diagnostic utility for kidney failure, since its elevated levels identify a greater risk for kidney disease.

Key words: Glomerular filtration rate, kidney diseases, chronic kidney failure, renal function tests, cystatin C.

Lambis-Loaiza LA, Roldan-Tabares MD, Martínez-Sánchez LM. Enfermedad renal crónica: Cistatina C como marcador diagnóstico. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):51-57.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal (IR) es una enfermedad que se caracteriza por una disminución en la función renal, esta comprende dos espectros, la enfermedad renal aguda (ERA) y la enfermedad renal crónica (ERC), dependiendo del tiempo en el cual se desarrolle la enfermedad, sin embargo, este artículo se centra en la ERC, que es una entidad caracterizada por anomalías estructurales o funcionales a nivel renal por más de tres meses independientemente de su causa y generalmente se diagnostica por medio de la medición de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada.^{1,2}

La ERC es un problema de salud a nivel global con altos niveles de morbilidad y mortalidad, su prevalencia está aumentando en todo el mundo, con una estimación aproximada del 13% en la población general. Vale la pena aclarar que existe una disminución de la función renal asociada con la edad, siendo mayor la carga en los mayores de 60 años.³⁻⁵

Para el año 2010 en Estados Unidos, la prevalencia de estadios tempranos de insuficiencia renal fue mayor que la prevalencia de enfermedad renal avanzada con un 10.8% frente al 0.1%; se calculó que el número de personas con enfermedad renal tratados con diálisis o trasplante aumentaría de 340,000 a 651.000.⁵ En Colombia se realizó un estudio en el 2016 y se encontró que en mayores de 60 años hay 2,1 veces más de riesgo de desarrollar ERC; y los mayores de 75 años tienen riesgo de 4,34 veces más de presentar ERC en comparación con los menores de 75 años.⁶ Actualmente el diagnóstico de la enfermedad renal se realiza evaluando el aumento de la creatinina sérica y estimando la filtración glomerular sea por el aclaramiento de creatinina y/o urea.¹ Las ecuaciones más usadas para determinar la TFG son la *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) y la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), ambas ecuaciones se basan en dos biomarcadores renales, la creatinina y la cistatina C.² Tanto la cistatina C y la creatinina pueden fluctuar sea por diferencias circadianas en la TFG o por una variación biológica; estas fluctuaciones generan entonces una interpretación errada de los valores de la TFG estimada y por ende un diagnóstico erróneo de enfermedad renal.²

Es de suma importancia diagnosticar la enfermedad renal cuando está en sus estadios iniciales y de esta manera impactar en una progresión que lleva a enfermedad crónica y a terapia de reemplazo renal.¹ Pese a esto, aún no se cuenta con un marcador preciso para evaluar de manera correcta la TFG, sin embargo, se han investigado nuevos marcadores que no se vean influenciados por factores intrínsecos del paciente, como es el caso de la cistatina C, y que permitan detectar de manera temprana una lesión renal.¹

Esta revisión de la literatura tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre la enfermedad renal crónica, su

diagnóstico convencional y nuevos métodos diagnósticos, como es el caso de la cistatina C.

CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La ERC se define como la disminución de la función renal con una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m² o también como una persistencia de daño renal por al menos tres meses.⁷ La ERC se clasifica de acuerdo a la TFG de la siguiente manera:^{7,8}

- G1 (normal): TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²
- G2 (levemente disminuida): TFG 60-89 ml/min/1,73 m²
- G3a (leve a moderadamente disminuida): TFG 45-59 ml/min/1,73 m²
- G3b (moderada a severamente disminuida): TFG 30-44 ml/min/1,73 m²
- G4 (severamente disminuida): TFG 15-29 ml/min/1,73 m²
- G5 (Falla renal): TFG <15 ml/min/1,73 m²

Hasta un 70% de la ERC se produce por hipertensión arterial y diabetes mellitus, el resto se produce por enfermedades renales intrínsecas que pueden ser reversibles; además la principal causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica es la enfermedad cardiovascular.^{9,10}

Las manifestaciones clínicas de los pacientes se dan por la retención de sustancias como la urea, creatinina, hormonas, fenoles, electrolitos, agua, entre otras.^{11,12} Esto lleva a los pacientes a una uremia, la cual se define como un síndrome que comprende signos y síntomas observados en diferentes órganos, a continuación se hace una descripción breve de algunas de estas manifestaciones por sistemas:^{11,12}

