

Artículos de revisión

Utilización del biomarcador de cistatina C en pacientes con posible fallo renal

Use of Cystatin C Biomarker in Patients with Possible Renal Failure

Alexander Benavides Couto¹ Yamila Rodríguez Jiménez¹ Delys González Borges¹ Idalmis Luisa Martínez Serrano¹ Ibis Hernández Palet¹ Belkis Rosa Vilaboy Pérez¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Benavides-Couto A, Rodríguez-Jiménez Y, González-Borges D, Martínez-Serrano I, Hernández-Palet I, Vilaboy-Perez B. Utilización del biomarcador de cistatina C en pacientes con posible fallo renal. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2019 [citado 2023 May 30]; 9(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/717>

Resumen

La lesión renal es una complicación frecuente en los pacientes ambulatorios y hospitalizados y su incidencia ha aumentado en los últimos años, ya sea como una enfermedad primaria o como diagnóstico secundario. La detección precoz de la enfermedad renal en sus grados más leves resultaría beneficiosa para comenzar con tratamiento. La presente revisión bibliográfica, sustentada en el análisis de cerca de 30 artículos científicos, describe la factibilidad del uso de la cistatina C como biomarcador renal; se refiere además a las ventajas y limitaciones que reporta su utilización dentro del bioanálisis clínico; y por último la importancia del uso futuro de la cistatina C como biomarcador analítico en los diferentes laboratorios del sistema de salud en Cienfuegos. Este trabajo aporta información relevante acerca de la actualización y preparación del personal de salud en afecciones que pueden ser detectadas a nivel molecular y celular.

Palabras clave: cistatina c, enfermedades renales, laboratorio, capacitación profesional, salud pública

Abstract

Renal injury is a frequent complication in hospitalized and outpatients and its incidence has increased in recent years, either as a primary disease or as a secondary diagnosis. Early detection of kidney disease in its milder degree would be beneficial to begin treatment for better results. This literature review, based on the analysis of about 30 scientific articles, describes the feasibility of using cystatin C as a renal biomarker; it also refers to the advantages and limitations that its use reports within the clinical bioanalysis; and finally the importance of the future use of cystatin C as an analytical biomarker in different laboratories of the health system in Cienfuegos. This work provides relevant information about health personnel's updating and training in medical conditions which may be detected at the molecular and cellular level.

Key words: cystatin c, kidney disease, laboratories, professional training, public health

Recibido: 2019-05-27 09:34:33

Aprobado: 2019-07-09 09:51:49

Correspondencia: Alexander Benavides Couto. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. alexander@hosped.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La lesión renal es una complicación frecuente en los pacientes ambulatorios y hospitalizados y su incidencia ha aumentado en los últimos años, ya sea como enfermedad primaria o como diagnóstico secundario. Recientes estudios epidemiológicos han demostrado una amplia variedad de factores de riesgo y un aumento de la mortalidad a consecuencia de la enfermedad, sobre todo, cuando se requiere tratamiento renal sustitutivo, además de una relación estrecha con la subsecuente enfermedad renal crónica (ERC).⁽¹⁾ Con el progresivo envejecimiento de la población, se está produciendo un aumento de la prevalencia de individuos que presentan enfermedad renal crónica, y esto a su vez, produce un incremento de la incidencia de los pacientes que llegan a enfermedad renal terminal llevando a una repercusión social y sanitaria.⁽²⁾

La detección precoz de la enfermedad renal en sus grados más leves sería muy útil para comenzar con un tratamiento de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo, lo que permitirá retardar de esta forma la aparición de la enfermedad renal terminal y la utilización de tratamiento sustitutivo. Una de las principales preocupaciones es que la enfermedad renal progresiva cursa en la mayoría de los casos de manera asintomática. Además, el método que se usa para medir su funcionabilidad, la estimación del filtrado glomerular, se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, o mediante fórmulas que estiman la tasa de filtrado glomerular (TFG), que no reflejan adecuadamente la función renal, pues no se elevan los niveles de creatinina hasta que la filtración glomerular desciende por debajo de un 50% del valor normal. Además de que este parámetro también varía con la edad, el peso, el sexo y el ejercicio físico.⁽³⁾

