

Estimación del filtrado glomerular por valores séricos de creatinina y cistatina C en adultos con drepanocitosis

Estimation of glomerular filtration rate using serum creatinine and cystatin C in adults with sickle cell anemia

Julio Dámaso Fernández Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1949-443x>

Yamila Rodríguez Jiménez² <https://orcid.org/0000-0002-6125-048x>

Pedro Sánchez Frenes³ <https://orcid.org/0000-0002-2088-3723>

Martha Patricia Casanova González¹ <https://orcid.org/0000-0002-8553-0822>

Claudia Tamara Fernández González¹ <https://orcid.org/0000-0001-8953-1219>

Flora Amanda Fernández Villares² <https://orcid.org/0000-0001-6656-7665>

¹Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

³Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos., Cuba.

*Autor para la correspondencia: jfernandez@gal.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La estimación del filtrado glomerular a partir de la concentración sérica de creatinina en pacientes con drepanocitosis, es anormal cuando hay un deterioro extenso de la función renal.

Objetivos: Evaluar la estimación del filtrado glomerular con el uso de creatinina, de cistatina C y de ambas determinaciones, en adultos con drepanocitosis.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se incluyeron 44 adultos con drepanocitosis en quienes se estimó el filtrado glomerular, con el uso de creatinina, de cistatina C y de ambas, según las fórmulas de CDK-EPI.

Resultados: Se encontraron discrepancias en el filtrado glomerular estimado por creatinina, por cistatina C y por ambas (medias: $112,2 \pm 28,4$; $55,7 \pm 23,1$ y $75,1 \pm 24,7$ mL/min/ $1,73$ m²; respectivamente). Los porcentajes más elevados de pacientes con hiperfiltración por creatinina corresponden al genotipo SS y todos los que tiene enfermedad renal crónica en estadio 4 (filtrado

estimado por cistatina C y mediante la combinación de ambos marcadores), tienen este tipo de hemoglobinopatía. La hiperfiltración fue más común en los más jóvenes y la disminución del filtrado en los mayores de 40 años.

Conclusiones: La estimación del filtrado glomerular muestra diferencias entre los tres métodos estudiados. Con el uso de creatinina está sobrestimado y una elevada proporción de pacientes son clasificados como con hiperfiltración. El uso de la cistatina C o la combinación de ambas determinaciones, pudieran ofrecer una estimación más exacta del filtrado glomerular en pacientes con drepanocitosis.

Palabras clave: anemia de células falciformes; insuficiencia renal crónica; tasa de filtración glomerular; cistatina C.

ABSTRACT

Introduction: The estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of creatinine in patients with sickle cell disease is abnormal when there is an extensive deterioration of renal function.

Objective: To estimate the glomerular filtration rate with the use of creatinine, cystatin C and both determinations, in adults with sickle cell disease. Determine if there are differences between these methods.

Methods: Observational, descriptive cross-sectional study. Forty-four adults with sickle cell disease were included in whom the glomerular filtration rate was estimated using creatinine, cystatin C and both, according to the CDK-EPI formulas.

Results: Discrepancies were found in the glomerular filtration rate estimated by creatinine, by cystatin C and by both (means: 112.2 ± 28.4 ; 55.7 ± 23.1 and 75.1 ± 24.7 mL/min/1.73 m²; respectively). The highest percentages of patients with creatinine hyperfiltration correspond to the SS genotype and all those with stage 4 chronic kidney disease (estimated filtration by cystatin C and by the combination of both markers), have this type of hemoglobinopathy. Hyperfiltration was more common in the youngest and decreased filtration in those older than 40 years.

Conclusions: The estimation of the glomerular filtration rate shows differences between the three methods studied. With the use of creatinine, it is overestimated and a high proportion of patients are classified as having hyperfiltration. The use of cystatin C or the combination of both determinations could offer a more accurate estimate of glomerular filtration rate in patients with sickle cell disease.

Keywords: sickle cell anemia; chronic renal failure; glomerular filtration rate; cystatin C.

