

CISTATINA C Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL Y OTRAS AFECTACIONES EN LA POBLACIÓN

CYSTATIN C AND ITS USEFULNESS IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY DISEASE OR OTHER CONDITIONS IN THE POPULATION

Evelyn Moreira Mendoza¹

Briana Zambrano Pico²

Jazmin Elena Castro Jalca³

Resumen

La cistatina C es una proteína pequeña producida por casi todas las células nucleadas del organismo. En los últimos años ha recibido mucha atención como biomarcador de la función renal y ha demostrado ser útil en el diagnóstico de enfermedades renales y otras afecciones. El objetivo del estudio fue analizar cistatina C y su utilidad en el diagnóstico de enfermedad renal y otras afectaciones en la población. La metodología aplicada fue de revisión narrativa documental de carácter exploratorio y nivel explicativo. Los principales resultados revelaron que en general con la variable de sexo en la población femenina en estado patológico los niveles son superiores a la de los hombres; Los métodos más comunes son el inmunoensayo turbidimétrico y la inmunonefelometría son los métodos más comúnmente utilizados para la medición de cistatina C los valores de sensibilidad varían del 51% al 92%, mientras que la especificidad va del 61.54% al 90.6% Y concluyeron los rangos considerados normales para la cistatina C de entre hombres y mujeres tienden a ser muy diversos; La cistatina C se eleva en diversas condiciones patológicas, no limitándose solo a la enfermedad renal crónica; El inmunoensayo turbidimétrico y la inmunonefelometría son los métodos más comúnmente utilizados para la medición de cistatina C.

Palabras clave: Cistatina C, daño renal, cardiopatía, ensayo enzimático.

Abstract

Cystatin C is a small protein produced by almost all nucleated cells in the body. In recent years it has received a lot of attention as a biomarker of kidney function and has proven useful in diagnosing kidney disease and other conditions. The objective of this study was to analyze cystatin C and its usefulness in the diagnosis of kidney disease and other conditions in the population. The methodology applied was an exploratory documentary narrative review and explanatory level. The main results revealed that, in general, with the sex variable, in the female population in a pathological state, the levels are higher than those of men; The most common methods are turbidimetric immunoassay and immunonephelometry are the most commonly used methods for the measurement of cystatin C, sensitivity values range from 51% to 92%, while specificity ranges

Recepción: 30 de marzo de 2024/ Evaluación: 20 de abril de 2024/ Aprobado: 11 de junio de 2024

¹Estudiante de Laboratorio Clínico. Institución o filial: Universidad Estatal del sur de Manabí. Email: Moreira-evelyn0058@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6077-4193>

²Estudiante de Laboratorio Clínico. Institución o filial: Universidad Estatal del sur de Manabí. Email: Zambrano-briana2145@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2854-2067>

³Doctora en Ciencias de la Salud. Magister en Epidemiología. Licenciada en Laboratorio Clínico. Institución o filial: Universidad Estatal del Sur de Manabí. Email: jazmin.castro@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-8552>

from 61.54% to 90.6%. And they concluded the ranges considered normal for cystatin C between men and women tend to be very diverse; Cystatin C is elevated in various pathological conditions, not limited to chronic kidney disease; Turbidimetric immunoassay and immunonephelometry are the most commonly used methods for measuring cystatin C.

Keywords: Cystatin C, kidney damage, heart disease, enzyme assay.

Introducción

Fue conveniente la investigación puesto que la cistatina C tiene un valor diagnóstico significativo, sobre todo en aquellos grupos poblacionales donde el valor de creatinina carece de precisión. Ante lo expuesto, la importancia de este estudio radica en conocer el verdadero significado y su relevancia diagnóstica en la enfermedad renal y otras afectaciones en la población.

Esta enfermedad afecta principalmente a los riñones, los cuales son esenciales para varias funciones del cuerpo, se encarga de filtrar los productos de desecho y líquidos en exceso presentes en la sangre, además regula el equilibrio electrolítico y produce hormonas que ayudan a controlar la presión y en la producción de hematíes, el daño en los riñones puede originarse y manifestarse en grados que van desde leves hasta severos, donde se requerirá de transplante o diálisis (Nateghi Haredasht et al., 2022).

La cistatina C es una proteína conocida desde hace más de 60 años, y en 2001, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó un ensayo de cistatina C para su uso en la estimación de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), como miembro de la familia de los inhibidores de las tiol proteinasas, la cistatina C es producida por todas las células nucleadas, esta proteína de bajo peso molecular se filtra a través de los glomérulos renales y se reabsorbe y metaboliza completamente en el túbulo proximal, sin excretarse en la orina, a diferencia de otros biomarcadores (D. C. Chen et al., 2022).

La cistatina C no se ve afectada por factores como la raza o la masa muscular, aunque sus niveles pueden aumentar debido a la obesidad, inflamación, enfermedades de la tiroides, terapia con esteroides, quimioterapia y el tabaquismo, estas características hacen de la cistatina C una alternativa atractiva y una valiosa adición a la creatinina en la estimación de la TFG (eGFR Cystatin C) (Barreto et al., 2019).