- **Sistema urinario:** se comienza con poliuria por la incapacidad de los riñones de concentrar la orina, conforme la enfermedad avanza se presenta oliguria y anuria, también hay presencia de piuria, proteinuria y hematuria.^{11,13,14}
- **Sistema digestivo:** por el aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina, se produce inflamación a nivel digestivo que genera en el paciente náuseas, letargo, vómito, fatiga, gingivitis, estomatitis y hemorragias gastrointestinales. Algo muy característico en los pacientes es que refieren sensación desagradable en la boca y halitosis denominada "foetor uréico".¹⁵
- **Trastornos del equilibrio ácido-base:** hay hiperpotasemia por la disminución en la eliminación renal del potasio lo cual puede llevar a arritmias cardíacas; también se presenta una hiponatremia dilucional la cual lleva a edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Se produce una acidosis metabólica por incapacidad de excretar la carga ácida y por el trastorno de reabsorción del bicarbonato.^{11,13,14}

- **Trastornos hematológicos:** se disminuye la producción renal de eritropoyetina que genera una disminución de los hematíes a nivel de médula ósea, lo cual lleva a anemia en pacientes con ERC progresiva, en niños es un factor de riesgo para hospitalización, mortalidad e incluso enfermedad cardiovascular; cuando la anemia es severa se comienzan a usar agentes estimulantes de la eritropoyesis.^{16,17} Se presentan además trastornos plaquetarios que generan en los pacientes mayor riesgo de sufrir hemorragias, en estos pacientes hay aumento de las concentraciones del fibrinógeno y del factor VIII.¹¹
- **Sistema cardiovascular:** se presenta hipertensión arterial, arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva que puede llevar a desencadenar edema agudo de pulmón.¹¹
- **Sistema respiratorio:** por el edema que se da por la retención de líquidos, se genera una disnea tipo Kussmaul, la cual lleva a edema pulmonar, pleuritis anémica, derrame pleural e infecciones respiratorias.¹¹
- **Sistema neurológico:** los pacientes presentan apatía, letargo, disminución en la concentración, irritabilidad, fatiga y alteración en la capacidad mental por el acúmulo de compuestos nitrogenados, acidosis metabólica y trastornos hidroelectrolíticos.^{11,12} La sarcopenia también se encuentra relacionada, sin embargo, en un estudio se demostró una relación netamente del estadio renal y la presentación de la sarcopenia en hombres mas no en mujeres, y esto debido a una definición operacional.¹⁸
- **Sistema locomotor:** por las alteraciones en el metabolismo del calcio y del fosfato pueden generarse alteraciones óseas como dolores, deformidades y osteodistrofia renal.¹¹
- **Sistema tegumentario:** se puede presentar una coloración amarillenta verdosa por la absorción y retención de urocromo el cual es un pigmento de la orina. También se puede presentar un aspecto pálido de la piel, con resequedad y escamas por la anemia. Hay mayor probabilidad de presentar petequias y equimosis por los trastornos plaquetarios.¹¹ El pelo de los pacientes es delgado y seco, las uñas son frágiles y arrugadas; por último, pueden presentar un prurito intenso por los trastornos del metabolismo del fosfato y del calcio.¹²
- **Sistema reproductor:** puede presentarse infertilidad y disminución de la lívido; en las mujeres se da una disminución en los niveles de estrógenos, progesterona y hormona luteinizante llevando a anovulación y trastornos menstruales. En los hombres hay disminución de la testosterona, disminución en la esperma y disminución en la consistencia de los testículos.¹¹
- **Sistema endocrino:** hipotiroidismo.¹¹

La mayoría de los pacientes con ERC son diagnosticados de manera tardía cuando ya han perdido gran parte de su función renal.¹ Los factores determinantes para que la enfermedad siga avanzando hasta llegar a una enfermedad terminal son: la etiología del daño renal y los hábitos del paciente. Cuando los riñones

tienen un 10-15% de su función se hará uso de la diálisis para eliminar los residuos en sangre.¹