Recibido: 14/05/2022

Aceptado: 16/06/2022

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes con drepanocitosis. Para evaluar el grado de deterioro de la función renal, se utiliza la estimación del filtrado glomerular (eFG).

Los marcadores clásicos utilizados para la eFG no identifican daño renal en estadios tempranos en pacientes con anemia drepanocítica. Entre las sustancias endógenas la más usada es la creatinina, producto final del catabolismo del músculo. Tiene como ventajas que su determinación es barata y disponible en todos los laboratorios y como limitaciones que puede variar la concentración sérica en relación con la edad, género, ejercicio físico, masa muscular, además de estar sujeta a interferencias analíticas de sustancias como la glucosa, ácido úrico, cetonas y cefalosporinas.⁽¹⁾

En condiciones normales la depuración de creatinina sobreestima el filtrado glomerular (FG) en 10-20 mL/min/1,73 m², porque además de la filtrada por el glomérulo, entre 5 y 10 % de la excreción urinaria, proviene de secreción tubular. Los niveles plasmáticos de creatinina son bajos en enfermos con drepanocitosis, debido a su excreción supranormal por la orina, solo aumentan en estadios avanzados de la nefropatía.⁽²⁾

En la actualidad se estudia nuevos marcadores para el diagnóstico y predicción de la evolución de la ERC, pero la mayoría de estos marcadores no están disponibles en la práctica médica habitual debido a su elevado costo.⁽³⁾

En el año 1985 *Simonsen* propuso la concentración sérica de cistatina C como medida del rango de FG. Esta sustancia es eliminada exclusivamente por filtración glomerular, tiene mayor sensibilidad que la de creatinina para detectar pequeños cambios de la función renal en diferentes poblaciones y su nivel se correlaciona con el FG en pacientes con drepanocitosis y ERC.^(4,5)

La investigación se realizó con el objetivo de evaluar la estimación del FG en adultos con drepanocitosis, con el uso de creatinina, cistatina C y de ambas.

Métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado en el Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos.

Se incluyó pacientes con diagnóstico confirmado de drepanocitosis mediante electroforesis de hemoglobina (Hb) y estudio familiar y voluntariedad de participar en el estudio expresada mediante un consentimiento informado.

Se excluyeron los que presentaron alguna complicación aguda de la enfermedad en el momento de realizarse las determinaciones de laboratorio (exclusión temporal, se aplazaba por tres meses), los pacientes con ERC en estadios 4 y 5 ($eFG \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) identificados antes del inicio del estudio, embarazadas y mujeres que estuvieran lactando.

De una población de 72 adultos con drepanocitosis seguidos en consulta de hemoglobinopatías (universo), 61 pacientes acudieron al menos a una consulta durante el año 2019. De ellos 5 tenían algún criterio de exclusión, 44 cooperaron con el estudio y estuvieron disponibles para realizar las evaluaciones correspondientes (muestreo no probabilístico accidental).

Por revisión de las historias clínicas se tomaron datos de identidad del paciente y tipo de hemoglobinopatía.

Se registró la asociación con otras enfermedades y la presencia o no de disfunción crónica de órganos (DCO) relacionada con la drepanocitosis.

Las mediciones de las variables relacionadas al funcionamiento renal (creatinina y cistatina C) se efectuaron mediante el método fotométrico en equipo marca Hitachi serie 902. Los reactivos y controles utilizados fueron de la firma Roche.

Los rangos de referencia aceptados fueron los siguientes:

- creatinina: hombres 64-104 $\mu\text{mol/L}$ y mujeres 49-90 $\mu\text{mol/L}$
- cistatina C: 0,59-1,03 mg/L

Los coeficientes de variación intraensayo fueron:

- creatinina: entre 0,36 y 0,71 %
- cistatina C: entre 0,7 y 1,22 %

Se estimó el FG con creatinina, cistatina C y con creatinina más cistatina C, según las fórmulas de CDK-EPI.^(6,7) La ERC se clasificó según los criterios KDIGO 2012.⁽⁸⁾

Procesamiento estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 21,0. Se calculó la media (X) y desviación estándar (DE) de las variables cuantitativas, para su comparación se utilizó la prueba Chi cuadrado. En el caso de las variables cualitativas, se estimó la distribución de frecuencias.