Más allá de su uso en la estimación de la función renal, se ha demostrado que la cistatina C es un predictor superior de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad en comparación con la TFG basada en creatinina sérica, de hecho, cuando se combina con albuminuria, la eGFR de cistatina C añadió discriminación predictiva a las puntuaciones de riesgo de ECV utilizadas habitualmente (Lees et al., 2019).

Larki, R y col (Larki et al., 2018). Durante el 2018, en Irán, realizaron un estudio acerca de la “Cistatina C sérica para la evaluación de la lesión renal aguda en adultos” cuya metodología empleada fue observacional prospectiva, se incluyeron 32 pacientes, los resultados revelaron un aumento de la concentración de Cys C después de 5 días de tratamiento con colistina en 15 pacientes (46,9%), mientras que en los 17 pacientes (34,1%) los niveles séricos de Cys C no presentaron variabilidad, adicionalmente según la TFG basada en creatinina y la TFG basada en Cys C, que fue estadísticamente significativa ya que 16 de los 32 pacientes presentaron insuficiencia renal y concluyeron que la concentración sérica de Cys C y la TFG calculada podrían usarse para proporcionar un conocimiento más preciso y temprano sobre la disfunción renal inducida por la colistina y tomar medidas preventivas adecuadas.

Cancho, B y col. (Cancho et al., 2024b). Durante el 2024, en España publicaron un estudio sobre “Valor de los niveles de cistatina C elevados” se realizó un estudio descriptivo transversal,

el cual conto con 608 pacientes, y se dividieron en tres grupos (control, cistatina C aumentada y enfermedad renal crónica). En el grupo control se observó que la cistatina C era menor a 0,80 mL/l y con una TFG mayor a 96,6 mL/min, en el grupo de cistatina C aumentada se determinó que los valores oscilaron entre 1,0 q 1,3 mL/min y la TFG >60 mL/min, mientras que en el grupo de ERC la cistatina C aumento a 2,3 mL/l y la TFG fue de 36,0 mL/min y concluyeron que el aumento de los niveles plasmáticos de cistatina C en pacientes con TFG > 60 mL/min fue un factor predictivo de mayor mortalidad, pero no de progresión a insuficiencia renal terminal.

Solis, M y col.(Solís Espín et al., 2020). Durante el 2020 en Quito, Ecuador llevaron a cabo un estudio acerca de la “cistatina “C” y creatinina y su Correlación frente al filtrado glomerular” fue un estudio descriptivo, transversal que conto con una muestra de 124 historias clínicas de pacientes con nefropatía diabetica, los resultados revelaron que los pacientes con Diabetes Mellitus el estadio II de daño renal fue el más predominante ya que afecto a 37 pacientes cuyas edades comprendieron de entre 56 a 75 años, donde los niveles de Cistatina C fueron mayores a 1,24. Se concluyó que la cistatina C es un biomarcador endógeno más sensible, que detecta cambios en personas aun cuando son asintomáticas, los cuales recién estan comenzando con daño renal.

Helmersson, J y col.(Helmersson-Karlqvist et al., 2022) En Suecia durante el año 2022, realizaron un estudio acerca de “Adición de cistatina C predice la muerte cardiovascular mejor que la creatinina en cuidados intensivos” la metodología fue de cohorte retrospectivo que incluyo a 22.488 pacientes, los resultados demostraron que las tasas de incidencia cardiovascular según las categorías de TFGe >60, 30–59, 20–29 y <20 ml/min/1,73 m², definidas por la ecuación respectiva con Cys C fue del 1.4, 5.1, 10.8, 11.9 respectivamente, la disminución de eGFR, por todas las ecuaciones, se asoció significativamente con el riesgo de mortalidad cardiovascular, entre los pacientes con un TFG menor a 30 mL/min ocurrieron 218 defunciones. Y concluyeron que cistatina C en el momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos agregó un valor predictivo significativo a la cre evaluación del riesgo de muerte cardiovascular a largo plazo.

La investigación resultó viable gracias a la disponibilidad de talento humano y recursos materiales, tecnológicos y financieros, que permitieron realizar una revisión exhaustiva de los contenidos. A partir de esto, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuál es la utilidad de la Cistatina C en el diagnóstico de enfermedades renales u otras condiciones en la población?

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Revisión narrativa documental de tipo exploratorio y explicativo.

Criterios de elegibilidad

En la investigación se tuvieron en cuenta estos criterios:

Criterios de inclusión

- Artículos con acceso completo.
- Documentos científicos disponibles en bases de datos especializadas.
- Artículos relevantes al tema previamente definido.

Criterios de exclusión

- Artículos incompletos, duplicados y repetidos.
- Información publicada en repositorios, estudios en sitios web, monografías, periódicos

digitales, blog.

- Documentos que no permiten acceso gratuito.
- Investigaciones realizadas en animales.

Análisis de la información

Los investigadores buscaron títulos y resúmenes de forma independiente. Después del análisis individual de cada estudio, se evaluaron los estudios para su inclusión en la lectura del texto completo. Luego se utilizó el paquete estadístico de Microsoft Excel para crear una base de datos que contiene información como título, año de publicación, tipo de estudio, autor, región, país, población, tipo de población, edad, sexo, número de casos enfermos y no enfermos, y estudios de laboratorio.

