

## Original breve

## Valores de cistatina C sérica en recién nacidos pretérmino en nuestro medio. Relación con valores de creatinina sérica y patologías de la prematuridad

Leonor Bardallo Cruzado<sup>a</sup>, Elena Pérez González<sup>b,\*</sup>, Zoraima Martínez Martos<sup>c</sup>, Carmen Bermudo Guitarte<sup>d</sup>, Mercedes Granero Asencio<sup>a</sup>, Salud Luna Lagares<sup>a</sup>, Mariano Marín Patón<sup>b</sup> y Juan Polo Padilla<sup>e</sup>

<sup>a</sup> UGC Neonatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Nefrología Pediátrica, UGC de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>c</sup> UGC de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> UGC Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>e</sup> Departamento de Bioestadística, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 11 de julio de 2014

Aceptado el 6 de marzo de 2015

On-line el 19 de junio de 2015

## Palabras clave:

Cistatina C

Creatinina

Pretérmino

## RESUMEN

**Antecedentes:** La cistatina C (CisC) es un marcador de función renal no tan influenciado como la creatinina (Cr) por agentes endógenos o exógenos, por lo que se propone como marcador en el pretérmino.

**Objetivos:** Determinar valores de CisC sérica en pretérminos en la primera semana de vida, comparándola con la Cr. Analizar modificaciones por patologías de la prematuridad.

**Método:** Estudio longitudinal, observacional, de cohortes prospectivo.

Grupos por edad gestacional (EG): grupo A (24-27 semanas), grupo B (28-33 semanas), grupo C (34-36 semanas). Se recogieron muestras de sangre al nacimiento, a las 48-72 h y a los 7 días.

**Estadística:** Programa SPSS v.20. Métodos estadísticos utilizados  $\chi^2$  y ANOVA.

**Resultados:** N = 109 pretérminos. CisC al nacimiento: 1,54 mg/l ( $\pm 0,28$ ), a las 48-72 h de vida: 1,38 mg/l ( $\pm 0,36$ ), a los 7 días: 1,50 mg/l ( $\pm 0,31$ ) ( $p < 0,05$ ). Cr al nacimiento: 0,64 mg/dl ( $\pm 0,17$ ), a las 48-72 h: 0,64 mg/dl ( $\pm 0,28$ ), a los 7 días: 0,56 mg/dl ( $\pm 0,19$ ) ( $p < 0,05$ ). Valores de CisC más bajos en pacientes con patología respiratoria e hipotensos ( $p < 0,05$ ) sin modificación según patologías restantes. No diferencias en valores de Cr según patología. Valores de creatinina más altos en pacientes  $\leq 1.500$  g ( $p < 0,05$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pg.elena@gmail.com](mailto:pg.elena@gmail.com) (E. Pérez González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.004>

0211-6995/© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** Descenso de CisC sérica a las 48-72 h de vida, siendo esta caída en el tiempo significativa ( $p < 0,05$ ), ascenso a los 7 días, en los 3 grupos de EG y sin diferencias en valores de CisC entre los grupos. Se requieren más estudios en pretérminos con patología respiratoria y situaciones de hipotensión. En  $\leq 1.500$  g la CisC es mejor marcador de filtrado glomerular (FG).

© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Serum cystatin C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Cystatin C  
Creatinine  
Premature infant

**Background:** Cystatin C (CysC) is a renal function marker that is not as influenced as creatinine (Cr) by endogenous or exogenous agents, so it is therefore proposed as a marker in preterm infants.

**Objectives:** To determine serum CysC values in preterm infants during the first week of life, compared to Cr. To analyze alterations caused by prematurity diseases.

**Method:** The design involved a longitudinal, observational study of prospective cohorts. Groups were based on gestational age (GA): Group A (24-27 weeks), Group B (28-33 weeks), Group C (34-36 weeks). Blood samples were collected at birth, within 48-72 hours and after 7 days of life.

**Statistics:** SPSS v.20 software was used. The statistical methods applied included chi-squared test and ANOVA.

**Results:** A total of 109 preterm infants were included in the study. CysC levels were: 1.54 mg/L ( $\pm 0.28$ ) at birth; 1.38 mg/L ( $\pm 0.36$ ) within 48-72 hours of life; 1.50 mg/L ( $\pm 0.31$ ) after 7 days ( $p < 0.05$ ). Cr levels were: 0.64 mg/dL ( $\pm 0.17$ ) at birth; 0.64 mg/dL ( $\pm 0.28$ ) within 48-72 hours; 0.56 mg/dL ( $\pm 0.19$ ) after 7 days ( $P < .05$ ). CysC values were lower in hypotensive patients and those with a respiratory disease ( $P < .05$ ), and no alterations associated with other diseases were observed. There were no differences in Cr levels associated with any disease. Creatinine levels were higher in patients  $\leq 1.500$  g ( $P < .05$ ).

