

## Detección De Cistatina C Sérica En Padres, Hermanos E Hijos De Pacientes Con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT)

Diná E, Lugo A, Perdomo A, Hernández J, Rodríguez A, Ventura J, Cabreja C.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los niveles de cistatina C sérica en padres, hermanos e hijos de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en programa de hemodiálisis que asisten al Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS) en el periodo agosto-octubre 2013.

**Material y métodos:** se utilizó un estudio descriptivo de corte o transversal de fuente primaria. La población de estudio estuvo formada por sesenta y siete (67) participantes, de los cuales veinte y dos (22) son del sexo masculino y cuarenta y cinco (45) del sexo femenino entre las edades de 18- 79 años o más con una edad media de  $45 \pm 16$  años.

**Resultados:** Los niveles de cistatina C sérica normales de la población de estudio fue 38.8% para unos niveles de cistatina C sérica elevados en 61.2% estos últimos encontrándose en mayor porcentaje en el sexo femenino, existiendo diferencias entre sexos. Se encontró además una disminución de la tasa de filtrado glomerular calculada por el nivel de cistatina C en un 79.11 % de la población estudiada. En cuanto al sexo se evidencio que los niveles de cistatina C estuvieron más elevados en el sexo femenino y que el rango de edad con niveles altos fue el que abarcaba desde cincuenta y nueve (59) hasta los setenta y nueve años (79)

**Conclusión:** en esta investigación se obtuvo que cincuenta y tres (53) de los sesenta y siete (67) participantes presentaban una disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada por cistatina C en un 79.11%. Siendo entonces necesario informar como tasa de filtrado glomerular normal  $> 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y levemente disminuido entre  $60-90 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y solo en los casos en que la tasa de filtrado glomerular sea menor o inferior a  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  informar el dato obtenido. Palabras clave: Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), cistatina C sérica, Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), edad y sexo.

### INTRODUCCIÓN

El enfoque de la medicina más que de curación debe ser de prevención. Dicha prevención sólo podremos alcanzarla por medio de la educación del paciente y de la disponibilidad de herramientas que permitan una rápida detección de anomalías que aunque no han mostrado repercusiones sistémicas o evidencia clínica de su presencia se encuentran latentes y cuya detección precoz permitiría instaurar medidas preventivas destinadas a retrasar o disminuir el riesgo que estas implican. La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), hoy por hoy, representa uno de los problemas de salud que más atención amerita al igual que otras patologías como es el cáncer en cada una de sus variantes. Por un lado representa ser un problema de salud debido al hecho de que existe un gran número de personas afectadas con esta patología debido a que esta sigue aumentando en número, y por otra parte, por el hecho de las graves consecuencias que provoca sobre la salud de los pacientes y el costo económico por parte de las familias de las pacientes con esta enfermedad.

En la República Dominicana, cada año cerca de ciento cuarenta (140) a ciento setenta (170) habitantes por millón serán pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), de esa forma aproximadamente mil cuatrocientos (1,400) pacientes necesitarán de diálisis o de trasplante renal para poder sobrevivir (1). Con estos datos no

es de sorprender que en los años venideros se produzca un aumento de los pacientes en las Unidades de Diálisis; y por ende, un aumento en la lista de espera de trasplante y de esta forma un aumento definitivamente alarmante en el costo de la atención, pero no solamente el costo de la atención sino también el desgaste y estrés que una enfermedad de esta magnitud significa tanto para el paciente como para su familia.

La solución ante este problemática de salud debe de apoyarse en la prevención y educación de los pacientes acerca de esta enfermedad; pero, con mayor hincapié en el diagnóstico precoz de esta patología mediante un marcador cuyos resultados muestren una alta sensibilidad de detección precoz de alteración de la función renal, como ha mostrado ser la cistatina C sérica.

La cistatina C es una proteína de 13 kDa con 122 aminoácidos, que pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína proteinasa, la misma es producida de manera constante por todas las células nucleadas del cuerpo y debido a su tamaño se filtra libremente por el glomérulo. Al ser reabsorbida en el túbulo y catabolizada por las células del epitelio tubular en condiciones normales esta no se reincorpora al flujo sanguíneo ni aparece en la orina. A raíz de estas características y de que

la misma no es influenciada por la masa muscular, el sexo o la edad y por la posibilidad de medir de manera precisa su concentración plasmática por nefelometría o turbidimetría, hacen de esta un marcador más sensible y específico que la creatinina para estimar de forma indirecta la función renal [2].