La hipótesis nula (H_0) contempló la igualdad de los promedios de la estimación del FG por los tres métodos y la hipótesis alternativa (H_1) planteó la existencia de diferencias entre grupos.

Para la prueba de hipótesis se realizó análisis estadístico en dos etapas:

Primero se verificó el supuesto de normalidad de las variables mediante las pruebas Kolmogorov-Smirnov (KS) y prueba KS modificada. Una vez verificado el requisito de normalidad de las tres estimaciones, se realizó el análisis de varianza (ANOVA) y se logró constatar igualdad.

Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor $p < 0,05$ con un nivel de confianza de 95 %.

Se realizó además una prueba de hipótesis T para la comparación de medias de muestras relacionadas. La comparación se realizó 2 a 2 (FG creatinina-FG cistatina C, FG creatinina-FG ambas, FG cistatina C- FG ambas).

Consideraciones éticas

El estudio se realizó según lo establecido en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial (Declaración de Helsinki y sus posteriores clarificaciones).

Resultados

La edad osciló entre 21 y 72 años, con una media de $49,38 \pm 12,5$ años. Las características generales de los 44 pacientes estudiados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1- Caracterización general de los pacientes estudiados (n=44)

Variable	n	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	12	27,3
Femenino	32	72,7
<i>Hemoglobinopatía</i>		
Hb SS	28	63,6
Hb SC	12	27,3
Hb S β	4	9,1
<i>Disfunción crónica de órganos (no renal)</i>		
Sin disfunción orgánica	22	50,0
Con disfunción orgánica	22	50,0
Úlceras en miembros inferiores	5	11,4
Osteonecrosis	4	9,1
Accidente vascular encefálico	4	9,1
Sordera neurosensorial	4	9,1
Insuficiencia cardíaca	4	9,1
Retinopatía	4	9,1
Hepatopatía crónica	3	6,8
Hipertensión pulmonar	3	6,8
Enfermedad pulmonar crónica	2	4,5
<i>Tratamiento con hidroxiurea</i>	16	36,4

Al estudiar los marcadores de disfunción renal, se manifiestan concentraciones séricas normales de creatinina en 68,2 % de los pacientes y de cistatina C en solo 13,6 %.

Entre los enfermos con hemoglobinopatía SS, 25 (89,3 %) tienen aumento de la cistatina C y 4 pacientes (14,3 %) presentan aumento de la creatinina.

En el caso de los que tienen HbSC se demostró creatinina elevada en 4 (33,3 %) y cistatina C por encima de los valores de referencia en 11 (91,7 %). En todos los enfermos con S β talasemia la creatinina es normal, mientras que en 50 % la cistatina C está aumentada.

Los porcentajes de pacientes con elevación de la creatinina se incrementan según aumenta la edad (10,5 % en el grupo de 18 a 40; 20 % en el de 41 a 59 y 40 % en los de 60 años y más). Todos los mayores de 40 años tienen aumento de los niveles de cistatina C.

En las estimaciones del FG por creatinina, por cistatina C y por ambas, [112,2 \pm 28,4; 55,7 \pm 23,1 y 75,1 \pm 24,7 (mL/min/1,73 m²) respectivamente], se demostraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en el análisis de varianza como en las pruebas T ($p=0,0000$).

Por creatinina se obtiene una eFG mayor y la realizada por ambas determinaciones, se acerca más a la obtenida por cistatina C solamente. Los valores individuales obtenidos en cada paciente se representan en la Figura.