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo, más precozmente que la creatinina. Debido a que su concentración sérica se eleva entre las 36 y las 48 horas antes de la concentración de creatinina sérica. Esto sucede porque la cistatina C tiene una vida media más corta y una menor distribución corporal, de ahí que constituya un marcador ideal para medir funcionamiento renal. En los últimos años se han realizado estudios al respecto con muy buena crítica y de gran interés en la clínica, donde cada día aumenta su uso por su valor predictivo y de

pronóstico en la enfermedad renal.⁽⁴⁻⁶⁾ Todo lo anterior evidencia el interés que reviste el estudio y profundización en el tema del uso de la cistatina C como biomarcador ideal para estos pacientes, y en particular, de las ventajas que reviste para la salud humana; fundamentada en la presente revisión bibliográfica que tiene como objetivo aportar información actualizada partir de investigaciones recientes.

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos a las que se accedió a través de la red de Infomed, como: LILACS, Hinari, Scielo, Medline y Pubmed y se tomaron como descriptores para localizar la información los siguientes: cistatina C, lesión renal, biomarcador analítico. Según estos criterios, se obtuvieron 31 fuentes bibliográficas sobre la temática objeto de estudio, de las cuales, más del 85 % fueron publicadas en los últimos cinco años. Se revisó la información y se resumieron los elementos necesarios. Aquellos artículos que por su trascendencia fueron considerados como referentes en el tema, se incluyeron independientemente de su fecha de su publicación.

DESARROLLO

La lesión renal aguda es una caída súbita de la función renal (en las primeras 48 horas), con incremento súbito de la creatinina sérica mayor o igual de 0,3mg/dl (mayor o igual a 26,4 μ mol/L), incremento en la creatinina sérica mayor o igual a 50% (1,5 veces a partir de la creatinina basal) o reducción en el gasto urinario, documentado por oliguria o uresis menor a 0,5 mL/kg/h durante más de seis horas.⁽⁷⁾ En cambio, la enfermedad renal crónica (ERC), es la disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 ml/min/1,72m² o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en prueba de imagen.⁽⁸⁾

Para valorar la lesión renal se utilizan diversos biomarcadores encontrados en el suero y la orina. El término biomarcador fue utilizado por primera vez en 1989 y hace referencia a un indicador medible de una condición biológica y un proceso de enfermedad específico. En el año 2001 se estandarizó la definición de biomarcador, para convertirse en una característica medible que evalúa un proceso biológico normal y uno patológico y la respuesta farmacológica de una

intervención terapéutica. La *Food and Drug Administration* (FDA) (por sus siglas en inglés) utiliza el término biomarcador para describir un indicador diagnóstico que se puede medir y se utiliza para evaluar riesgo de enfermedad. Quizás un biomarcador renal ideal no exista, sin embargo, este debería cumplir con ciertas características: que sea barato, preciso, accesible, lo suficientemente sensible para detectar lesiones subclínicas de manera temprana, cuyo resultado correlacione con el pronóstico y la gravedad de la lesión inicial y que sea sensible a la recuperación y respuesta al tratamiento.⁽⁹⁾

Existen biomarcadores exógenos y endógenos de función renal. La inulina es uno de los métodos exógenos primeramente utilizados, luego se han utilizado marcadores isotópicos (el isotalamato o el ácido pentaacético dietilentriamino), que son muy fiables, pero de mayor coste y de difícil manejo. Otro de los últimos métodos utilizados es el aclaramiento de iohexol con similar eficacia que el aclaramiento de inulina, pero manteniendo las limitaciones de los marcadores exógenos. Con respecto a los marcadores endógenos, la creatinina es el más utilizado para medir filtrado glomerular a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta, sexo, y masa muscular), su sensibilidad diagnóstica para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, debido a que su concentración en suero no se eleva hasta que el filtrado glomerular no está por debajo de 50% del límite de referencia.⁽¹⁰⁾ Existen otros biomarcadores para medir función renal, los más utilizados son interleucina-18(IL-18), molécula-1 de lesión renal (*kidneyinjury molecule -1*: KIM-1), N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), isoforma -3 del intercambiador de sodio - hidrógeno (sodium-hidrogenexchanger isoform-3: NHE-3), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*: NGAL) y la cistatina C.⁽¹¹⁾ Además de proteinuria (microalbuminuria y macroalbuminuria), conteo de Addis, también se realiza la determinación de sodio, potasio, cloruros y bicarbonato; determinación de la densidad urinaria, osmolaridad de la orina, determinación del pH urinario, pruebas imagenológicas y estudios anatomopatológicos.⁽¹¹⁾