El objetivo del presente estudio fue la detección de cistatina C sérica en padres, hermanos e hijos de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Con el fin de determinar los niveles de esta en dicha población, ya que se sabe que la enfermedad renal crónica tiene varios factores de riesgo tales como la historia familiar de enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, el síndrome metabólico, entre otros. La importancia de la historia familiar ha sido objeto de estudio, Inserra et al. [3], al estudiar una población compuesta por 816 voluntarios con antecedentes de familiares con insuficiencia renal crónica, de diferentes centro de diálisis de Argentina en 2006 encontraron que la prevalencia de enfermedad renal crónica fue de un 26.9 %. Por su lado Tsai et al. [4] en Kaohsiung, Taiwán en 2009 al comparar dos grupos de individuos, uno sin antecedentes de familiar de enfermedad renal crónica y otro con antecedentes familiares positivos de enfermedad renal crónica encontró una mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica en el grupo que sí tenía antecedentes familiares de enfermedad renal crónica, pero además en las esposas de pacientes en hemodiálisis se observó albuminuria y una disminución en la tasa de filtración glomerular. Además está el estudio de Freedman et al [5] en el cual al analizar el historial clínico de 4365 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en sustitución con hemodiálisis describieron que 856 pacientes, lo que representa un 20% de la población estudiada, tenían antecedentes familiares positivos de enfermedad renal crónica, poniendo en evidencia la estrecha relación que existe en el antecedente familiar de enfermedad renal crónica y la posibilidad de padecer de la misma es un futuro.

En el país hay en la literatura los trabajos presentados por Abinader et al. [6] en su estudio realizado en la ciudad de Santiago de los Caballeros, República Dominicana en 2005, en una población de 635 pacientes obtuvieron una prevalencia de alteración renal en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal de 57.48%. De los 635 pacientes 225 un 35.47% tenían como único factor de riesgo demostrable la historia familiar de enfermedad renal, en dicho grupo la mayor prevalencia de enfermedad renal se evidencio entre

los 30-41 años de edad. De igual forma Almonte et al. [7] al estudiar en Santiago de los Caballeros Republica Dominicana en 2007 a 77 individuos de 10 familias donde había un miembro diagnosticado por medio de biopsia renal con nefritis familiar, obtuvieron que un 58.44% de la población tanto encuestada como examinada resulto por lo menos con una de las tres alteraciones que se tomaron para evaluar la función renal: hematuria, albuminuria y niveles de creatina sérica elevada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fue un estudio corte transversal tanto de fuente primaria. La población de estudio estuvo formada por cuarenta y cinco (45) participantes de sexo femenino y veinte y dos (22) de sexo masculino para un total de sesenta y siete (67) participantes en la investigación. La edad media fue de  $45 \pm 16$  años Esta población tiene como común denominador el antecedente un familiar (padre, hermano/a e hijo/a) en tratamiento sustitutivo de función renal con hemodiálisis en la Unidad de hemodiálisis de Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS) El estudio fue realizado en un espacio de tiempo de agosto-octubre del 2013. Cabe destacar que este antecedente suma probabilidades de padecer en un futuro de la misma enfermedad.

Los participantes del estudio fueron aquellos sujetos que cumplieron tanto con los criterios de inclusión como los criterios de exclusión. Como criterios de exclusión se consideraron todo familiar que decidió no participar en el estudio, paciente con infección de VIH/SIDA, fumador(a), mujeres embarazadas, paciente con trastorno psiquiátrico, uso de corticoesteroides y no firma del consentimiento informado.