Luego se sintetizaron los estudios revisados con el objetivo de obtener la información específica y necesaria para la revisión. Los desacuerdos en el proceso de selección de los estudios se resolvieron mediante el diálogo y el consenso de los investigadores.

Los artículos fueron seleccionados con base en las variables mencionadas en el título y objetivos de la investigación. En total, durante el registro se incautaron 100 documentos. Después del análisis, se seleccionaron 80 datos importantes que estaban estrechamente relacionados con el tema en cuestión. Para esto se utilizó una matriz prismática, quedando el número total de productos como se muestra en la Figura 1.

Estrategias de búsqueda

Una búsqueda exhaustiva de archivos científicos en inglés y español que abarca los últimos 11 años de publicaciones (enero de 2013 a junio de 2024). Se consultaron revistas indexadas como Google Scholar, PubMed, Scielo, Web Of Science, Sciencedirect y NCBI para obtener los datos necesarios para teorizar las conclusiones y discutir el artículo de investigación. Este proceso utilizó términos MESH como "riñón", "enfermedad renal" y "C-cistina" y utilizó los operadores booleanos AND, NOT, OR.

Consideraciones éticas

Como parte de consideraciones éticas, se siguen estrictamente las pautas establecidas en los Estándares de Vancouver para garantizar el respeto de los derechos de autor al citar información cuidadosamente. Además, se incorporan los principios de buenas prácticas de publicación de investigaciones y se cumplen estrictamente las reglas éticas formales con respecto a la recopilación de datos primarios.

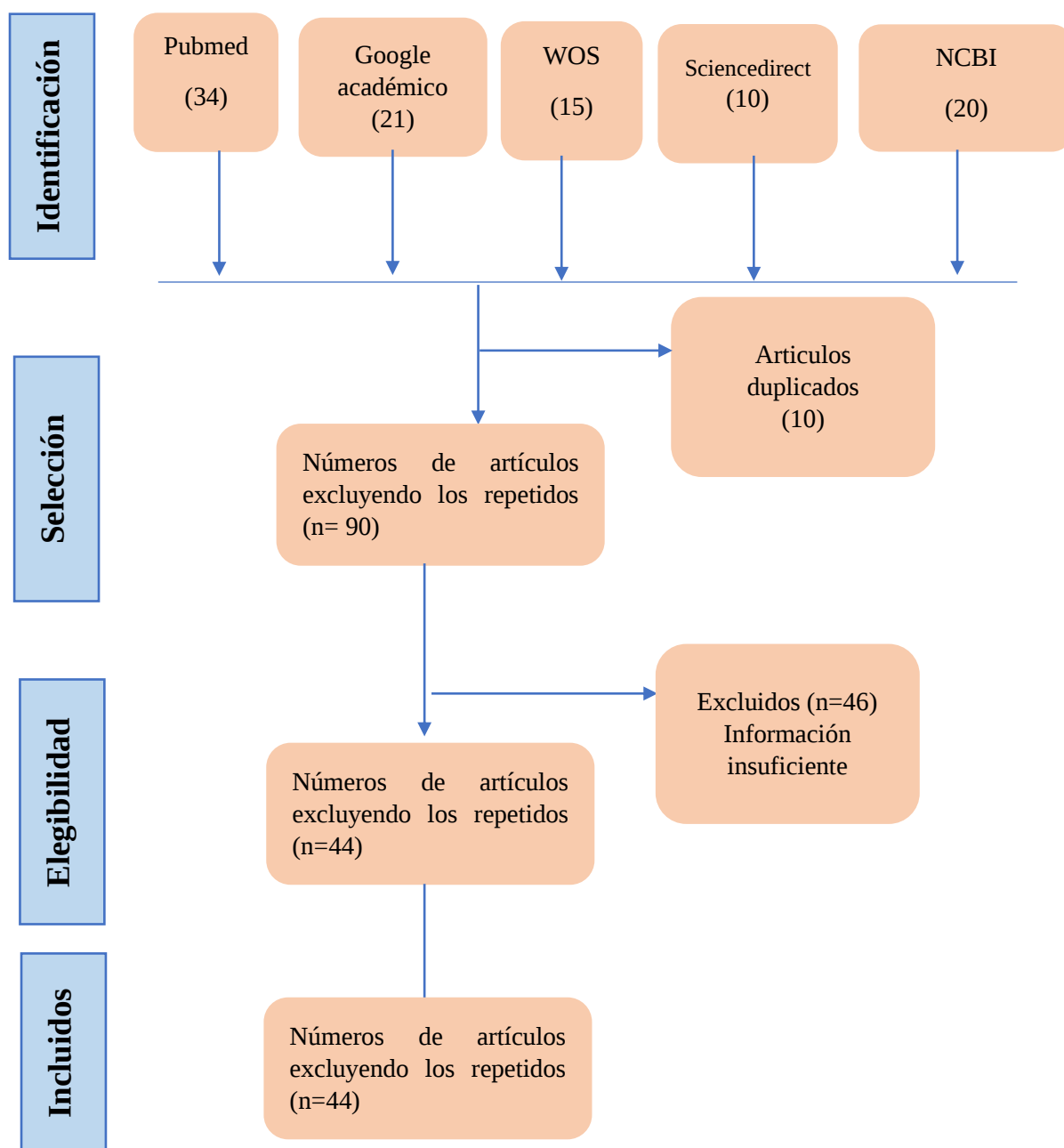


Figura1. Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos

Resultados

Tabla 1. Datos cuantitativos referenciales de cistatina C en la población según género.