**Conclusions:** Serum CysC decreased within 48-72 hours of life, and this decline showed significance ( $P < .05$ ). The levels increased after 7 days in all 3 GA groups, and there was no difference in CysC levels among the groups. More studies in preterm infants with hypotension and respiratory disease are required. CysC is a better glomerular filtration (GF) marker in  $\leq 1.500$  g preterm infants.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El mejor índice de valoración de función renal es la estimación de la filtración glomerular (FG). Los procedimientos de medida de dicho filtrado se basan en el aclaramiento renal de moléculas exógenas o endógenas. El marcador endógeno más utilizado es la creatinina. Dado que su producción es proporcional a la masa muscular del individuo y que se filtra libremente en el glomérulo pero también se secreta por el túbulo proximal, y que además no es suficientemente sensible para identificar estadios tempranos de daño renal, no representa el marcador más adecuado para la población pediátrica en general y para la población neonatal en particular. Como alternativa a la creatinina se han propuesto distintos marcadores biológicos, siendo la cistatina C (CisC) el más estudiado.

La CisC es una proteína catiónica no glucosilada de bajo peso molecular (13.343 Da), de 120 aminoácidos y 2 puentes

disulfuro. Tiene función protectora mediante la inhibición de enzimas que intervienen en el metabolismo proteico, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular y posible intervención en mecanismos de defensa frente a infecciones virales y bacterianas. La sintetizan de forma constante la mayoría de las células nucleadas, con un amplio volumen de distribución en los fluidos corporales. A nivel renal se filtra libremente por el glomérulo, debido a su bajo peso molecular y a su carga positiva a pH fisiológico, y se reabsorbe y cataboliza a nivel del túbulo proximal. En condiciones normales la concentración en orina es muy baja en ausencia de daño tubular. No se ve influenciada por la masa muscular, el estado de nutrición, la talla, la edad, el sexo, proteínas séricas, bilirrubina o fármacos, aunque puede tener variaciones en situaciones de disfunción tiroidea, tumores o enfermedades inflamatorias. Por todo ello, autores como Filler<sup>1,2</sup> recomiendan el uso de ecuaciones basadas en CisC en lugar de la fórmula de Schwartz para la estimación del FG en niños.

El FG es bajo en la vida fetal y neonatal. Aumenta después del nacimiento y alcanza un máximo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> entre las 3-5 semanas de vida en recién nacidos (RN) a término y prematuros<sup>3</sup>. Aproximadamente el 7,36% de los RN que nacen en nuestro medio son pretérmino y el 1,25% son menores de 1.500 g. Esta población requiere un marcador de filtración más adecuado que el actual, por sus características fisiológicas: bajo peso, bajo índice de masa corporal, escasa masa muscular, tendencia a la insuficiencia renal precoz, derivada de la propia prematuridad, como de la patología añadida y del uso de fármacos nefrotóxicos.

Se plantea este estudio al observar la dificultad de encontrar valores de referencia de CisC en neonatos, siendo estos valores definidos en un número reducido de pretérminos y solo durante los primeros 3 días posnatales. El estudio realizado determina dichos valores durante los primeros 7 días después del parto relacionándolos con la edad gestacional (EG) y con los niveles séricos de creatinina.

## Objetivos

- Determinar la concentración en suero de CisC como marcador de la función renal en RN pretérmino en la primera semana de vida en nuestra población, realizando estudio comparativo con la creatinina sérica.
- Analizar si la concentración sérica de CisC y creatinina se modifican por patologías propias de la prematuridad y/o fármacos nefrotóxicos.

## Material y métodos

Estudio longitudinal, observacional, de cohortes prospectivo.

Se realizó en la unidad de cuidados intensivos neonatales a partir de RN pretérmino nacidos y/o ingresados en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre julio de 2010 hasta mayo de 2012. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro. El consentimiento informado se obtuvo de los representantes legales de los neonatos. Se dividió a los pretérmino en 3 grupos según la edad gestacional (EG) (grado de prematuridad): grupo A (24-27 semanas), grupo B (28-33 semanas) y grupo C (34-36 semanas). Las variables analizadas fueron: EG, peso, sexo, administración de fármacos nefrotóxicos: antibióticos (cefotaxima, vancomicina, gentamicina), furosemida e ibuprofeno i.v. a dosis según peso en kilogramos, EG en semanas y días de vida posnatal según vademécum neofaxR versión 2011. No se ha realizado control farmacocinético de los fármacos que potencialmente se pueden monitorizar; coexistencia de patología respiratoria asociada (taquipnea transitoria o membrana hialina grado I-IV, aumentando el grado según la severidad del patrón radiológico), encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia renal aguda (IRA), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis e hipotensión severa (PA menor del percentil 3 según EG, sexo y días de vida<sup>4</sup>). Se recogieron muestras de sangre de CisC y de creatinina al nacimiento, a las 48-72 h de vida y a los 7 días. Las muestras de sangre se obtuvieron de arteria, vena o capilar durante los primeros 7 días después del parto, cuando se realizaron las extracciones rutinarias.