En el año 2003, un estudio realizado por un grupo de investigadores integrado por Keren-Happuch Martínez Islas, en el laboratorio clínico en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México, demostró la utilidad clínica de la cistatina C, al

evidenciar que esta es más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano, por lo que es una prueba confiable para estimar la TFG en pacientes asintomáticos, con cifras normales de creatinina y TFG disminuida. Además, con un costo de medición más elevado que la creatinina, pero con un valor diagnóstico superior.⁽¹²⁾

Se han encontrado otras ventajas del uso de este marcador, además de identificar daño renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha reportado su utilidad en pacientes con trasplante de órgano, enfermedad coronaria, artritis reumatoide, así como insuficiencia hepática.^(13,14)

A continuación hacemos referencia a los marcadores de daño renal más utilizados:

Marcadores de daño renal más utilizados

◦ Interleucina-18 (IL-18)

Es una citosina proinflamatoria de la superfamilia de las IL-1; se encuentra en monocitos, fibroblastos y células tubulares renales proximales epiteliales. Es un biomarcador humano por la capacidad de medir en la orina lesión isquémica tubular proinflamatoria en casos de lesión renal aguda. La medición de IL-18 en humanos se realiza mediante la técnica ELISA, (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) (por sus siglas en inglés) aunque los equipos de ensayos se encuentran en el comercio, son de trabajo intensivo y su respuesta es tardada; por tanto, son útiles solo para fines de investigación. No obstante, diversos estudios han explorado la IL-18 en orina como predictora de lesión renal en niños sometidos a cirugía cardíaca y adultos postransplantados de riñón.⁽¹⁵⁾

◦ Molécula-1 de lesión renal (KIM-1)

Es una proteína transmembrana que se expresa altamente en las células del túbulo proximal, solo después de someter al riñón a isquemia o daño por nefrotoxicidad. KIM-1 representa un biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda. En estudios realizados se encontró marcadamente expresado en los túbulos proximales de riñones con insuficiencia renal aguda establecida (isquemia) y el KIM-1 urinario permitió distinguir la insuficiencia renal aguda por isquemia de azoemia prerenal y enfermedad clínica. Una ventaja de KIM-1 sobre NAG es que tiene mayor especificidad para daño renal nefrotóxico o

isquémico y no se afecta significativamente por enfermedad renal crónica o infección de vías urinarias y su reciente disponibilidad de una prueba de orina con tira reactiva rápida para KIM-1 facilitará su evaluación.⁽¹⁶⁾

- N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)

Es una enzima lisosomal que se localiza en los túbulos renales, debido a su alto peso molecular no se excreta de manera regular, por eso las altas concentraciones urinarias tienen un origen tubular que sugiere daño celular o mayor actividad lisosomal. Se ha encontrado que aumenta posterior a la exposición de varias sustancias tóxicas como plomo y cadmio, disolventes, medios de contraste, antibióticos amino glucósidos y fármacos nefrotóxicos indicados para tratar el cáncer y varias enfermedades glomerulares incluida la nefropatía diabética.

- Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*: NGAL)

Es una proteína de la familia de las lipocaínas ligada a la gelatinasa de neutrófilos activados en el sitio de la infección y también tiene funciones como marcador de inflamación aguda. Se expresa en epitelios donde se asocia con una barrera inmunitaria como riñón, pulmón, estómago y colon. En el riñón el ARN mensajero de NGAL se libera con pocas horas de isquemia o daño tubular tóxico, por tanto, la medición en orina puede servir como marcador de lesión renal aguda. También tiene un alto valor en la predicción de la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST(IAMCEST).^(17,18)