Referencia	Región/	País	Año de publicación	Metodología	Población
Xie, J y Shenghua.(Xie & Jie, 2022)	Asia	China	2021	Estudio transversal	250
Chen, Z y col.(Z. Chen et al., 2021)		China	2021	estudio de cohorte prospectivo	682 pacientes
Li, Y y col.(Li et al., 2020)		China	2020	Estudio retrospectivo	101 pacientes
Kwang, S y col.(Erlandsen & Randers, 2018a)		Corea del Sur	2014	Estudio descriptivo	37 pacientes
Edinga, M y col.(Edinga-Melenge et al., 2019a)	Africa	Camerun	2019	estudio transversal	381 pacientes
Niels Ziegelasch(Ziegelasch et al., 2019a).	Europa	Alemania	2019	estudio de cohorte	1541 pacientes
Sean Cassidy, y col.(Mooney et al., 2019)		Reino Unido	2019	estudio de cohorte	1010 pacientes
Erlandsen, E y col.(Erlandsen & Randers, 2018b)		Dinamarca	2019	Estudio descriptivo	152 pacientes
Mindikoglu, A y col.(Mindikoglu et al., 2018)	America	Estados Unidos	2019	estudio de cohorte	103 pacientes
Jørn, E y col.(Erlandsen & Randers, 2018a)		Estados Unidos	2019	estudio de cohorte	1010 pacientes
Wei, L y col. (Wei et al., 2014)		Brasil	2019	análisis de regresión lineal multivariado	800 pacientes

Análisis e interpretación

Los estudios proporcionan una visión amplia de los valores de cistatina C en diferentes poblaciones, en general con la variable de sexo en Corea del Sur en la población femenina en estado patológico los niveles llegan a ser de hasta 4,89 mg/L, en hombres los valores en pacientes afectados llegaron a ser de hasta 4,63 mg/L los valores normales fueron de 0,50 mg/L. esto destaca una variabilidad significativa en los niveles de cistatina C reportados en hombres y mujeres.

Tabla 2. Cistatina C en el diagnóstico de enfermedad renal y otras afectaciones en la población.

Referencia	Región/	País	Metodología	Población	Genero/ frecuencia	Diagnóstico según utilidad clínica de Cistatina C
Ivey, J y col. (Ivey-Miranda et al., 2021)	América	México	Estudio transversal	189	Hombres: 189	Insuficiencia cardiaca
Pinsino, A y col. (Pinsino et al., 2022)		Estados Unidos	Análisis post hoc	820	Hombres: 485 Mujeres: 335	Insuficiencia cardiaca aguda
Einwoegerer y Domingueti.		Brasil	Metaanálisis	4663	H-M:4663	Arteriopatía coronaria; Infarto Agudo De Miocardio
Nguyen, T y col. (Van et al., 2022)	Asia	Vietnam	Estudio transversal	137	Hombre: 96 Mujeres: 41	Enfermedad renal crónica
Ge, J y col. (Ge et al., 2023)		China	Estudio transversal	100	Hombre: 96 Mujeres: 41	Insuficiencia cardiaca sistólica
Wu, X y col. (Wu et al., 2020)		China	Estudio de cohorte	418	Hombre: 172 Mujeres: 246	Insuficiencia cardiaca crónica
West, M y col. (West et al., 2022)	Oceanía	Australia	Estudio descriptivo	7863	HyM: 7863	Enfermedad coronaria
Kovesdy, C y col. (Rothenbacher et al., 2020)	Europa	Alemania	Estudio de cohorte	75367	HyM: 75367	infarto de miocardio fatal, accidente cerebrovascular fatal, muerte cardíaca
Cancho, B y col. (Cancho et al., 2024a)		España	Estudio de cohorte	608	Hombres: 401 Mujeres: 207	Enfermedad renal crónica
Lees, J y col. (Lees et al., 2022)		Reino Unido	Estudio de cohorte	428.402	H y M: 428.402	Enfermedad renal crónica

Análisis e interpretación: Según estudios la utilidad de Cistatina C puede ser considerada para varias condiciones como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad renal crónica, los niveles de cistatina C varían según la condición. Lo que demuestra que la cistatina C parece ser especialmente útil en la detección de enfermedades renales y cardíacas, sin embargo, se requieren de pruebas confirmatorias para establecer el diagnóstico.

Tabla 3. Métodos diagnósticos empleados para la determinación de cistatina C.