Para realizar el muestreo se seleccionaron sesenta y cinco (65) pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis en el Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS) y de estos se seleccionaron sus respectivos familiares (padres, hermano mayor e hijo mayor), es decir, tres (3) familiares por cada paciente

Es importante mencionar que todos los familiares seleccionados a participar fueron informados sobre el objetivo del estudio, sobre la cistatina C, en qué consistía, como se realizaría el análisis y la entrevista, para de esta manera contar con su autorización a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado de acuerdo a los requisitos éticos de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica Madre y

Maestra, Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

Finalmente, de los ciento treinta y cinco (135) pacientes que se esperaban en el estudio, solo sesenta y siete (67) formaron parte del estudio debido a que algunos de los familiares no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio, otros viven fuera del país mientras que algunos simplemente se negaron a participar del estudio

### Metodos De Laboratorio

Cistatina C sérica: para la determinación de la cistatina C sérica se utilizó el Kit para diagnóstico de esta prueba en in-vitro. Dicho kit contenía reactivos para la determinación cuantitativa de los niveles de cistatina C en plasma por inmunonefelometría con partículas intensificadoras usando los Sistemas BN. El reactivo consistió en una suspensión de las partículas de poliestireno siendo revestidas o más bien recubiertas. Para la extracción de las muestras sanguíneas de cistatina C sérica fueron colocadas en tubos con ácido Etilendiaminotetraacético o también conocido por sus siglas EDTA. Esto permitió que de esta forma fuera separado el plasma de forma rápida e inmediata y a la vez, que dichas muestras sanguíneas de cistatina C fueron conservadas a una temperatura de + 2-8 ° C.

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe): la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) fue valorada según la fórmula CKD-EPI ecuación de cistatina C ajustada por sexo, edad y raza  $TFGe = 127.7 \times Cistatina\ C - 1.17 \times edad - 0.13 \times 0.91$  (si es mujer)  $\times 1.06$  (si es afroamericano).

### Análisis Estadístico

Toda la información de este estudio fue procesada en un computador HP Pavilion Db7 procesador AMD Turion X-2, Windows 7 Office 2010 y analizados con el programa estadístico SPSS versión 19 y Microsoft Excel 2003-2010. Una vez obtenida y recolectada la información fue tabulada en una base de datos creada en Microsoft Excel versión 2003-2010 donde posteriormente fue procesada. Este procesamiento permitió la realización de las tablas mediante el cruce de las variables empleadas en el estudio. Se realizaron por medio de la prueba de  $\chi^2$ , para la comparación de variables cualitativas.

### Resultados

La población de estudio estuvo conformada por quince (15) padres de los cuales once (11)

resultaron con niveles elevados de cistatina C. De los treinta (30) hermanos participantes solo once (11) lo que representa un 26.7% tenían valores normales de cistatina C, mientras que los diecinueve (19) restantes representando un 63.3% de la población de estudio presentaban niveles elevados de cistatina C, al igual que once (11) de los veinte y dos (22) hijos participantes, (ver tabla 1). Tabla 1 Cuantificación de los niveles de cistatina C en padres, hermanos e hijos de pacientes con IRCT

Al cuantificar los niveles de cistatina C se obtuvo como nivel mínimo 0.60 mg/L y como máximo 1.88 mg/L, con una media de 0.9922 mg/L y una desviación estándar de 0.21429 mg/L. Al sacar la media en los participantes se obtuvo que a pesar de que la mayor población con niveles elevados fueron los hermanos, es en los padres en quienes se presentaron los niveles más elevados.

Al estimar la tasa de filtración glomerular por los niveles de cistatina C por medio de la fórmula CKD-EPI ecuación de cistatina C ajustada por sexo, edad y raza  $TFGe = 127.7 \times Cistatina\ C - 1.17 \times edad - 0.13 \times 0.91$  (si es mujer)  $\times 1.06$  (si es afroamericano), cuyos niveles normales oscilan entre 90-120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> se evidenció que cincuenta y tres (53) participantes, un aproximado de 80% de la población total, tienen una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada por los valores de cistatina C sérica.

Al valorar los niveles de cistatina C en relación al sexo y como se observa en la tabla 2 se valora que los mayores niveles de cistatina C se encontraron en el sexo femenino con 73.3%, este dato puede estar influenciado por el hecho de que la población femenina fue mayor que la masculina. Tabla 2: Niveles de cistatina C vs Sexo

Como era de esperarse y a simple vista la mayor cantidad de pacientes con niveles elevados de cistatina C estaban en el rango de 59-78 (76.9%) y niveles de cistatina de  $1.18 \pm 0.2058$ , pero también resulta interesante e inquietante de como en los demás grupos de edades hay una tendencia a presentar niveles elevados de cistatina C como por ejemplo el rango de 18-38 cuyos valores  $0.88 \pm 0.1432$  se encuentran cercanos al límite superior, en donde se esperan que estas poblaciones jóvenes mantengan niveles dentro o cercanos al rango de normalidad, pero como se ha discutido en algunas de las referencias citadas existen grupos de jóvenes con tendencia a niveles elevados de cistatina C.