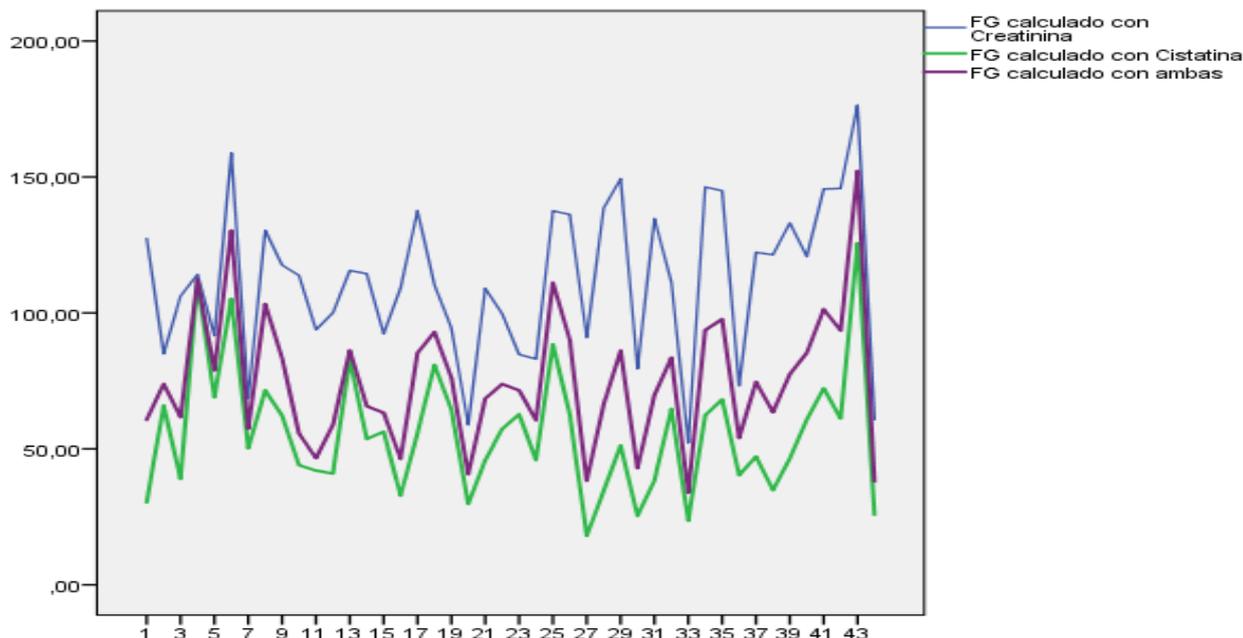


Fig. - Filtrado glomerular estimado por creatinina, por cistatina C y por ambas según valor obtenido en cada paciente (mL/min/1,73 m²).

En el análisis por sexos, se definen porcentajes elevados con eFG ≥ 90 mL/min/1,73 m² por creatinina, tanto en hombres como en mujeres y que ningún paciente se encontraba en los estadios 3b, 4 y 5 de la ERC según criterios KDIGO 2012.

Los enfermos con estadios 3b (30-44 mL/min/1,73 m²) y 4 (15-29 mL/min/1,73 m²) detectados con el uso de cistatina C, representan la tercera parte de los estudiados, con frecuencias similares en mujeres (34,4 %) y en hombres (33,4 %) (Tabla 2).

En la estimación del FG con la combinación de ambas determinaciones, el mayor porcentaje de las mujeres tienen filtrado normal y en los hombres es más común el aumento del FG, en todos los casos la eFG resulta superior a 130 mL/min/1,73 m², umbral aceptado para definir la hiperfiltración.⁽⁹⁾ La misma proporción de hombres y mujeres (24,9 %) tienen ERC en estadios 3a y 3b.