La CisC se midió en suero por nefelometría (*Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay*) (BNII Siemens) con certificado ERM-DA471/IFCC60 que asegura su estandarización y trazabilidad. La creatinina en suero se midió por método de Jaffe con analizador Cobas 6000 de Roche estandarizado frente a ID/MS (espectrometría de masa con dilución isotópica).

Para el cálculo de la precisión intraensayo de las determinaciones de CisC y creatinina sérica se eligieron 2 muestras diferentes, una de ellas de valor normal y la otra patológica, con concentraciones conocidas de ambas magnitudes y se introdujeron durante 21 veces consecutivas en los analizadores correspondientes para cada una de las técnicas. Como resultado obtuvimos los coeficientes de variación intraensayo que a continuación se especifican:

Cistatina: 1 mg/l CV 2,9% y 2,1 mg/l CV 2,9%.

Creatinina: 1,8 mg/l CV 2% y 8,5 mg/l CV 1,2%.

Para el cálculo de la precisión interensayo de las determinaciones de CisC y creatinina sérica, asimismo, se eligieron 2 muestras con concentraciones conocidas, de nuevo, normal y patológica, de ambas magnitudes, que se determinaron por duplicado durante 10 días consecutivos en los analizadores correspondientes para cada una de las técnicas. Como resultado obtuvimos los coeficientes de variación interensayo que a continuación se especifican:

Cistatina: 1 mg/l CV 2,6% y 2,1 mg/l CV 2,4%.

Creatinina: 1,8 mg/l CV 3,7% y 8,5 mg/l CV 2,8%.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20 y los métodos estadísticos utilizados fueron  $\chi^2$  y análisis de la varianza de medidas repetidas con un factor. El valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Número total de niños estudiados (n), 109 pretérminos: 62 varones (56,9%) y 47 (43,1%) mujeres. No hay diferencias entre grupos de EG por sexo ( $p = 0,97$ ). Grupo A: 10 pretérminos; grupo B: 50 pretérminos; grupo C: 49 pretérminos.

EG media de la población estudiada: 32 semanas, rango: 24-36 semanas; grupo A: 26 semanas, rango: 24-27 semanas; grupo B: 31 semanas, rango: 28-33 semanas; grupo C: 35 semanas, rango: 34-36 semanas.

Peso medio de la población estudiada, 1.767 g, rango 620-3.505 g; grupo A: 911 g, rango: 620-1.210 g; grupo B: 1.612 g, rango: 845-2.435 g; grupo C: 2.099 g, rango: 1.260-3.505 g.

En la [tabla 1](#) se muestran los valores de CisC y creatinina en suero al nacimiento y luego a las 48-72 h y a la semana de vida, así como los valores en cada subgrupo de población. En la [figura 1a](#) se muestra la evolución de los valores de CisC en cada grupo de EG a lo largo del tiempo. Se produce un descenso de la concentración sérica de CisC a las 48-72 h de vida y ascenso a los 7 días ( $p < 0,05$ ). Esta caída en el tiempo se produce en los 3 grupos de EG, y aunque los valores de CisC son más altos conforme aumenta la EG, en los pretérmino no hay diferencias entre grupos ( $p = 0,07$ ).

Tabla 1 – Valores de cistatina C y creatinina plasmática en la primera semana de vida y por grupos de edad gestacional

| Tiempo (p < 0,05)     |            |            | Grupos (p = 0,07)                         |   |   | Grupo A + B + C<br>(n = 109) |
|-----------------------|------------|------------|---|---|---|------------------------------|
|                       |            |            | Grupo A (n = 10)<br>(24-27 semanas<br>EG) | Grupo B (n = 50)<br>(28-33 semanas<br>EG) | Grupo C (n = 49)<br>(34-36 semanas<br>EG) |                              |
| Cistatina C (mg/l)    | Nacimiento | Media ± DE | 1,44 ± 0,28                               | 1,48 ± 0,24                               | 1,63 ± 0,31                               | 1,54 ± 0,28                  |
|                       |            | (rango)    | (0,91-1,81)                               | (0,94-2,00)                               | (0,94-2,56)                               | (0,91-2,56)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 1,49-1,60                    |
|                       | 48-72 h    | Media ± DE | 1,20 ± 0,28                               | 1,36 ± 0,28                               | 1,44 ± 0,44                               | 1,38 ± 0,36                  |
|                       |            | (rango)    | (0,91-1,89)                               | (0,99-2,40)                               | (0,20-2,71)                               | (0,20-2,71)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 1,32-1,48                    |
|                       | 7 días     | Media ± DE | 1,36 ± 0,22                               | 1,51 ± 0,34                               | 1,52 ± 0,28                               | 1,50 ± 0,31                  |
|                       |            | (rango)    | (1,05-1,74)                               | (0,76-2,81)                               | (1,21-2,80)                               | (0,76-2,81)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 1,47-1,57                    |
| Tiempo (p < 0,05)     |            |            | Grupos (p = 0,11)                         |   |   | Grupo A + B + C<br>(n = 109) |
|                       |            |            | Grupo A (n = 10)<br>(24-27 semanas<br>EG) | Grupo B (n = 50)<br>(28-33 semanas<br>EG) | Grupo C (n = 49)<br>(34-36 semanas<br>EG) |                              |
| Creatinina<br>(mg/dl) | Nacimiento | Media ± DE | 0,57 ± 0,19                               | 0,62 ± 0,18                               | 0,68 ± 0,14                               | 0,64 ± 0,17                  |
|                       |            | (rango)    | (0,40-1,00)                               | (0,30-1,00)                               | (0,40-1,20)                               | (0,30-1,20)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 0,61-0,68                    |
|                       | 48-72 h    | Media ± DE | 0,93 ± 0,47                               | 0,65 ± 0,17                               | 0,57 ± 0,29                               | 0,64 ± 0,28                  |
|                       |            | (rango)    | (0,40-1,90)                               | (0,20-1,10)                               | (0,10-2,00)                               | (0,10-2,00)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 0,58-0,68                    |
|                       | 7 días     | Media ± DE | 0,73 ± 0,15                               | 0,59 ± 0,19                               | 0,50 ± 0,19                               | 0,56 ± 0,19                  |
|                       |            | (rango)    | (0,50-1,00)                               | (0,30-1,10)                               | (0,20-1,40)                               | (0,20-1,40)                  |
|                       |            | IC 95%     |   |   |   | 0,53-0,60                    |