**Tabla 1 Cuantificación de los niveles de cistatina C en padres, hermanos e hijos de pacientes con IRCT.**

Parentesco					
Padres		Hermanos		Hijos	
No.	%	No.	%	No.	%
4	26.7%	11	36.7%	11	50.0%
11	73.3%	19	63.3%	11	50.0%
15	100.0%	30	100.0%	22	100.0%

**Tabla 2 Cuantificación de los niveles de cistatina C en sexo.**

Niveles cistatina	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Normales	14	63.6%	12	26.7%	26	38.8%
Elevados	8	36.4%	33	73.3%	41	61.2%
Total	22	100.0%	45	100.0%	67	100.0%

3 4 8

**DISCUSIÓN**

En esta investigación se evidencio que de los sesenta y siete (67) participantes, cuarenta y uno (41) tenían niveles elevados de cistatina C, lo que significa que el 61.119% de la población estudiada presentaron niveles elevados de la misma; y por ende, orientan a que la función renal de estos participantes se encuentra alterada (Tabla 1). Además del factor heredo- familiar también existen otros factores de riesgo que si bien no formaron parte de la investigación no se puede pasar por alto y tal como demuestra la investigación realizada por de Perkins et al (8) et quienes realizaron sus investigaciones en pacientes diabéticos llegaron a la conclusión de que la cistatina C puede indicar correctamente el progreso de la enfermedad renal en estos pacientes aun cuando no muestren sintomatología aparente.

En la literatura se ha reportado que existe una buena relación entre los niveles séricos de cistatina C y la tasa de filtración glomerular, Kiyosue et al. (9) en su estudio realizado en Tokio, Tokio Japón en el 2010 demostraron que el hecho de que la tasa de filtración glomerular medida por la depuración de creatinina se encuentre normal, no necesariamente implica que la función renal es adecuada, porque de ser así no se hubieran encontrado elevados valores de cistatina C y de los

pacientes que no presentaban enfermedad renal crónica 143 tenían valores de cistatina C elevados en comparación con el valor de referencia >0.90 mg/L. Por ende, si se encuentra elevada la concentración de cistatina C constituye un alto riesgo para desarrollar enfermedad renal en un futuro de no tomarse las medidas preventivas adecuadas, a raíz de que su concentración elevada traduce afectación de la tasa de filtración glomerular. En ese mismo tenor en el 2009 Cepeda et al. (10) en el Hospital de Cabueñes, Gijón Austria en 70 pacientes elegidos aleatoriamente con la finalidad de comparar cual marcador, la creatinina o la cistatina C, guardaba mayor relación con la tasa de la función renal. En los resultados obtenidos, la creatinina mostró una sensibilidad S = 44.7% mientras que la de la cistatina C fue de S = 80.4%. Por ende la cistatina C resultó ser superior a la creatinina en la detección de alteraciones renales leves, lo que la convierte en una alternativa para la detección de casos de enfermedad renal crónica que estarían enmascarados en valores normales de creatinina.

Chiurchiu, et al (11) al contrastar las diferentes ecuaciones que se emplean para estimar la tasa de filtración glomerular basadas tanto en creatinina como en cistatina C, obtuvieron como resultado que las ecuaciones que utilizan los niveles de cistatina C sérica, presentaban mejores

resultados que las tradicionales fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular. En lo que concierne a este aspecto para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimado por cistatina C se utilizó la fórmula de la CKD-EPI ajustada según el sexo, la edad y la raza. En esta investigación se obtuvo como resultado que cincuenta y tres (53) de los sesenta y siete (67) participantes presentaban una disminución de la tasa de filtrado glomerular cuando esta, es estimada mediante los niveles de cistatina C en un 79.11%. En base a esta investigación y a las de Mussap et al (12) y Rigalleau et al (13) que en sus respectivas investigaciones concluyeron que la concentración de cistatina C aumentaba a medida de que disminuía la tasa de filtración glomerular, siendo esta más precisa que la creatinina, para la detección precoz de la disminución de la función renal, se puede llegar a la conclusión de que existe en estos cincuenta y tres participantes un compromiso de la función renal.