- Creatinina sérica

Se deriva del metabolismo del tejido muscular (creatina y fosfocreatina), por tanto, es proporcional a la masa muscular, con diaria conversión de tejido muscular a creatina. Tiene un tamaño pequeño (peso molecular 113 daltons, radio molecular 0,3nm) y su unión a proteínas le aseguran un paso libre a través del glomérulo, no es metabolizada por el riñón y carece de toxicidad.⁽⁸⁾ Por su universalidad y bajo costo es el parámetro utilizado para el diagnóstico de la enfermedad renal aguda. Sin embargo, tiene varios inconvenientes. La relación entre creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular no es lineal: se necesita al menos un descenso

de 50% de la TFG para superar el rango de referencia. La concentración de creatinina se ve influenciada por la masa muscular y sus cambios y requiere un daño tisular renal avanzado para manifestarse, aumentando su secreción tubular en deterioro funcional e influenciado por factores extra renales como: peso, raza, edad, sexo entre otros.^(19, 20)

- Cistatina C

Es una proteína de bajo peso molecular que es sintetizada de forma constante en todas las células nucleares. Es un potente inhibidor de las proteincinasas y posee un amplio volumen de distribución de los fluidos corporales. Su eliminación de la circulación se realiza casi exclusivamente por filtrado glomerular y al igual que otras proteínas de bajo peso molecular, es reabsorbida y catabolizada por la célula tubular proximal. Su producción constante y eliminación renal le confieren una propiedad de excelente marcador de filtrado glomerular. Sus concentraciones están aumentadas en la enfermedad renal aguda y crónica y al contrario de la creatinina es independiente de la talla, peso, edad, sexo, estado nutricional y procesos inflamatorios.

La cistatina C fue descrita por primera vez en 1961 en el líquido cefalorraquídeo y se denominó proteína γ -traza. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13,33 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante.⁽²¹⁾

La cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas (B, H, L y S) que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular. Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas. Debido a su pequeño tamaño y a que su punto isoeléctrico de 9,3 le confiere una carga positiva a pH fisiológico, la cistatina C 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. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0,03 - 0,3mg/L. La diferencia entre concentración sérica y plasmática de cistatina C no es clínicamente significativa, por lo que a lo largo de la revisión se hará referencia a concentración sérica de cistatina C.⁽²²⁾

La cistatina C se ha propuesto como marcador de FG desde 1985 debido a sus características fisiológicas, ya que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta. Además, diversos autores, así como un meta análisis sugieren su superioridad frente a la creatinina en la estimación del FG. En consecuencia con esta observación los autores de esta revisión están de acuerdo con lo planteado y así lo patentizan con los diferentes estudios que se han ido mencionando.⁽²³⁾

La concentración sérica de cistatina C, se ve alterada en estados de disfunción tiroidea al manifestarse altas concentraciones de cistatina C en hipertiroidismo y en hipotiroidismo. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de los resultados. Diversos estudios también recogen que la concentración de cistatina C se puede elevar en tumores como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y el cáncer colorectal.

La cistatina C presenta una estabilidad en suero de 2 días a temperatura ambiente, 1 semana a 4°C, 1-2 meses a -20°C, y al menos 6 meses a -80°C. Los ciclos de congelación y descongelación no parecen afectar a su estabilidad.⁽²⁴⁾

Métodos de medidas

El primer método de medida de cistatina C en fluidos biológicos, desarrollado por *Löfberg* y *Grubb* en 1979, estaba basado en una inmunodifusión radial simple con un límite de detección de 0,3mg/L y un coeficiente de variación intraensayo del 11%. Entre 1979-1993, se desarrollaron diferentes métodos de medida basados en enzoinmunoanálisis, radioinmunoanálisis y fluoroinmunoanálisis, que mejoraban la sensibilidad analítica. En 1994 se desarrollan los primeros métodos de medida de cistatina C automatizados. Son inmunoanálisis basados en la aglutinación en fase líquida de partículas de látex o poliestireno uniformes, unidas covalentemente a anticuerpos policlonales frente a cistatina C. Los principios de medida se denominan PETIA (*particle-enhanced*

turbidimetric immuno assay) y PENIA (*particle-enhanced nephelometric immuno assay*), basados en turbidimetría y nefelometría respectivamente, este último ha sido el más evaluado desde 1997 por lo que está considerado como el método de elección y el único aprobado por la *Food and Drug Administration*.⁽²⁵⁾