Tabla 2- Distribución de pacientes según sexo y estimación del filtrado glomerular por creatinina, por cistatina C y por ambas

Estimación del filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	Femenino (n=32)		Masculino (n=12)		Total (n=44)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Por creatinina</i>						
≥ 90	26	81,3	9	75,0	35	79,5
60-89	5	15,6	2	16,7	7	15,9
45-59	1	3,1	1	8,3	2	4,5
30-44	-	-	-	-	-	-
15-29	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-
<i>Por cistatina C</i>						
≥ 90	2	6,2	1	8,3	3	6,8
60-89	11	34,4	5	41,6	16	36,4
45-59	8	25,0	2	16,7	10	22,7
30-44	8	25,0	2	16,7	10	22,7
15-29	3	9,4	2	16,7	5	11,4
<15	-	-	-	-	-	-
<i>Por creatinina + cistatina C</i>						
≥ 90	6	18,8	5	41,7	11	25,0
60-89	18	56,3	4	33,3	22	50,0
45-59	5	15,6	1	8,3	6	13,6
30-44	3	9,3	2	16,6	5	11,4
15-29	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-

El análisis por tipo de hemoglobinopatía revela que los porcentajes más elevados de pacientes con aumento del FG estimado por creatinina corresponden al genotipo SS.

De los 35 casos con esta condición , 13 (40,6 % de los SS y 29,5 % del total) tienen hiperfiltración.

Todos los enfermos con ERC en estadio 3b, según eFG por cistatina C y con la combinación de ambos marcadores, tienen hemoglobinopatía SS (Tabla 3).

Tabla 3- Distribución de pacientes según tipo de hemoglobinopatía y estimación del filtrado glomerular por creatinina, por cistatina C y por ambas

Estimación del filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	SS (n=28)		SC (n=12)		Sβ (n=4)		Total (n=44)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Por creatinina</i>								
≥ 90	23	82,1	8	66,7	4	100	35	79,5
60-89	3	10,7	4	33,3	0	0	7	15,9
45-59	2	7,1	0	0	0	0	2	4,5
30-44	-	-	-	-	-	-	-	-
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Por cistatina C</i>								
≥ 90	2	7,1	0	0	1	25,0	3	6,8
60-89	7	25,0	6	50,0	3	75,0	16	36,4
45-59	7	25,0	3	25,0	0	0	10	22,7
30-44	7	25,0	3	25,0	0	0	10	22,7
15-29	5	17,9	0	0	0	0	5	11,4
<15	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Por creatinina+cistatina C</i>								
≥ 90	8	28,6	1	8,3	2	50,0	11	25,0
60-89	13	46,4	7	58,3	2	50,0	22	50,0
45-59	2	7,1	4	33,3	0	0	6	13,6
30-44	5	17,9	0	0	0	0	5	11,4
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-

Los 19 pacientes del grupo de edad comprendido entre 18 y 40 años, tienen aumento del FG estimado por creatinina, de ellos 11 (57,9 %) presentan hiperfiltración.

De manera análoga, en todos los mayores de 60 años, se detectó FG por debajo de 60 mL/min/1,73 m² al calcularlo con el uso de cistatina C. Con ambos parámetros, predomina el aumento del FG en los más jóvenes y más de la mitad de los mayores de 40 años tienen FG normal (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución Distribución de pacientes según grupos de edades y estimación del filtrado glomerular por creatinina, por cistatina C y por ambas.

Estimación del filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	Grupos de edades (años)						Total (n=44)	
	18-40 (n=19)		41-59 (n=20)		60 y más (n=5)		n	%
	n	%	n	%	n	%		
<i>Por creatinina</i>								
≥ 90	19	100	14	70,0	2	40,0	35	79,5
60-89	0	0	5	25,0	2	40,0	7	15,9
45-59	0	0	1	5,0	1	20,0	2	4,5
30-44	-	-	-	-	-	-	-	-
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Por cistatina C</i>								
≥ 90	3	15,8	0	0	0	0	3	6,8
60-89	9	47,4	7	35,0	0	0	16	36,4
45-59	3	15,8	5	25,0	2	40,0	10	22,7
30-44	4	21,0	4	20,0	2	40,0	10	22,7
15-29	0	0	4	20,0	1	20,0	5	11,4
<15	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Por creatinina+cistatina C</i>								
≥ 90	9	47,4	2	10,0	0	0	11	25,0
60-89	8	42,1	12	60,0	2	40,0	22	50,0
45-59	2	10,5	2	10,0	2	40,0	6	13,6
30-44	0	0	4	20,0	1	20,0	5	11,4
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-