Esto demuestra que los niveles elevados de cistatina C son inversamente proporcional con la tasa de filtrado glomerular y ante la existencia de factores de riesgo se pueden tomar medidas de seguridad para disminuir la repercusión en el tejido afectado. La cistatina C al ser comparada con el aclaramiento de iotalamato, se ha demostrado que los niveles de cistatina C se encontraron niveles similares al aclaramiento de iotalamato demostrando tener similar efectividad en la proyección de la tasa de filtrado glomerular.

Los niveles de cistatina C sérica en relación al sexo, se obtuvo un nivel de significancia menor de 0.005 ( $P < 0.005$ ). De los sesenta y siete (67) participantes, cuarenta y cinco (45) participantes pertenecieron al sexo femenino, lo que representó un 61.2% y 22 participantes al sexo masculino, representando un 38.8% de la población estudiada. Los niveles más elevados de cistatina C se evidenciaron en el sexo femenino con un 73.3% que nos orientan a función renal alterada. No obstante, aunque el sexo masculino representó la menor proporción en esta investigación (38.8%), los niveles de cistatina C se encontraron elevados en un 36.4%

En relación a otros estudios en donde se emplea la variable sexo en relación a los niveles de cistatina C, Jeon et al (14) demostraron en su investigación que los niveles de cistatina C no fueron dependientes según el sexo o género de los pacientes. Sin embargo, en contraste con esta

investigación, Groesbeck et al (15), estudiaron una población de 719 pacientes. En su estudio contaron con una población total de 719 participantes adolescentes de los Estados Unidos, en donde 382 participantes del sexo femenino y 337 participantes del sexo masculino, respectivamente. En dicha investigación el sexo o género donde los niveles más elevados de cistatina C se evidenciaron fue en el sexo masculino aun cuando represento ser la población minoritaria en comparación al sexo femenino en su población de estudio.

En el grupo de edad comprendido entre los 18-38 años se encontraron niveles de cistatina C elevados en 48.1%. En el grupo de edad correspondido entre los 39-58 años se encontraron niveles de cistatina C elevados en (65.4%). En el grupo de edad entre los 59-78 años los niveles de cistatina C se encontraron elevados (76.9%) y por último y no menos importante entre los 79 años o más (100%). Es importante señalar que en este último grupo de edad solo se contó con un solo participante y que en este los niveles de cistatina C se encontraron elevados, por esa razón es que se contó con un 100%. Aunque no se obtuvo un nivel de significancia esperado en esta última variable es importante señalar como los niveles de cistatina C resultaron ser independientes de la edad, ya que bien es conocido el hecho de que a medida que aumenta una persona en edad la función renal de las personas tiende a disminuir.

No obstante, en el grupo de edad de 18-38 años (0.887 0.1432), siendo el rango o grupo de edad más joven dentro de la investigación, los niveles de cistatina C se encontraron elevados en trece (13) de veinte y siete (27) participantes. El grupo de edad donde se evidenciaron los niveles más elevados de cistatina C sérica se encontró entre los participantes de 59-78 años de edad con un 76.9% (1.187 0.2058). Es de suma importancia recalcar en este sentido que la cistatina C logro evidenciar mediante los niveles elevados de la misma una disminución de la función renal en todos los rangos de edad. (Ver Tabla 3)

Esto se puede relacionar con los resultados de Groesbeck et al. (15) y de Segarra et al. (16) ya que los resultados de ambos estudios demostraron que los valores de la cistatina C no se mostraron afectados por la edad. Independientemente de la edad de las poblaciones

Tabla 3 Cuantificación de los niveles de cistatina C en grupos de edades.

Grupos de edades									
18-38		39-58		59-78		79 o mas		Total	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
14	51.9%	9	34.6%	3	23.1%	0	.0%	26	38.8%
13	48.1%	17	65.4%	10	76.9%	1	100.0%	41	61.2%
27	100.0%	26	100.0%	13	100.0%	1	100.0%	67	100.0%

estudiadas y a raíz de estos resultados se evidenció que la cistatina C es un eficaz marcador pronóstico que orienta a deterioro renal en un futuro, en cuanto a la función renal propiamente dicha.