La mayor parte de los laboratorios disponen en la actualidad de analizadores de bioquímica en los que puede adaptarse la tecnología PETIA fácilmente, en cambio los procedimientos basados en PENIA solo pueden realizarse en un nefelómetro. Los procedimientos de medida disponibles utilizan distintos anticuerpos; un anticuerpo policlonal de conejo y anticuerpo policlonal de ave, recientemente introducido. Los calibradores empleados hasta ahora son de naturaleza distinta y están constituidos por cistatina C humana purificada urinaria y por cistatina C humana recombinante producida por *E. coli*.⁽²⁶⁾

En los laboratorios cubanos aún no se cuenta con estas tecnologías, aunque el país realiza inversiones de tipo material en su introducción en la práctica médica. En la provincia Cienfuegos se puede realizar la cistatina C en un solo equipo que se ha previsto en el Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, pero todavía sigue siendo insuficiente su utilización.

Valores de referencia

Existe publicado un amplio rango de valores de referencia según la edad y el sexo, las diferencias entre ellos se deben fundamentalmente al método de medida utilizada, tipo de anticuerpo, calibrador y población seleccionada. En recién nacidos la concentración sérica de cistatina C se encuentra elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas en cuanto a su capacidad de filtración glomerular, la cual va disminuyendo progresivamente hasta alcanzar los valores de adulto en el primer año de vida. A pesar de encontrar en la literatura valores de referencia diferentes según edad y sexo, la mayoría de los autores recomiendan utilizar un único rango de referencia para edades, comprendidas entre 1-50 años y estratificado por edades en menores de 1 año y mayores de 50 años.⁽²⁷⁾

Utilidad clínica de la cistatina c

En el año 2003, un estudio realizado en el laboratorio clínico en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México por un grupo de investigadores integrado por Keren- Happuchy Martínez Islas, demostró la utilidad clínica de la cistatina C, al evidenciar que esta es más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano, por lo que es una prueba confiable para estimar la TFG en pacientes asintomáticos, con cifras normales de creatinina y TFG disminuida. Además, con un costo de medición más elevado que la creatinina, pero con un valor diagnóstico superior.⁽²⁸⁻³⁰⁾

En Cuba hasta el momento solo se conoce la realización de una investigación de tipo descriptiva transversal en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana en el período comprendido entre el 1^{ro} de octubre de 2014 al 30 de septiembre de 2015.⁽¹⁶⁾

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo, más precozmente que la creatinina. Debido a que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de la concentración de creatinina sérica. Esto sucede porque la cistatina C tiene una vida media más corta y una menor distribución corporal. Por todas sus propiedades, la cistatina C es un parámetro ideal en el laboratorio para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal de causa primaria o relacionada con enfermedades que de manera secundaria provocan lesión del riñón, como sucede en los pacientes con drepanocitosis, la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo.^(30,31)

En los últimos años se han realizado estudios al respecto con muy buena crítica y de gran interés en la clínica, donde cada día aumenta su uso por su valor predictivo y de pronóstico en la enfermedad renal.

Los autores de esta investigación creen necesaria la introducción de este biomarcador en los laboratorios clínicos de la provincia Cienfuegos, debido a la importancia que remite la prevención del daño renal, aún sin presentarse datos clínicos y complicaciones crónicas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Con la utilización de la cistatina C en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal crónica (ERC), se avanza notablemente en la detección precoz de un daño renal irreversible,

ya que es una prueba confiable para estimar la tasa de filtrado glomerular en personas asintomáticas. Se han expuesto algunos aspectos para la mejor comprensión. Además, es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva. No depende de edad, sexo, raza, talla, por lo que la hace más sensible con respecto a la creatinina en cuanto a diagnóstico. Es útil en el inicio de varias patologías clínicas que presentan daño renal para evitar llegar a la ERC. En los momentos actuales, cuando se habla de medicina preventiva, es necesario ampliar la preparación del personal médico sobre este tema a nivel celular y molecular. A pesar de ser un marcador renal que se ha comenzado a utilizar en Cienfuegos, no existe evidencia de su estudio en pacientes con posible fallo renal, por lo que es de utilidad como biomarcador analítico en los laboratorios clínicos del sistema de salud cienfuegueros.

Conflicto de intereses: los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores:

Idea conceptual: Alexander Benavides Couto, Yamila Rodríguez Jiménez.