Referencia	Región/	País	Metodología	Población	Métodos de laboratorio para la determinación de Cistatina C	Sensibilidad y especificidad
Xu, B y col.(Xu et al., 2019)	Asia	China	Estudio de casos y controles	905	Inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 92% Especificidad: 90,6%
Qui, X y col.(Qiu et al., 2017)		China	Estudio descriptivo	3112	Inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 77% Especificidad: 87%
Kumar, S y col.(Bikkarolla et al., 2024)		India	Estudio transversal	8951	Quimioluminiscencia	Sensibilidad: 85% Especificidad: 90%
Nguyen, H y col.(Nguyen et al., 2022)		Vietnam	Estudio transversal	304	Inmunonefelmetría	Sensibilidad: 51% Especificidad: 68.4%
Yong, Z y col.(Yong et al., 2017)		China	Estudio transversal	4247	Inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 76% Especificidad: 87%
Sapkota, S y col.(Sapkota et al., 2021)		Nepal	Estudio transversal	50	Inmunoensayo de inhibición turbidimétrica, el inmunoturbidimétrico y los métodos inmunométricos en fase sólida	Sensibilidad: 70.83% Especificidad: 61.54%

Lin, Y y col. (Lin et al., 2021)		Taiwán	Estudio de cohorte retrospectivo	1141	inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 70% Especificidad: 69%
Lasserson, D y col. (Lasserson et al., 2017a)	Euro pa	Reino Unido	Estudio retrospectivo	600	Inmunonefelometría	Sensibilidad: 89% Especificidad: 80%
Matuszewski, M y col. (Matuszewski et al., 2022)		Polonia	Estudio retrospectivo	25	inmunoensayo nefelométrico	Sensibilidad: 80% Especificidad: 80.6%
Kılıçkiran, H y col. (Kılıçkiran et al., 2023)		Turquía	Estudio transversal	45	inmunoensayo turbidimétrico Inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 86,7% Especificidad: 77,8%
Bjornstad, P y col. (Bjornstad et al., 2018)	América	Estados Unidos	Estudio descriptivo	51	Inmunoensayo turbidimétrico	Sensibilidad: 79% Especificidad: 73%

Análisis e interpretación: De acuerdo a los estudios indagados se pudo determinar que los métodos más comunes son el inmunoensayo turbidimétrico y la inmunonefelometría, los valores de sensibilidad varían del 51% al 92%, mientras que la especificidad va del 61.54% al 90.6%, indicando una variabilidad considerable en la precisión de las pruebas, además se observa una tendencia hacia métodos más automatizados y precisos, como la quimioluminiscencia.

Discusión

Este estudio sobre la cistatina C y su papel en el diagnóstico de enfermedades renales ofrecería una compilación exhaustiva de los estudios científicos existentes sobre este biomarcador. Este tipo de revisión es fundamental para consolidar el conocimiento actual, identificar lagunas en la investigación y establecer las futuras líneas de estudio.

Estos estudios proporcionan una visión amplia de los valores de cistatina C en diferentes poblaciones. En general, existen diferencias de género con niveles que alcanzan niveles más elevados en mujeres a diferencia de los hombres. Asi mismo Endinga, B y col.(Edinga-Melenge et al., 2019b) en su estudio donde mencionan que, dentro de la población general, los valores de cistatina C varía entre hombres y mujeres, en este caso los sujetos masculinos presentaron valores significativamente más disminuidos que las mujeres. A diferencia de los hallazgos anteriores, Ziegelasch, N y col(Ziegelasch et al., 2019b). Mencionan que los niveles de CysC dependen de otros parámetros como la edad y no solo del sexo, especialmente durante la infancia y la pubertad.

Los resultados sugieren que la Cistatina C tiene potencial diagnóstico en diversas afecciones cardiovasculares y renales, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, infarto de miocardio y enfermedad renal crónica. Esto es similar a lo informado por Taha, M y col.(Taha et al., 2023) mencionan que los niveles elevados de cistatina C en la sangre indican una función renal alterada, lo que la convierte en un marcador sensible para estimar el daño renal. Sin embargo, Shardlow, A y col.(Shardlow et al., 2017)mencionan que los niveles de cistatina C también pueden predecir los resultados de las enfermedades hepáticas, incluidas la cirrosis y la insuficiencia hepática crónica.

Las técnicas más frecuentes para medir la Cistatina C son el inmunoensayo turbidimétrico y la inmunonefelometría, la sensibilidad de estas pruebas oscila entre el 51% y el 92%, mientras que su especificidad se sitúa en un rango del 61.54% al 90.6%. Los resultados presentados, son muy semejantes a los hallazgos hechos por Pottel, H y col.(Lasserson et al., 2017b) Quienes indican que la cistatina C se mide normalmente mediante una técnica ELISA tipo sándwich.En este método , un anticuerpo específico contra la cistatina C se recubre sobre una superficie sólida. A diferencia de estos resultados, Adingwupu, O y col.(Adingwupu et al., 2023) Mencionan que en lugar de medir la turbidez, mide la intensidad de la luz dispersa cuando las partículas se aglutinan en presencia de cistatina C. El aumento de la intensidad de la luz dispersa es proporcional a la concentración de cistatina C.

La elaboración desde estudio presentó fortalezas, la más destacadas fueron la existencia de un amplio rango de aplicaciones diagnóstica de las cistatina c en diversas condiciones cardiovasculares y renales. Entre las amenazas qué se destacaron está la posible falta de estudios a largo plazo que evalúen la efectividad de las cistatina c como biomarcador pronóstico.