MÉTODOS PARA DETERMINAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La ERC se diagnostica utilizando medidas de daño o función renal, incluido el aumento de la proporción de albúmina urinaria: creatinina o disminución de la TFG, generalmente estimada a partir de los niveles en suero de creatinina; siendo la ecuación CKD-EPI el estándar global para estimar la TFG.^{3,19} Sin embargo, el método más preciso para estimar la TFG es la depuración de inulina; que por su complejidad, no puede realizarse de manera rutinaria en la práctica clínica.⁵ Por otro lado, medir la creatinina en suero no es suficiente para evaluar la función renal en todos los casos, sobre todo en estadios tempranos de ERC.^{5,20}

Para estimar la depuración renal también se han desarrollado diversas fórmulas, una de las usadas con frecuencia es la propuesta en 1976 por Cockcroft y Gault y la desarrollada por Levey como parte del estudio MDRD; sin embargo, estas fórmulas han mostrado resultados que varían de acuerdo con la población estudiada.^{5,21-23} Aunque ambas son utilizadas de manera rutinaria para determinar la TFG algunos estudios demuestran que las fórmulas MDRD y Cockcroft-Gault son marcadores subóptimos para la estimación de la depuración de creatinina; en la Tabla 1 se muestran características y limitaciones de algunos métodos para evaluación de la función renal.²⁴

ESTRATEGIAS PARA UN MEJOR DIAGNÓSTICO

La TFG se estima por medio de ecuaciones de predicción como la de Cockcroft-Gault y la ecuación abreviada del estudio MDRD, ambas utilizan los niveles de creatinina sérica lo que hace que estas ecuaciones dependan de la calibración y la variabilidad del método utilizado para su medición.^{5,27}

En la práctica clínica es necesario contar con un método que permita hacer una estimación de la función renal de manera confiable, por lo que se han implementado desde tiempo atrás diferentes biomarcadores y fórmulas de estimación.^{24,25} Los biomarcadores han evolucionado desde los métodos colorimétricos hasta los enzimáticos, las fórmulas por su parte tienen limitaciones que no permiten que puedan ser aplicadas de manera universal en todas las poblaciones.²⁵

Según las guías internacionales cada país debe elegir sus propias ecuaciones para el reporte de la creatinina y así ajustarlo a cada población por lo que es imprescindible realizar investigaciones locales.^{20,24} Es importante garantizar una adecuada determinación de aclaramiento de creatinina, haciendo énfasis en una adecuada recolección de orina.

Tabla 1. Métodos utilizados para evaluar función renal.**

Método	Características	Limitaciones
Creatinina	Producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, que se filtra libremente a nivel glomerular, y se secreta por el túbulo proximal en un porcentaje variable que aumenta con la insuficiencia renal.	Está determinada por factores independientes de la TFG, como masa muscular, ingesta proteica, ejercicio y uso de medicamentos que pueden bloquear la secreción tubular.
Aclaramiento de la creatinina	El aclaramiento de creatinina, en una situación de normalidad sobreestima en un 10% aproximadamente la TFG por la excreción tubular que se magnifica al existir insuficiencia renal.	Puede generar imprecisión al determinar la TFG por factores como la sobreestimación en el análisis químico en el que interfieren cromógenos no específicos, además de que los niveles de creatinina pueden variar en el mismo día.
Cockcroft-Gault	Es utilizada para ajuste de fármacos. Además, su simpleza matemática y su gran difusión la han perpetuado en la práctica clínica.	Estima el clearance de creatinina y no la TFG, lo que es un defecto, ya que, se sobreestima la TFG real.
MDRD	Incluye otras variables como nitrógeno ureico, albúmina, género y raza. Tanto la fórmula de 4 variables (MDRD-4) como la de 6 (MDRD-6) tuvieron mejor rendimiento que la fórmula de Cockcroft-Gault	Fue desarrollada solamente en pacientes con enfermedad renal, por lo que el rendimiento en pacientes con TFG normal es menor, y se excluyeron < 18 y > 70 años, diabéticos, embarazadas y trasplantados.
CKD-EPI	La fórmula mostró mejor rendimiento que MDRD para valores de TFG > 60 ml/min/1.73 m ² y similar rendimiento para los pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m ² .	Para poder aplicarse se debe contar con un método trazable de medición de creatinina.
FAS**	Permite estimar la TFG en niños y se aplica a diferentes grupos etarios al incorporar el concepto de creatinina normalizada, que es la relación de la creatinina sérica y el valor promedio de creatinina en niños.	Tiene una variabilidad elevada al compararla con CKD-EPI en diferentes estadios.