En la figura 1b se muestra la evolución de los valores de creatinina en cada grupo de EG a lo largo del tiempo. Se produce una caída en el tiempo, con concentraciones séricas más bajas a los 7 días (p < 0,05). Sin embargo, no hay diferencias por grupos de EG (p = 0,11).

En la figura 2a vemos cómo se mantiene el descenso de CisC sérica a las 48-72 h según tengan o no patología respiratoria y ascenso a los 7 días (p < 0,05), y que la concentración de CisC es más baja en el grupo con patología respiratoria (p < 0,05). La figura 2b muestra la caída en el tiempo de la creatinina sérica según tengan o no patología respiratoria, con valores más bajos a los 7 días (p < 0,05). Sin embargo, no hay diferencias en los valores de creatinina por grupos según presenten patología respiratoria o no (p = 0,73).

En la figura 2c se mantiene la caída de CisC sérica a las 48-72 h de vida, y a los 7 días, ascenso en ambos grupos de peso (p < 0,05). Sin diferencias por grupos, > 1.500 g versus ≤ 1.500 g (p = 0,08). En la figura 2d se mantiene la caída en el tiempo de la creatinina sérica en ambos grupos de peso (p < 0,05), siendo los valores de creatinina más altos en el grupo ≤ 1.500 g (p < 0,05).

En la figura 2e se muestran los valores de CisC en relación con cifras de presión arterial. Los valores de CisC séricos están levemente más descendidos en los pacientes hipotensos (p < 0,05) en las primeras 48 h, con respecto a los normotensos, con ascenso posterior en ambos grupos. Los valores de creatinina ascienden a las 48 h en los pacientes hipotensos, con descenso de sus valores a la semana de vida (p < 0,05), manteniéndose más estables las cifras en situación de normotensión (p = 0,59) (fig. 2f).

La caída de CisC sérica a las 48-72 h de vida y ascenso a los 7 días también se produce según se administren o no fármacos nefrotóxicos, sin diferencias en los valores de CisC entre grupos (p = 0,61). Respecto a la creatinina, se mantiene la caída en el tiempo (p < 0,05) sin que haya diferencias entre ambos (p = 0,94) (tabla 2).

No hemos realizado análisis estadístico por grupos si presentan o no las siguientes patologías: encefalopatía hipóxico-isquémica (n = 3), IRA (n = 3), hemorragia intraventricular (n = 3), enterocolitis necrosante (n = 3) o sepsis neonatal (n = 5), por la baja incidencia de dichas patologías encontrada en la población estudiada.