Finalmente cabe destacar que a pesar de que la cistatina C es más cara que la creatinina, esta es comparable con el acalamiento de inulina, que es la prueba de oro, para estimar la tasa de filtración glomerular. Los estudios hasta el momento realizados estiman que la cistatina C podría llegar a ser una prueba que en base a sus características propias de la misma la cual no se ve afectada en cuanto a su nivel por el sexo, la edad o la masa muscular y su sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en la función renal, esta puede formar una parte importante en la evaluación de aquellos paciente

que tengan riesgos de llegar a padecer de IRCT en un futuro. Además nuevas evidencias han demostrado que la cistatina C puede mejorar la clasificación de la tasa de filtración glomerular para una mejor definición de la enfermedad renal crónica en ciertas poblaciones clínicas y ayudar en la comprensión de las complicaciones de la enfermedad renal crónica.

Los autores del estudio declaran que no hay conflicto de intereses, agradeciendo por su colaboración al personal del laboratorio del Hospital metropolitano de Santiago en persona de la Lcda. Fanny Bisonó y al personal de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Metropolitano de Santiago especialmente a la Dra. Díaz y la Dra. Estrella por su colaboración en la realización de este trabajo de investigación.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Coordinación de Trasplante. [Sitio Web]. Disponible en: [www.incort.gob.do](http://www.incort.gob.do)
2. Sánchez O, Fabregate R, Sabán J. Control global del riesgo cardiometabolico. Cap 32: Factores metabólicos II microalbuminuria y tasa de filtración glomerular. España. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Página 629.
3. Inserra F, De la Llave G, Alpino M, Castagna R, De la Fuente I, Dorado E et al. Relevamiento de Factores de riesgo y de Enfermedad renal en Familiares de Pacientes en Diálisis. MEDICINA (Buenos Aires) 2007; 67: 8-18
4. Tsai J-C. Chen S-C. Hwang S-J. Chang J-M. Lin M-Y et al Prevalence and Risk Factors for CKD in Spouses and Relatives of Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases,55 (5), 2010: pp 856-866
5. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family History of End-Stage Renal Disease among Incident Dialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology 1997 by the American Society of Nephrology.
6. Abinader G, Álvarez J, Bueno L, Caba C, Cruz E. Prevalencia de alteraciones renales en pacientes de alto riesgo para enfermedad renal en la ciudad de Santiago de los Caballeros periodo Enero-Diciembre del 2004. Tesis doctoral PUCMM. 2005
7. Almonte M, Corominas J, Llaverias F, Alteraciones renales en los primeros relacionados de pacientes con nefritis familiar diagnosticados por biopsia de la consulta de servicio de nefrología del

- HRUJMCB y la Clínicas Corominas en el periodo mayo 2006 - mayo 2007. Tesis doctoral PUCMM. 2007
8. Perkins B, Nelson R., Olander B., Blouch K., Krolewski A., Myers B et al. Detection of Renal Function Decline in Patients with Diabetes and Normal or Elevated GFR by Serial Measurements of Serum Cystatin C Concentration: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 1404-1412.
  9. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M et al. Plasma Cystatin C Concentration Reflects the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Circulation Journal* Vol.74, November 2010.
  10. Cepeda J, Tranche S, Marin R, Fernández E, Riesgo A, Garcia J et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *RevEspCardiol.* 2010; 63 (4):415-22.
  11. Chiurciu C, Garces N, Garay G, Holtz R, Douthat W, et al. Utilidad de las ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina C en el estudio de la función renal. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2007; 67: 136-142.
  12. Mussap M, Dalla M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney International.* 2002; 61:1453-1461
  13. Mussap M, Dalla M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney International.* 2002; 61:1453-1461
  14. Jeon Y, Kim M, Huh J, Mok Y, Song S, Kim B et al. Cystatin C as an Early Biomarker of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Korean Med Sci.* 2011; 26: 258-263.
  15. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin Elizabeth, Schwartz G, Coresh J, et al. Age, Gender, and Race Effects on Cystatin C Levels in US Adolescents. *American Society of Nephrology*, 2008.
  16. Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, et al. Assessing Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients: A Comparison Between CKD-EPI and Four Cystatin C-Based Equations. *American Society of Nephrology*, 2011.