Se sugiere realizar ensayos clínicos aleatorizados, con el fin de comparar la eficacia de las cistatina c frente de la creatinina sérica en ajustes de dosis de medicamentos neurotóxicos en pacientes hospitalizados.

Conclusión

- Existió una variabilidad significativa en los valores de referencia de cistatina C entre diferentes poblaciones y regiones geográficas, los rangos considerados normales para la cistatina C de entre hombres y mujeres tienden a ser muy diversos.
- La cistatina C se eleva en diversas condiciones patológicas, no limitándose solo a la enfermedad renal crónica, con valores que pueden superar los 3 mg/L, condiciones cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca (tanto aguda como crónica) también se asocian con elevaciones significativas de cistatina C.
- El inmunoensayo turbidimétrico y la inmunonefelometría son los métodos más comúnmente utilizados para la medición de cistatina C, la sensibilidad y especificidad de las pruebas de cistatina C son generalmente buenas.

El estudio se articula con el proyecto **Utilidad de cistatina C en la disfunción renal e identificación de factores de riesgo: un camino hacia la medicina preventiva en habitantes de la ciudad de Jipijapa**, puesto que la cistatina C es un biomarcador valioso en la evaluación de la función renal y cardiovascular, ofreciendo ventajas por encima de otros marcadores, especialmente en la detección temprana de estas patologías.

Referencias bibliográficas

- Adingwupu, O. M., Barbosa, E. R., Palevsky, P. M., Vassalotti, J. A., Levey, A. S., & Inker, L. A. (2023). Cystatin C as a GFR Estimation Marker in Acute and Chronic Illness: A Systematic Review. *Kidney Medicine*, 5(12), 100727. <https://doi.org/10.1016/J.XKME.2023.100727>
- Barreto, E. F., Rule, A. D., Murad, M. H., Kashani, K. B., Lieske, J. C., Erwin, P. J., Steckelberg, J. M., Gajic, O., Reid, J. M., & Kane-Gill, S. L. (2019). Prediction of the Renal Elimination of Drugs With Cystatin C vs Creatinine: A Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(3), 500–514. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2018.08.002>
- Bikkarolla, S. K., Venkatesan, K., Revathy, Y. R., Parameswaran, S., Krishnakumar, S., & Dendukuri, D. (2024). The Quantitative Detection of Cystatin-C in Patient Samples Using a Colorimetric Lateral Flow Immunoassay. *Biosensors*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/BIOS14010030/S1>
- Bjornstad, P., Karger, A. B., & Maahs, D. M. (2018). Measured GFR in Routine Clinical Practice – The Promise of Dried Blood Spots. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25(1), 76. <https://doi.org/10.1053/J.ACKD.2017.09.003>
- Cancho, B., Alvarez Lopez, A., Valladares, J., Rodriguez Sabillon, J. A., Lopez Gomez, J., & Robles, N. R. (2024a). Prognostic value of isolated high serum cystatin C levels without glomerular filtration rate reduction. *Medicina Clínica (English Edition)*, 162(11), 511–515. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLE.2023.12.012>
- Cancho, B., Alvarez Lopez, A., Valladares, J., Rodriguez Sabillon, J. A., Lopez Gomez, J., & Robles, N. R. (2024b). Valor pronóstico de la elevación aislada de los niveles de cistatina C sin reducción del filtrado glomerular. *Medicina Clínica*, 162(11), 511–515. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2023.12.015>
- Chen, D. C., Potok, O. A., Rifkin, D., & Estrella, M. M. (2022). Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360*, 3(10), 1807–1814. <https://doi.org/10.34067/KID.0003202022>
- Chen, Z., Zhang, J., Feng, J., Zhou, G., Jin, X., & Pan, J. (2021). Higher serum level of Cystatin C: An additional risk factor of CAD. *Medicine*, 100(2), E24269. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024269>
- Edinga-Melenge, B. E., Yakam, A. T., Nansseu, J. R., Bilong, C., Belinga, S., Minkala, E., Noudjeu, P. A., Ondhoua, M., Kokola, S. W., Ama Moor, V. J., & Ashuntantang, G. (2019a). Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in an adult sub-Saharan African population. *BMC Clinical Pathology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12907-019-0086-7>
- Edinga-Melenge, B. E., Yakam, A. T., Nansseu, J. R., Bilong, C., Belinga, S., Minkala, E., Noudjeu, P. A., Ondhoua, M., Kokola, S. W., Ama Moor, V. J., & Ashuntantang, G. (2019b). Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in an adult sub-Saharan African population. *BMC Clinical Pathology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12907-019-0086-7>
- Erlandsen, E. J., & Randers, E. (2018a). Reference intervals for plasma cystatin C and plasma creatinine in adults using methods traceable to international calibrators and reference methods. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6). <https://doi.org/10.1002/JCLA.22433>