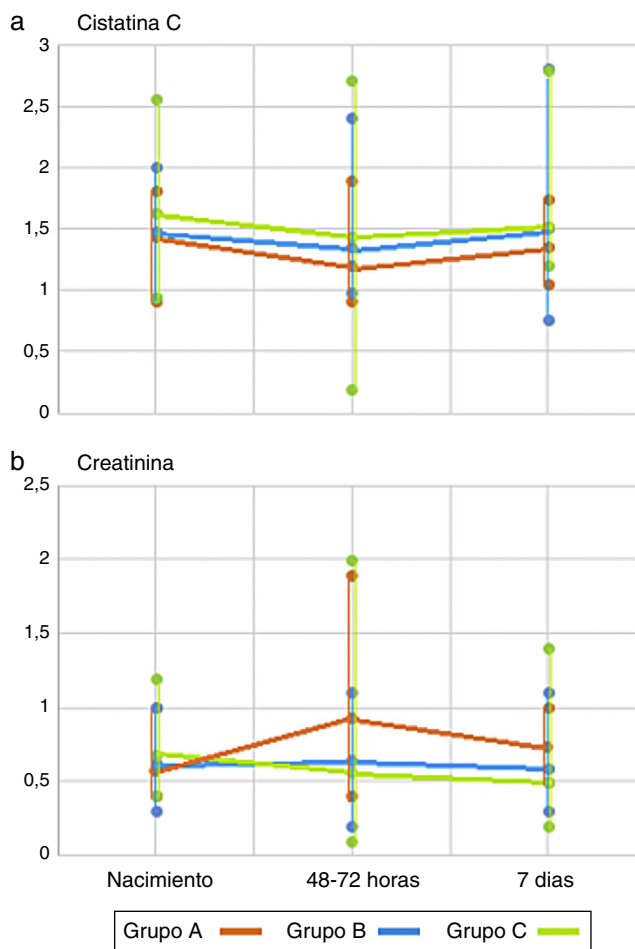
## Discusión

Es conocido que la CisC sérica se encuentra muy elevada en el neonato, siendo estos valores exclusivamente procedentes del RN, pues no atraviesa la barrera placentaria, como ocurre con la creatinina, que proviene de la madre y del RN.

En la determinación del FG, la CisC proporciona una mejor sensibilidad (97%) y una mejor especificidad (96%) en comparación con la creatinina (83 y 87%, respectivamente)<sup>5,6</sup>, siendo avalado por estudios de los últimos años, donde se determinan las cifras de referencia de CisC tanto en RN pretérmino como a términos en distintas poblaciones<sup>7,8</sup>. El objetivo del trabajo no era estimar el FG en nuestra población, sino la concentración sérica de CisC en pretérminos; por eso no se menciona la tasa de FG en el estudio. Sin embargo, es

**Tabla 2 – Valores de cistatina C y creatinina plasmática en nuestra población según peso, patología respiratoria, situaciones de hipotensión y administración de fármacos nefrotóxicos**