*Tabla realizada por los autores, basada en la presente en el artículo de Huidobro J *et al*.²⁵ y Pérez J *et al*.²⁶
**Full age spectrum

Procedimientos más precisos o estándar de oro, como Tc DTPA99, CrEDTA51, I-iothalamato125, I-hipuran131, Iohexol no radiactivo, han sido propuestos, pero tienen costos elevados, el procesamiento requiere más tiempo, además de representar un riesgo para los pacientes por requerir su inoculación.^{26,28}

NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS- CISTATINA C

Desde 1961 se ha venido describiendo la cistatina C, esta es una proteína básica no glicosilada, producto de un gen de mantenimiento localizado en el cromosoma,²⁰ lo cual explica su síntesis constante en todas las células nucleadas del cuerpo.^{1,29,30} Esta proteína inhibe las proteinasas lisosómicas y los inhibidores extracelulares de la cisteína proteasa, estas últimas juegan un papel importante en la fisiopatología vascular humana, específicamente en la regulación de las catepsinas las cuales están sobreexpresadas en las lesiones ateroscleróticas y aneurismáticas.²⁹

Con respecto a su papel a nivel renal, primero se debe entender que la cistatina C se produce de manera constante y se filtra libremente por el riñón, además, no se une a proteínas plasmáticas y no se ve afectada por la masa muscular y por ende se cree que es la medida más exacta para medir la función renal en comparación con la creatinina sérica (Tabla 2) porque en ausencia de daño tubular su concentración en orina es muy baja, desde 0,03 a 0,3 mg/L.^{1,29,30} Sin embargo, el medir esta proteína resulta un poco caro, hasta 10 veces más cara que medir una creatinina sérica; se ha reportado también que su medición se puede ver limitada por enfermedades tiroideas, inflamación subyacente y la obesidad.^{1,29}

Se ha descrito que la TFG basada en la medición de cistatina C es un predictor de enfermedad cardiovascular y mortalidad en comparación con la TFG medida a través de la creatinina sérica.^{29,31,32} Cuando se combina con la albuminuria han demostrado un valor agregado para la evaluación del riesgo cardiovascular.²⁹

Cistatina C como marcador diagnóstico

Tabla 2. Comparación entre la cistatina c y la creatinina.

	Cistatina C	Creatinina
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> No es influida por la edad, sexo, masa muscular, proteínas, raza, infecciones o enfermedad hepática. Producida por todas las células nucleadas el organismo. Se filtra libremente por el glomérulo, no se une a proteínas. No se secreta en los túbulos y no se excreta por otra vía por lo que su aumento en la orina indica daño renal. 	<ul style="list-style-type: none"> Es un soluto que se filtra libremente por el glomérulo y tiene poco manejo tubular. Se produce de manera endógena a partir de la creatina y creatinfosfato como resultados de procesos metabólicos a nivel muscular. Se elimina mediante filtración glomerular. Aumenta proporcionalmente conforme aumenta el daño renal.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> Alterada en disfunción tiroidea, ancianos, varones, adiposidad, tabaquismo, tratamiento inmunosupresor. Se encuentra aumentada en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. Alto costo por lo que aún no se considera una prueba estándar. 	<ul style="list-style-type: none"> Su concentración sérica no es un marcador sensible ni precoz de daño renal porque se necesita una disminución del 50% de la TFG para detectar el aumento del nivel sérico de la creatinina. Su concentración depende del sexo, la masa muscular, la dieta, medicaciones, hidratación y metabolismo muscular. En los pacientes que no se encuentran en estado de equilibrio, se puede presentar una concentración de creatinina baja mientras la TFG está muy reducida.