- Erlandsen, E. J., & Randers, E. (2018b). Reference intervals for plasma cystatin C and plasma creatinine in adults using methods traceable to international calibrators and reference methods. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6). <https://doi.org/10.1002/JCLA.22433>
- Ge, J., Ji, Y., Wang, F., Zhou, X., Wei, J., & Qi, C. (2023). Correlation Between Cystatin C and the Severity of Cardiac Dysfunction in Patients with Systolic Heart Failure. *Risk Management and Healthcare Policy*, 16, 2419–2426. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S437678>
- Helmersson-Karlqvist, J., Lipcsey, M., Ärnlov, J., Bell, M., Ravn, B., Dardashti, A., & Larsson, A. (2022). Addition of cystatin C predicts cardiovascular death better than creatinine in intensive care. *Heart*, 108(4), 279–284. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2020-318860>
- Ivey-Miranda, J. B., Inker, L. A., Griffin, M., Rao, V., Maulion, C., Turner, J. M., Wilson, F. P., Tang, W. H. W., Levey, A. S., & Testani, J. M. (2021). Cystatin C and Muscle Mass in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(1), 48. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2020.07.013>
- Kılıçkiran, H., Halilzade, İ., Halilzade, M. İ., Topçuoğlu, C., & Çınar, M. (2023). Role of cystatin C levels as an inflammatory marker in predicting endometriosis. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 69(12), 20230613. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230613>
- Larki, R. A., Jamali, B., Meidani, M., & Mousavi, S. (2018). Serum Cystatin C for Evaluation of Acute Kidney Injury in Adults Treated with Colistin. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 7(4), 178. https://doi.org/10.4103/JRPP.JRPP_18_53
- Lasserson, D. S., Shine, B., James, T., & O'Callaghan, C. A. (2017a). Requirement for cystatin C testing in chronic kidney disease: a retrospective population-based study. *The British Journal of General Practice*, 67(663), e732. <https://doi.org/10.3399/BJGP17X692585>
- Lasserson, D. S., Shine, B., James, T., & O'Callaghan, C. A. (2017b). Requirement for cystatin C testing in chronic kidney disease: a retrospective population-based study. *British Journal of General Practice*, 67(663), e732–e735. <https://doi.org/10.3399/BJGP17X692585>
- Lees, J. S., Rutherford, E., Stevens, K. I., Chen, D. C., Scherzer, R., Estrella, M. M., Sullivan, M. K., Ebert, N., Mark, P. B., & Shlipak, M. G. (2022). Assessment of Cystatin C Level for Risk Stratification in Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Network Open*, 5(10), e2238300–e2238300. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.38300>
- Lees, J. S., Welsh, C. E., Celis-Morales, C. A., Mackay, D., Lewsey, J., Gray, S. R., Lyall, D. M., Cleland, J. G., Gill, J. M. R., Jhund, P. S., Pell, J., Sattar, N., Welsh, P., & Mark, P. B. (2019). Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nature Medicine*, 25(11), 1753–1760. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0627-8>
- Li, Y., Yang, S., Peng, D., Zhu, H. M., Li, B. Y., Yang, X., Sun, X. L., & Zhang, M. (2020). Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*, 8(20), 4726. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V8.I20.4726>
- Lin, Y. L., Chang, I. C., Liou, H. H., Wang, C. H., Lai, Y. H., Kuo, C. H., & Hsu, B. G. (2021). Serum indices based on creatinine and cystatin C predict mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Scientific Reports 2021 11:1*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96447-9>
- Matuszewski, M., Reznikov, Y., Pruc, M., Peacock, F. W., Navolokina, A., Juárez-Vela, R., Jankowski, L., Rafique, Z., & Szarpak, L. (2022). Prognostic Performance of Cystatin C in

- COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/IJERPH192114607>
- Mindikoglu, A. L., Opekun, A. R., Mitch, W. E., Magder, L. S., Christenson, R. H., Dowling, T. C., Weir, M. R., Seliger, S. L., Howell, C. D., Raufman, J. P., Rana, A., Goss, J. A., Khaderi, S. A., & Vierling, J. M. (2018). Cystatin C is a Gender-Neutral Glomerular Filtration Rate Biomarker in Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(3), 665. <https://doi.org/10.1007/S10620-017-4897-Z>
- Mooney, J. F., Croal, B. L., Cassidy, S., Lee, V. W., Chow, C. K., Cuthbertson, B. H., & Hillis, G. S. (2019). Relative value of cystatin C and creatinine-based estimates of glomerular filtration rate in predicting long-term mortality after cardiac surgery: a cohort study. *BMJ Open*, 9(9). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2019-029379>
- Nateghi Haredasht, F., Viaene, L., Vens, C., Callewaert, N., De Corte, W., & Pottel, H. (2022). Comparison between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate in the Follow-Up of Patients Recovering from a Stage-3 AKI in ICU. *Journal of Clinical Medicine*, 11(24). <https://doi.org/10.3390/JCM11247264>
- Nguyen, H., Nguyen, L., Nguyen, T., Le, P., Nguyen, T., Nguyen, N., & Nguyen, K. (2022). Sensitivity and specificity of serum cystatin C and creatinine in detecting early stages of chronic kidney disease in Vietnamese patients with hypertension. *Arterial Hypertension*, 26(4), 153–163. <https://doi.org/10.5603/AH.A2022.0021>
- Pinsino, A., Fabbri, M., Braghieri, L., Bohn, B., Gaudig, A. J., Kim, A., Takeda, K., Naka, Y., Sayer, G. T., Uriel, N., Demmer, R. T., Faillace, R. T., Husain, S. A., Mohan, S., Colombo, P. C., & Yuzefpolskaya, M. (2022). The difference between cystatin C- and creatinine-based assessment of kidney function in acute heart failure. *ESC Heart Failure*, 9(5), 3139–3148. <https://doi.org/10.1002/EHF2.13975>
- Qiu, X., Liu, C., Ye, Y., Li, H., Chen, Y., Fu, Y., Liu, Z., Huang, X., Zhang, Y., Liao, X., Liu, H., Zhao, W., & Liu, X. (2017). The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(42), 72985. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.20271>
- Rothenbacher, D., Rehm, M., Iacoviello, L., Costanzo, S., Tunstall-Pedoe, H., Belch, J. J. F., Söderberg, S., Hultdin, J., Salomaa, V., Jousilahti, P., Linneberg, A., Sans, S., Padró, T., Thorand, B., Meisinger, C., Kee, F., McKnight, A. J., Palosaari, T., Kuulasmaa, K., ... Koenig, W. (2020). Contribution of cystatin C- and creatinine-based definitions of chronic kidney disease to cardiovascular risk assessment in 20 population-based and 3 disease cohorts: the BiomarCaRE project. *BMC Medicine*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12916-020-01776-7/FIGURES/5>
- Sapkota, S., Khatiwada, S., Shrestha, S., Baral, N., Maskey, R., Majhi, S., Chandra, L., & Lamsal, M. (2021). Diagnostic Accuracy of Serum Cystatin C for Early Recognition of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Nephrology*, 2021(1), 8884126. <https://doi.org/10.1155/2021/8884126>
- Shardlow, A., McIntyre, N. J., Fraser, S. D. S., Roderick, P., Raftery, J., Fluck, R. J., McIntyre, C. W., & Taal, M. W. (2017). The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLOS Medicine*, 14(10), e1002400. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002400>

- Solís Espín, M. P., Benavides Vásconez, G. P., Vásconez Pazmiño, E. L., & Campoverde Lupercio, A. N. (2020). Correlación de cistatina “C” y creatinina sérica frente al filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética. *Cambios Rev. Méd*, 22–28. <https://doi.org/10.36015/CAMBIOS.V19.N1.2020.338>
- Taha, M. M., Mahdy-Abdallah, H., Shahy, E. M., Helmy, M. A., & ElLaithy, L. S. (2023). Diagnostic efficacy of cystatin-c in association with different ACE genes predicting renal insufficiency in T2DM. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32012-w>
- Van, T. N., Ha, L. P., Thao, D. P., Binh, M. N. T., Thi, M. H., Quang, T. H., & Dam, L. T. P. (2022). The Level of Plasma Cystatin C in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephro-Urology Monthly* 2022 14:2, 14(2), 123517. <https://doi.org/10.5812/NUMONTHLY-123517>
- Wei, L., Ye, X., Pei, X., Wu, J., & Zhao, W. (2014). Reference Intervals for Serum Cystatin C and Factors Influencing Cystatin C Levels Other than Renal Function in the Elderly. *PLoS ONE*, 9(1), 86066. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0086066>
- West, M., Kirby, A., Stewart, R. A., Blankenberg, S., Sullivan, D., White, H. D., Hunt, D., Marschner, I., Janus, E., Kritharides, L., Watts, G. F., Simes, J., & Tonkin, A. M. (2022). Circulating Cystatin C Is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Outcomes, Development of Renal Impairment, and Long-Term Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The LIPID Study. *Journal of the American Heart Association*, 11(5). https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020745/SUPPL_FILE/JAH37060-SUP-0001-SUPINFO.PDF
- Wu, X., Xu, G., & Zhang, S. (2020). Association Between Cystatin C and Cardiac Function and Long-Term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e919422-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.919422>
- Xie, J., & Jie, S. (2022). The value of cystatin C in evaluating the severity and prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07320-7>
- Xu, B., Zhang, Y. M., Yang, Y. W., Liu, Y. S., & Feng, J. F. (2019). Diagnostic performance of serum cystatin C and complement component 1q in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-019-2065-X>
- Yong, Z., Pei, X., Zhu, B., Yuan, H., & Zhao, W. (2017). Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Scientific Reports* 2017 7:1, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep41012>
- Ziegelasch, N., Vogel, M., Müller, E., Tremel, N., Jurkutat, A., Löffler, M., Terliesner, N., Thiery, J., Willenberg, A., Kiess, W., & Dittrich, K. (2019a). Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 34(3), 449. <https://doi.org/10.1007/S00467-018-4087-Z>
- Ziegelasch, N., Vogel, M., Müller, E., Tremel, N., Jurkutat, A., Löffler, M., Terliesner, N., Thiery, J., Willenberg, A., Kiess, W., & Dittrich, K. (2019b). Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatric Nephrology*, 34(3), 449–457. <https://doi.org/10.1007/S00467-018-4087-Z/TABLES/3>