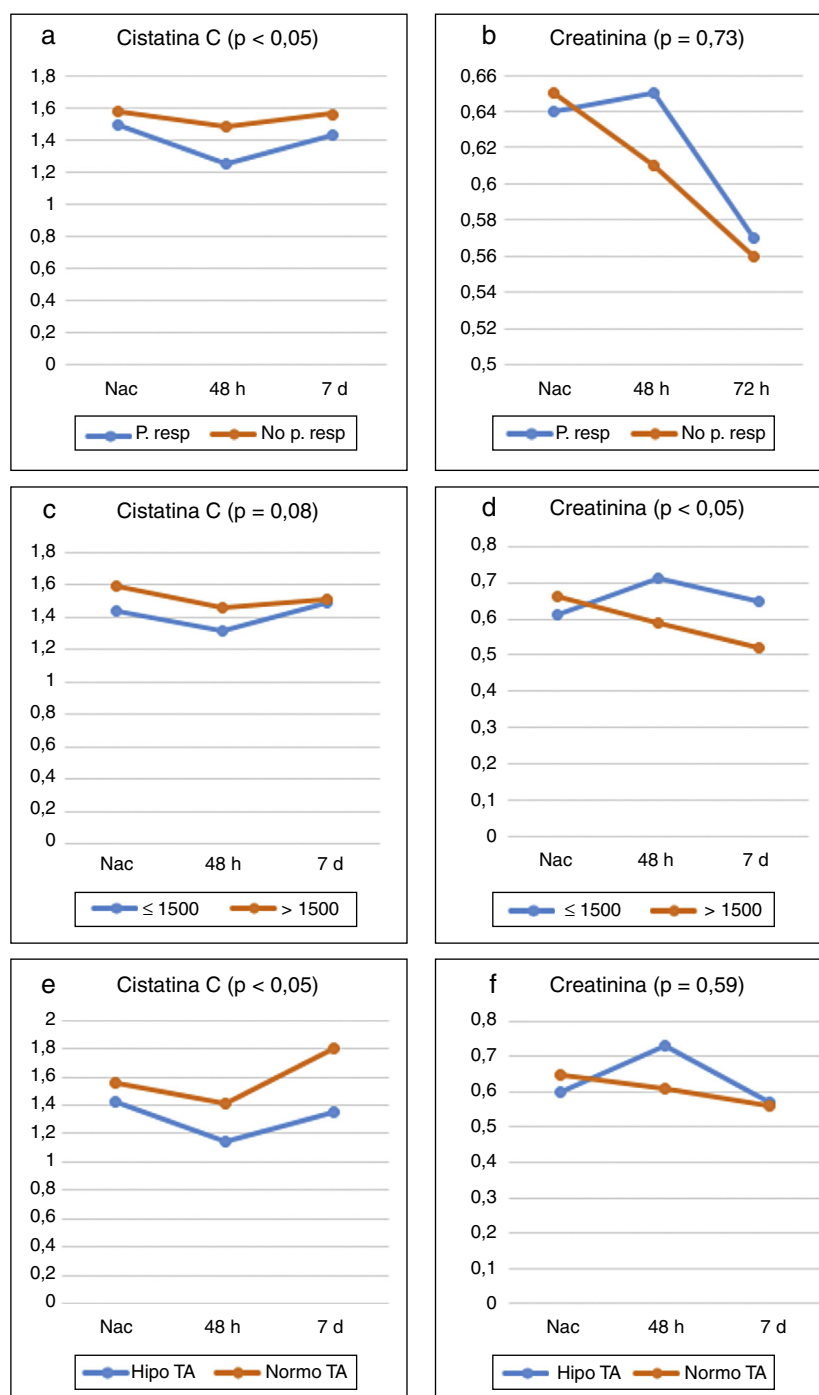
| Cistatina C (mg/l) | Tiempo (p < 0,05) | Peso (p = 0,08)  |                  | Patol. respiratoria (p < 0,05) |             | Presión arterial (p < 0,05) |                 | Nefrotóxicos (p = 0,61) |             |
|--------------------|-------------------|------------------|------------------|--------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|-------------|
|                    |                   | ≤ 1.500 g n = 35 | > 1.500 g n = 72 | Sí n = 46                      | No n = 61   | Hipo PA n = 12              | Normo PA n = 95 | Sí n = 73               | No n = 34   |
| Media ± DE         | Nacimiento        | 1,44 ± 0,25      | 1,59 ± 0,29      | 1,49 ± 0,25                    | 1,58 ± 0,30 | 1,42 ± 0,33                 | 1,56 ± 0,28     | 1,50 ± 0,29             | 1,63 ± 0,27 |
| IC 95%             |                   | 1,30-1,59        | 1,54-1,73        | 1,37-1,62                      | 1,52-1,74   |                             |                 |                         |             |
| Media ± DE         | 48-72 h           | 1,31 ± 0,24      | 1,46 ± 0,40      | 1,25 ± 0,24                    | 1,48 ± 0,00 | 1,14 ± 0,15                 | 1,41 ± 0,37     | 1,33 ± 0,36             | 1,48 ± 0,34 |
| IC 95%             |                   | 1,14-1,47        | 1,35-1,58        | 1,11-1,39                      | 1,41-1,66   |                             |                 |                         |             |
| Media ± DE         | 7 días            | 1,49 ± 0,39      | 1,51 ± 0,26      | 1,43 ± 0,33                    | 1,56 ± 0,28 | 1,35 ± 0,30                 | 1,52 ± 0,31     | 1,50 ± 0,35             | 1,51 ± 0,19 |
| IC 95%             |                   | 1,32-1,65        | 1,45-1,68        | 1,29-1,57                      | 1,50-1,74   |                             |                 |                         |             |
| Creatinina (mg/dl) | Tiempo (p < 0,05) | Peso (p < 0,05)  |                  | Patol. respiratoria (p = 0,73) |             | Presión arterial (p = 0,59) |                 | Nefrotóxicos (p = 0,94) |             |
|                    |                   | ≤ 1.500 g n = 35 | > 1.500 g n = 70 | Sí n = 46                      | No n = 59   | Hipo PA n = 12              | Normo PA n = 93 | Sí n = 73               | No n = 32   |
| Media ± DE         | Nacimiento        | 0,61 ± 0,18      | 0,66 ± 0,17      | 0,64 ± 0,18                    | 0,65 ± 0,16 | 0,60 ± 0,18                 | 0,65 ± 0,17     | 0,64 ± 0,16             | 0,66 ± 0,18 |
| IC 95%             |                   | 0,55-0,67        | 0,62-0,70        | 0,59-0,69                      | 0,61-0,7    |                             |                 |                         |             |
| Media ± DE         | 48-72 h           | 0,71 ± 0,24      | 0,59 ± 0,26      | 0,65 ± 0,31                    | 0,61 ± 0,21 | 0,73 ± 0,20                 | 0,61 ± 0,26     | 0,66 ± 0,27             | 0,56 ± 0,20 |
| IC 95%             |                   | 0,62-0,79        | 0,53-0,65        | 0,57-0,72                      | 0,55-0,68   |                             |                 |                         |             |
| Media ± DE         | 7 días            | 0,65 ± 0,20      | 0,52 ± 0,18      | 0,57 ± 0,20                    | 0,56 ± 0,19 | 0,57 ± 0,18                 | 0,56 ± 0,20     | 0,59 ± 0,21             | 0,50 ± 0,15 |
| IC 95%             |                   | 0,59-0,72        | 0,47-0,56        | 0,51-0,63                      | 0,51-0,61   |                             |                 |                         |             |



**Figura 1 - a) Valores de CisC por grupos de EG (p = 0,07) y días de vida posnatal (p < 0,05). b) Valores de creatinina por grupos de EG (p = 0,11) y días de vida posnatal (p < 0,05).**

interesante indicar el método de referencia que utilizamos para medir el FG en estos pacientes. Existen diferentes ecuaciones de estimación basadas en la creatinina, la CisC y ambos marcadores endógenos. Estas ecuaciones se generan a partir de una población de niños con unas características determinadas (en cuanto a edad y estadio de enfermedad renal crónica) y a partir de unos procedimientos de medida y calibración de los marcadores endógenos diferentes, que es diferente de la utilizada en la población adulta. La ecuación de estimación basada en la creatinina más utilizada es la de Schwartz. Fue publicada originalmente en el año 1976. Se denomina ecuación original de Schwartz. En el año 2009 se actualiza la ecuación original, conocida ahora como ecuación actualizada o modificada de Schwartz. El procedimiento de medida de la creatinina en el laboratorio en esta ecuación es enzimático con trazabilidad a IDMS (creatinina estandarizada). Es la primera ecuación de estimación pediátrica con creatinina estandarizada, basada en la talla del paciente: Schwartz actualizada 2009 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [K × talla]/Crp, siendo K: 0,413, talla en cm, creatinina plasmática (Crp) en mg/dl.