Tabla realizada por los autores, basada en los artículos de Ramirez L *et al*,¹ López J *et al*,³³ y Wasung M *et al*.³⁴

Para demostrar porque es importante la inclusión de la cistatina C en el panel estándar de medición de la función renal, se señalarán algunos estudios a nivel mundial que demuestran su utilidad diagnóstica. En el año 2014 en República Dominicana, se realizó una investigación por Diná E *et al*,³⁵ allí participaron 67 personas, entre padres, hijos y hermano de pacientes con Enfermedad Renal Crónica terminal; se evidenció una disminución de la TFG calculado por cistatina C en un 79,1% de la población, y se demostró que 53 de los 67 pacientes presentaban disminución de la TFG a través de la cistatina.³⁵

En el año 2015 se realizó en España un estudio de tipo longitudinal observacional por Shukla A *et al*,³⁶ en donde se incluyeron 109 recién nacidos pretérmino, se les determinó la concentración en suero de cistatina C como marcador de función renal y se comparó con los resultados de la creatinina. Se observó que la cistatina C presentaba una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96% en comparación con la creatinina en los pacientes recién nacidos.³⁶

En el año 2016, Shukla *et al*,³⁷ realizaron en la India una investigación en la cual se comparó la efectividad de la cistatina C como método diagnóstico en 253 pacientes indios con nefropatía sometidos a cateterismo cardíaco; se observó que el aumento de la cistatina C en 24 horas podría usarse como un marcador de confianza para la identificación de nefropatía inducida por cateterismo cardíaco.³⁷

CONCLUSIÓN

La cistatina C es un marcador específico de la función renal, su utilidad diagnóstica para la insuficiencia renal es importante, ya que los niveles elevados de la misma identifican un mayor riesgo para enfermedad renal. Además, sumada a la creatinina sérica aumentan la precisión diagnóstica de la enfermedad renal.

Pese a ser un marcador específico de enfermedad renal y un predictor de enfermedad cardiovascular y mortalidad, sigue siendo un método costoso y aun no se considera una prueba estándar, por lo que se requieren más estudios en diferentes poblaciones para poder estandarizarla.

REFERENCIAS

- Ramirez L, Albarracín L, Castillo D, Bueno J, Aguilera A. Cistatina C vs marcadores convencionales de función renal: una actualización. *Salud Uninorte*. 2019;35 (1):110-132.
- Hilderink J, Van der Linden N, Kimenai D, Litjens E, Klinkenberg L, Aref B, *et al*. Variación biológica de Creatinina, Cistatina C y Tasa de Filtrado Glomerular Estimada a lo largo de 24 horas. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2018;52(4):489-500.
- Hirst JA, Montes MDV, Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Ogburn E, Sharma V, *et al*. Impact of a single eGFR and eGFR-estimating equation on chronic kidney disease reclassification: a cohort study