Discusión

La edad media de los pacientes sobrepasó los 40 años. La mayoría de los nacidos con drepanocitosis en países desarrollados alcanzan la adultez. Según el Registro Nacional de Hemoglobinopatías del Reino Unido (nhr.mdsas.com), en 2017, 23 % de los enfermos eran mayores de 40 años y en la cohorte de seguimiento de pacientes de Jamaica, más de la mitad sobrepasan esta edad.⁽¹⁰⁾ En Cuba la probabilidad de supervivencia a los 45 años es 70 %.⁽¹¹⁾ Conforme a lo reportado en investigaciones nacionales, hubo predominio del sexo femenino y del genotipo SS.⁽¹¹⁾

El hallazgo de que la mitad tuvieran DCO no representa la prevalencia verdadera en los pacientes incluidos, ni en el universo de enfermos de la provincia, porque se excluyeron los casos con ERC en estadios 4 y 5.

La DCO es la causa primaria de muerte en la drepanocitosis.^(12,13) Se describe que 59,3% de los enfermos presentan daño de al menos un órgano y que 24 % tienen en más de uno.⁽¹⁴⁾ La ERC es el fallo orgánico crónico que más se relaciona con defunciones y mortalidad temprana en 16 a 18 % de los pacientes.⁽¹⁵⁾ Su prevalencia aumenta con la edad, en los mayores de 40 años es superior a 50 %.⁽¹⁶⁾ La concentración sérica de creatinina aumenta en los enfermos con drepanocitosis solo cuanto el FG se ha reducido cerca del 50 %. Como la secreción tubular es la forma predominante de excreción de este producto, cuando el FG es menor de 40 ml/min/1,73 m², el resultado de su concentración en plasma, pudiera no brindar una evaluación del FG en adultos con drepanocitosis con desórdenes del metabolismo y disfunción tubular.⁽¹⁷⁾ Las alteraciones de la función de los túbulos proximales, en parte relacionada con el uso crónico de analgésicos, provoca aumento en el aclaramiento de creatinina y probablemente de otros marcadores.⁽¹⁸⁾

Los resultados de este estudio coinciden con otros autores respecto a que a hiperfiltración es más frecuente en los jóvenes y declina con la edad.^(19,20) Este hallazgo se mantuvo independientemente de la sustancia utilizada, pero pudiera estar sobreestimada en las determinaciones basadas en los niveles séricos de creatinina.

La creatinina es el biomarcador endógeno más ampliamente utilizado para estimar el FG y aceptado para medir la función renal. La ecuación de Cockcroft-Gault fue la primera desarrollada para estimar el aclaramiento de creatinina e incluye la edad, sexo y el peso corporal. Aunque es menos exacta que otras desarrolladas posteriormente, continúa como la usada para establecer dosis de acuerdo al FG en la mayoría de las guías farmacológicas.

Las estimaciones por MDRD y por CKD-EPI consideran también las variaciones de la generación de creatinina con la edad, sexo y grupo étnico. Las tres ecuaciones tienen exactitud limitada en pacientes con masa corporal muy baja o muy alta, con altas tasa de filtrado glomerular, edad avanzada y que pertenecen a grupos étnicos no blancos, no negros.^(21,22)

La cistatina C tiene bajo peso molecular y una tasa de producción estable por las células nucleadas. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares, por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. La concentración plasmática aumenta proporcionalmente a la reducción del FG, por lo que es considerada como alternativa potencial para la eFG.⁽²³⁾

Las ecuaciones basadas en cistatina C, tienen como ventajas que están menos sujetas al efecto de la edad, sexo y color de la piel.^(24,25) Varios estudios han demostrado su superioridad para la eFG en pacientes con diabetes mellitus, VIH/SIDA, ancianos, insuficiencia renal aguda incipiente, pacientes críticos y con drepanocitosis.^(9,15,17,21) Aunque la cistatina C es recomendada por guías internacionales, su uso no está bien establecido en la práctica médica habitual.