Las ecuaciones basadas en la CisC sérica son más simples que las elaboradas a partir de la creatinina debido



**Figura 2 – a,b) Valores de CisC y creatinina sérica según patología respiratoria y días de vida posnatal. c,d) Valores de CisC y creatinina sérica según peso y días de vida posnatal. e,f) Valores de CisC y creatinina sérica según situaciones de hipotensión y días de vida posnatal.**

a que no incluyen datos antropométricos: Filler, 2003 ( $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ )  $91,62 \times \text{CisC} - 1,123$  (cistatina C: mg/l).

Siguiendo con los resultados de nuestro estudio, vemos que los valores de CisC van progresivamente descendiendo a las 48-72 h de vida, siendo esta caída en el tiempo estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), con ascenso a los 7 días. Esta caída en el tiempo se produce en los 3 grupos de EG, y aunque los valores

de CisC son más altos conforme aumenta la EG en los pretérmino, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de EG. Lee<sup>9</sup>, sin embargo, encuentra una tendencia a la disminución en los niveles séricos de CisC a medida que aumenta la EG, a partir de los 3 días posparto. Sin embargo, encontramos concordancia con estudios que muestran valores más bajos de CisC sérica en grandes pretérminos, lo que

implica que podría estar influenciada por la inmadurez renal que favoreciera la pérdida excesiva urinaria en los más inmaduros en comparación con los nacidos a término<sup>10,11</sup>. Curiosamente, según algunos autores también se observa que los nacidos con bajo peso al nacer tienen niveles séricos más altos de CisC en la infancia<sup>12</sup>. Todavía no sabemos el significado exacto de los niveles séricos de CisC elevados en los primeros días de vida, pero pudiera estar relacionado con la dificultad para su excreción secundaria a la inmadurez tubular<sup>13</sup>.

En cuanto a la asociación con patología concomitante<sup>14,15</sup>, se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los valores de CisC en los pacientes que presentan patología respiratoria, siendo los valores más bajos en aquellos afectos de dicha patología. No encontramos una causa exacta de a qué pudieran deberse dichos valores. Elmas et al.<sup>16</sup> encuentran valores de CisC más bajos en neonatos con distrés respiratorio, siendo un predictor independiente de insuficiencia renal aguda aun en pacientes con distrés.

Lo mismo ocurre con las situaciones de inestabilidad hemodinámica. Los valores de CisC, aunque más bajos en situaciones de hipotensión, se mantienen más estables en el tiempo que los de creatinina, en los que se aprecia ascenso más brusco a las 48 h de vida. Ahora bien, tampoco encontramos una causa que justifique los valores de CisC descendidos en esta situación. Podría asociarse a una mayor pérdida urinaria de CisC en orina como consecuencia de lesión renal asociada a la hipoperfusión renal, aunque esto actualmente no es más que una hipótesis de estudio. Es, además, razonable una correlación inversa entre la tensión y la creatinina sérica y la CisC, como demuestran Abitbol et al.<sup>17</sup> en su estudio, aunque no sabemos si, en situaciones en que persiste la situación de hipotensión, pudieran comenzar a aumentar las pérdidas urinarias de CisC y a descender sus niveles en sangre. En nuestra población también es cierto que encontramos un tamaño muestral pequeño en neonatos en situación de hipotensión, lo que podría alterar los datos y la significación estadística. Se han definido como situaciones de hipotensión severa aquellas en las que los pacientes presentaron tensiones sistólicas por debajo de percentil 3 para su grupo de edad. Estas situaciones podrían deberse a hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular severa, sepsis, enterocolitis severa o cardiopatías congénitas, siendo difícil obtener muestra representativa para el estudio por la baja incidencia de dichas patologías encontrada en la población estudiada<sup>18,19</sup> en la primera semana de vida.

En el estudio de Abitbol et al.<sup>17</sup> también se relacionan los valores de creatinina y CisC según la administración de fármacos nefrotóxicos, fundamentalmente la gentamicina, sin diferencias significativas entre los pretérmino que recibieron dicho fármaco y los que no lo recibieron. Nosotros tampoco encontramos diferencia estadística entre valores de CisC en neonatos tratados con fármacos nefrotóxicos y aquellos no tratados. Probablemente se deba al mejor control de dichos fármacos y a la utilización racional de dichos medicamentos, que disminuiría el riesgo de toxicidad.