- in primary care. *Br J Gen Pract.* 2018;68(673):e524-e530. DOI: 10.3399/bjgp18X697937
4. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate. *Nefrologia.* 2010;30(2):185-194. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5838.
 5. Hernández J, Torres A, Rodríguez F. Comparación de cuatro métodos de medición de la tasa de filtración glomerular con depuración de inulina en individuos sanos y en pacientes con insuficiencia renal. *Nefrologia.* 2010;30(3):324-330. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10238.
 6. Acuña L, Sánchez P, Soler LA, Alvis LF. Enfermedad renal crónica en Colombia: prioridad para la gestión de riesgo. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(1):16-22.
 7. García-Serrano C, Aran-Solé L, Vilela-Pájaro A, Amats-Camats G, Ortiz-Congost S, Giralte-Peiró M. Identificación de infradiagnóstico de enfermedad renal crónica en Atención Primaria. *Enferm Nefrol.* 2019;22(3):302-307. DOI: 10.4321/S2254-28842019000300009
 8. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013;84(3):622-623. DOI: 10.1038/ki.2013.243
 9. García H, Restrepo C, Buitrago C. Características clínicas e histológicas de las enfermedades parenquimatosas renales en una muestra de biopsias renales obtenidas entre el año 2002 y el 2017 en el departamento de Caldas, Colombia. *Rev. colom. Nefrol.* 2018; 5(2):107-117. DOI: 10.22265/acnef.0.0.300
 10. Bangalore S, Maron D, O'Brien S, Fleg J, Kretov E, Briguori C, *et al.* Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 382(17):1608-1618. DOI: 10.1056/NEJMoa1915925
 11. Jiménez M, Pérez K, Pérez S, Pérez M, Rabadán C, Ramiro L, *et al.* Insuficiencia renal aguda y crónica. *E.U.E. La Fe* 2015; 3:2-15.
 12. Swearingen, P. Trastornos renales y urinarios, sección dos: insuficiencia renal. En *Manual de Enfermería Médico-Quirúrgica. Intervenciones enfermeras y tratamientos interdisciplinarios.* Barcelona: Elsevier Mosby 2008. Sexta edición. 4: p274-289
 13. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-enfermedad-renal-crónica-136>
 14. Gutiérrez D, Leiva JP, Macías MJ, Cuesta A. Perfil sintomático de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Estadio 4 y 5. *Enferm Nefrol.* 2017;20(3):259-266. DOI: 10.4321/S2254-28842017000300010
 15. Santacoloma M, Giraldo C. Gastrointestinal manifestations of chronic kidney disease. *Rev. colom. Nefrol.* 2017;4(1):17-26. DOI: 10.22265/acnef.4.1.266
 16. Drüeke T. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease. *N Engl J.* 2013;368:387-389. DOI:10.1056/NEJMe1215043
 17. Atkinson M, Warady B. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):227-238. DOI: 10.1007/s00467-017-3663-y.
 18. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(3):219-228. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000318
 19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman H, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):408. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
 20. Jessani S, Levey AS, Bux R, Inker L, Islam M, Chaturvedi N, *et al.* Estimation of GFR in South Asians: a study from the general population in Pakistan. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):49-58. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.023
 21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
 22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
 23. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
 24. Soto A, Patiño G. Comparación de las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD con la depuración de la creatinina endógena para la estimación de la función renal en pacientes adultos ambulatorios atendidos en un hospital de referencia peruano. *Rev Nefrol Dial Trasl.* 2019;39(3):159-166.
 25. Huidobro J, Tagle R, Guzmán A. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chile.* 2018; 146:344-350.
 26. Pérez J, Lavorato C, Negri A. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. *Rev. nefrol. dial. Transpl.* 2015; 35(3):153-164.
 27. Mulay A, Gokhale S. Comparison of serum creatinine-based estimating equations with gates protocol for predicting glomerular filtration rate in indian population. *Indian J Nephrol.* 2017; 27(2):124-128. DOI: 10.4103/0971-4065.200515
 28. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. Encouraging the move towards predictive population models for the obese using propofol as a motivating example. *Pharm Res.* 2009; 26(7):1626-1634. DOI: 10.1007/s11095-009-9873-7.
 29. Fernando S., Polkinghorne K. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *Braz. J. Nephrol.* 2020; 42(1):6-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240
 30. Carvajal C. El laboratorio clínico en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Med. leg. Costa Rica.* 2016; 33(1):190-196.
 31. Yan W, Wee B, Shyong E, Sethi S, Lamoureux E, Yin T, *et al.* Cystatin C, chronic kidney disease and retinopathy in adults without diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(13):1413-1420. DOI: 10.1177/2047487316637182
 32. Shlipak M, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker L, Katz R, Polkinghorne K, *et al.* Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *Engl J Med.* 2013;369(10):932-943. DOI: 10.1056/NEJMoa1214234.
 33. López J, Sacristán B, Micó M, Arias F, de Sande F, Alejo S. Cistatina

- C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011; 31(5):560-566. DOI: 10.3265/Nefrología.pre2011.Jul.10834
34. Wasung M, Chawla L, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when?. *Clin Chim Acta*. 2015; 438:350-357. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
 35. Diná E, Lugo A, Perdomo A, Hernández J, Rodríguez A, Ventura J, *et al*. Detección de cistatina C sérica en padres, hermanos e hijos de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). *An Med PUCCMM*. 2014; 4(1): 22-28.
 36. Bardallo L, Pérez E, Martínez Z, Bermudo C, Granero M, Luna S. Valores de cistatina C sérica en recién nacidos pretérmino en nuestro medio. Relación con valores de creatinina sérica y patologías de la prematuridad. *Nefr*. 2015; 35(3):296-303.
 37. Shukla AN, Juneja M, Patel H, Shah KH, Konat A, Thakkar BM, *et al*. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization. *Indian Heart J*. 2017; 69(3):311-315. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.12.010