Las ecuaciones que combinan creatinina y cistatina C, brindan la eFG más precisa y exacta.⁽²⁶⁾

La adición de la determinación de cistatina C en el cálculo, aumenta significativamente la correlación de la eFG con el riesgo de morir, de enfermedad cardiovascular y de ERC terminal.⁽²⁷⁾

Las divergencias encontradas entre los resultados de las estimaciones del FG por creatinina y por cistatina C, concuerda con lo expuesto por otros autores.^(25,28,29)

Este estudio tuvo como limitaciones que la muestra es relativamente pequeña, pero puede ser representativa de la población de adultos con drepanocitosis en la provincia. Además, las estimaciones realizadas no se compararon con métodos de aclaramiento de marcadores exógenos como la inulina o marcadores isotópicos, considerados como “pruebas de oro” para valorar el FG con alto grado de exactitud.

En Cuba es una práctica generalizada estimar el FG a partir de los niveles séricos de creatinina. Los resultados de esta investigación, pudieran estimular el uso de la cistatina C en el seguimiento de los pacientes con drepanocitosis. La eFG muestra diferencias entre los tres métodos estudiados, con el uso de creatinina una elevada proporción de enfermos son clasificados como con hiperfiltración. El uso de la cistatina C o la combinación de ambas determinaciones, pudieran ofrecer una estimación más exacta del FG en pacientes con drepanocitosis y detectar precozmente el deterioro de la función renal.

Referencias bibliográficas

1. Medina-Arnaudo GI, Luján PR, Chiurchiu C, De la Fuente J, Capra RH. Evaluación de ecuaciones que utilizan cistatina c para estimar filtrado glomerular en adultos sanos candidatos a donantes renales. Rev Fac Ciencias Médicas. 2017;74(3):243-50. DOI: <https://10.31053/1853.0605.v74.n3.14814>
2. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, *et al.* Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. Am J Hematol. 2011 Jul; 86(7):559–66. DOI: <https://10.1002/ajh.22045>
3. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. Int J Mol Sci. 2017 Aug 4;18:1702. DOI: <https://10.3390/ijms18081702>
4. Simonsen O, Grubb A and Thysell H. The blood serum concentration of cystatin c (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest. 1985 Apr;45(2):97-101. DOI: <https://10.3109/00365518509160980>

5. El-Gamasy MA, El-Naghy WS. Early Predictors of renal dysfunction in pediatric patients with sickle cell disease. *Indian J Nephrol*. Jan-Feb 2019;29(1):28-33. DOI: https://10.4103/ijn.IJN_40_18
6. Florkowski CM, Chew-Harris JS: Methods of estimating GFR – different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011 May;32(2):75–9.
7. Lebensburger JD, Cutter GR, Howard TH, Muntner P, Feig DI. Evaluating risk factors for chronic kidney disease in pediatric patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol*. 2017 Sept;32(9):1565–73. DOI: <https://10.1007/s00467-017-3658-8>
8. Work Group KDIGO 2012. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–163.
9. Yee MEM, Lane PA, Archer DR, Joiner CH, Eckman JR, Guasch A. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C and creatinine in adults with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):E598-9. DOI: <https://10.1002/ajh.24840>
10. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: The Jamaican cohort study from birth. *PLoS One*. 2018 Mar 1;13(3):e0192710. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0192710>
11. Machín-García SA, Svarch E, Agramonte-Llanés OM, Menéndez-Veitía A, Lam-Díaz RM. Morbilidad y mortalidad de 599 pacientes con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2022 [acceso 21/04/2022];38 (1) Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1519>
12. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8 2017(1):435-9. DOI: <https://10.1182/asheducation-2017.1.435>
13. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, *et al*. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):626-36. DOI: <https://10.3324/haematol.2016.153791>
14. Chaturvedi S, Ghafari DL, Jordan N, Kassim A, Rodeghier M, DeBaun MR. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: a retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1153–60. DOI: <https://10.1002/ajh.25202>
15. Niss O, Lane A, Asnani MR, Yee ME, Raj A, Creary S, *et al*. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. *Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1501-11. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019001378>
16. Derebail VK, Ciccone EJ, Zhou Q, Kilgore RR, Cai J, Ataga KI. Progressive decline in estimated GFR in patients with sickle cell disease: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jul; 74(1):47-55. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019001378>