En cuanto a la creatinina sérica en pretérminos, en nuestro estudio desciende, presentando valores más bajos a los 7 días de vida. Sí se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina según peso, siendo los valores más altos en los pacientes  $\leq 1.500$  g, a

diferencia de la CisC, en la que no encontramos diferencias significativas<sup>20</sup>.

Encontramos dificultad para valorar la elevación de CisC en sujetos con IRA dada la escasa población con dicha patología en nuestra muestra. Pudiera pensarse en una posible valoración subclínica de la enfermedad renal aguda, o bien al adecuado manejo de líquidos en esta población que podría disminuir el riesgo de enfermedad renal. En relación al parámetro sepsis, no pudimos comprobar valores de CisC dada la escasa muestra de pacientes con sepsis confirmada. Y Li et al.<sup>21</sup> publican alteraciones en los valores de IL-18 en neonatos con sepsis, pero no modificaciones en los valores de CisC, como predictor de riesgo independiente de IRA.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, es difícil determinar los sujetos «sanos», a pesar de que tratamos de clasificar a los pacientes según la gravedad clínica de sus patologías asociadas a la prematuridad. Los sujetos pueden tener diferentes grados de severidad de enfermedad, pueden estar sujetos a distintas modalidades de ventilación mecánica, y puede haber un cierto grado de insuficiencia renal subclínica, inherente a su misma inmadurez. En segundo lugar, en el primer grupo no pudimos realizar estandarización de los niveles, pues corresponde a un grupo más pequeño en número y estadísticamente menos valorable.

---

## Conclusiones

Se produce un descenso de CisC sérica a las 48-72 h de vida, siendo esta caída en el tiempo estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), con ascenso a los 7 días. Esta caída en el tiempo se produce en los 3 grupos de EG, y aunque los valores de CisC son más altos conforme aumenta la EG, en los pretérmino no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de CisC entre los grupos de EG. Probablemente estas modificaciones sean debidas a la maduración de la función renal.

Sí se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los valores de creatinina sérica si separamos los grupos en función del peso  $\leq 1.500$  g o  $> 1.500$  g ( $p < 0,05$ ), elevándose los valores de creatinina en los de menor peso, sin que esta diferencia la encontremos con la CisC sérica, siendo, por tanto, la CisC mejor marcador de FG en pretérmino<sup>22</sup> al ser sus valores menos variables para reflejar la función renal del neonato<sup>23</sup>, y es independiente de la masa corporal.

Encontramos valores de CisC más descendidos en situaciones de inestabilidad hemodinámica, así como en pretérminos con patología respiratoria asociada, aunque se necesitan más estudios para identificar las medidas exactas de CisC y creatinina, así como del FG en pretérminos, conociendo que pequeñas elevaciones en la creatinina sérica sean probablemente indicativas de lesión renal, especialmente en esta población vulnerable. Deben valorarse los daños del riñón durante el período neonatal y su seguimiento posterior.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Heather C, et al. Trace protein cystatin C, 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem*. 2002;48:729–36.
2. Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in the first month of life. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:991–4.
3. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N, Hoseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6:166–72.
4. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1335–41.
5. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Huesing J, Heemann U, Philipp T, Kribben A. Cystatin C, an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? *Transpl Int*. 2000;13:285–9.
6. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol*. 2000;20:97–102.
7. Finney H, New man DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child*. 2000;82:71–5.
8. Franco MC, Nishida SK, Sesso R. GFR estimated from cystatin C versus creatinine in children born small for gestational age. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:925–32.
9. Lee JH, Hahn WH, Ahn J, Chang JY, Bae CW. Serum cystatin C during 30 postnatal days is dependent on the postconceptional age in neonates. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1073–8.
10. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:318–22.
11. Dorum S, Silfeler I, Dorum BA, Silfeler DB, Canbak Y, Say A. Reference values of serum cystatin-C for full-term and preterm neonates in Istanbul. *Indian J Pediatr*. 2012;79:1037–42.
12. Novo AC, Sadeck LDS, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term new borns. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:217–20.
13. Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler T. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *ClinBiochem*. 2011;44:1156–9.
14. Parvex P, Combescure C, Rodriguez M, Girardin E. Is Cystatin C a promising marker of renal function, at birth, in neonates prenatally diagnosed with congenital kidney anomalies? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3477–82.
15. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Kontara L, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, et al. Serum cystatin C in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Reprod Sci*. 2007;14:37–42.
16. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:477–84.
17. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: What is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr*. 2014;164:1026–31.
18. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, Diamanti E, Taparkou A, Soubasi V, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1575–82.
19. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221–6.
20. Demirel T, Celik IH, Canpolat FE, Erdeve O, Biyikli Z, Dilmen U, et al. Reference values of serum cystatin C in very low-birthweight premature infants. *Acta Paediatr*. 2013;102:e4–7.
21. Li Y, Li X, Zhou X, Yan J, Zhu X, Pan J, et al. Impact of sepsis on the urinary level of interleukin-18 and cystatin C in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:135–44.
22. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:105–8.
23. Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp T. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2081–3.