17. Tantawy AAG, Adly AAM, Ismail EAR, Abdelazeem M. Clinical predictive value of cystatin C in pediatric sickle cell disease: a marker of disease severity and subclinical cardiovascular dysfunction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Nov;23(8):1010-7. DOI: <https://10.1177/1076029616665921>
18. Isaza-López MC, Rojas-Rosas LF, Echevarría-Ospina L, Serna Higueta LM. Caracterización de las complicaciones renales en pacientes con anemia de células falciformes. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(1):51-7. DOI: <https://10.32641/rchped.v91i1.1274>
19. Lebensburger JD, Aban I, Pernell B, Kasztan M, Feig DI, Hilliard LM, *et al*. Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. *Am J Hematol*. 2019 Apr;94(4):417–23. DOI: <https://10.1002/ajh.25390>
20. Aloni MN, Ngiyulu RM, Ekulu PM, Mbutiwi FI, Makulo JR, Gini-Ehungu JL, *et al*. Glomerular hyperfiltration is strongly correlated with age in Congolese children with sickle cell anaemia. *Acta Paediatr*. 2017 May;106(5):819-24. DOI: <https://10.1111/apa.13784>
21. Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, B Windham G, McAdams-DeMarco M, *et al*. Frailty, kidney function, and polypharmacy: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2017 Feb;69(2):228–36. DOI: <https://10.1053/j.ajkd.2016.08.034>
22. Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 May;102(3):405-19. DOI: <https://10.1002/cpt.729>
23. Benoit SW, Kathman T, Patel J, Stegman M, Cobb C, Hoehn J, *et al*. GFR estimation after cystatin C reference material change. *Kidney Int Rep*. 2020 Dec 7;6(2):429–36. DOI: <https://10.1016/j.ekir.2020.11.028>
24. Hsu C, Yang W, Parikh RV, Anderson AH, Chen TK, Cohen DL, *et al*. Race, genetic ancestry, and estimating kidney function in CKD. *N Engl J Med* 2021 Nov 4;385(19):1750-60. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2103753>
25. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, *et al*. New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021 Nov 4;385(19):1737-49. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2102953>
26. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, *et al*. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis*. 2011 Oct;58(4):682-4. DOI: <https://10.1053/j.ajkd.2011.05.019>
27. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, *et al*. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5 369(10):932-43. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1214234>

28. Willey JZ, Moon YP, Husain SA, Elkind MSV, Sacco RL, Wolf M, *et al.* Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. PLoS ONE. 2020 Jan;15(1):e0226509. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0226509>
29. Wang CH, Rubinsky AD, Minichiello T, Shlipak MG, Price EL. Creatinine versus cystatin C: differing estimates of renal function in hospitalized veterans receiving anticoagulants. J Gen Intern Med. 2018 Aug;33(8):1299–306. DOI: <https://10.1007/s11606-018-4461-3>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Julio Dámaso Fernández Águila.

Curación de datos: Julio Dámaso Fernández Águila.

Análisis formal: Julio Dámaso Fernández Águila, Yamila Rodríguez Jiménez, Flora Amanda Fernández Villares.

Investigación: Julio Dámaso Fernández Águila, Yamila Rodríguez Jiménez, Claudia Tamara Fernández González, Flora Amanda Fernández Villares.

Metodología: Julio Dámaso Fernández Águila, Pedro Sánchez Frenes.

Administración del proyecto: Julio Dámaso Fernández Águila.

Supervisión: Martha Patricia Casanova González.

Redacción – borrador original: Julio Dámaso Fernández Águila, Yamila Rodríguez Jiménez, Pedro Sánchez Frenes.

Redacción – revisión y edición: Julio Dámaso Fernández Águila, Pedro Sánchez Frenes, Martha Patricia Casanova González.