Análisis estadístico: Idalmis Luisa Martínez Serrano.

Revisión de la literatura: Alexander Benavides Couto, Yamila Rodríguez Jiménez, Dellys González Borges.

Escritura del artículo: Alexander Benavides Couto, Yamila Rodríguez Jiménez.

Revisión crítica del artículo: Ibis Hernández Palet, Belkis Rosa Vilaboy Pérez.

Financiación: Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb CH, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20

2. Oleksyk TK, Nelson GW, An P, Kopp JB, Winkler CA. Worldwide distribution of the MYH9 kidney disease susceptibility alleles and haplotypes:

evidence of historical selection in Africa. *PLoS One*. 2010;5(7):114-74

3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357

4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):28-292

5. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30

6. Espinosa A, Amezcua AL, Ruiz PC, Rodríguez F, Díaz E. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Med Int Mex [revista en Internet]*. 2013 [citado 14 Mar 2018];29(5):[aprox. 5 p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim135j.pdf>

7. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Yale J Biol Med*. 2001;74(3):179-84

8. Serjeant GR. Renal Manifestation in Sickle cell Disease. 2nd. ed. Oxford: University Press; 1992

9. Muñiz A, Puig A, Cabrera M, Fernández J, Martínez G. Marcadores genéticos en pacientes con anemia drepanocítica de la provincia de Cienfuegos: Haplotipos del bloque b y a -Talasemia. *Rev Cubana Hemato Inmunol Hemoter [revista en Internet]*. 2000 [citado 18 Ene 2014];16(2):[aprox. 4p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000200010&nrm=iso

10. Svarch E. Fisiopatología de la drepanocitosis. *Rev Cubana Hemato Inmunol Hemoter [revista en Internet]*. 2009 [citado 18 Ene 2014];25(1):[aprox. 12p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100003&lng=es&nrm=iso&tling=es

11. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int*. 2000;57(1):1-8

12. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2000;63(4):205-11

13. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(24):3720-6

14. Pereira R, Ferreira A, Bispo SM, Velasco PR, Leal AA. Glomerular filtration rate is altered in children with sickle cell disease: a comparison between Hb SS and Hb SC. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):349-51

15. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?. *Nefrología [revista en Internet]*. 2016 [citado 14 Mar 2018];36(4):[aprox. 7 p]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-biomarcador-es-lesion-renal-aguda--articulo-S0211699516300273>

16. Fernández M, Coll E, Ventura S, Bermudo C, Cárdenas MC, Cortes M, et al. Cistatina c en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin [revista en Internet]*. 2011 [citado 14 Feb 2018];4(1):[aprox. 6p]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf>

17. Castellanos Y, Fong JA, Vázquez JM, Oliva J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *MEDISAN [revista en Internet]*. 2018 [citado 22 Feb 2018];22(2):[aprox. 18p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000200004

18. Barbarash OL, Bykova IS, Kashtalap V, Zykov MV, Hryachkova ON, Kalaeva VV, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin has an advantage over serum cystatin C and glomerular filtration rate in prediction of adverse cardiovascular outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):81

19. Alonso A, Melgosa M. La Cistatina c para la valoración de la función renal en pediatría. *An*

Pediatr Contin. 2005;3(4):239-43

20. Salazar M, Parra I, Klunder M, Martínez M, Vera H, Benavides MA, et al. Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos. Acta Biochim Clin Latinam [revista en Internet]. 2015 [citado 17 Feb 2018];49(2):[aprox. 15p]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/282764001_Cistatina_C_como_prueba_de_rutina_para_evaluar_la_funcion_renal_en_pacientes_pediatricos/download

21. Domingueti CP, Fóscolo RB, Simões AC, Dusse LM, Reis JS, Carvalho Md, et al. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate type 1 diabetic patients. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(2):108-16

22. López K, Ricard MP. Afectación renal en la enfermedad falciforme. Nefrología [revista en Internet]. 2011 [citado Mar 22];31(5):[aprox. 20p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000500012

23. Martínez A, Górriz JL, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología [revista en Internet]. 2014 [citado 15 Mar 2018];34(2):[aprox. 18p]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-documento-consenso-deteccion-manejo-enfermedad-articulo-X0211699514053919>

24. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. Urol Clin North Am. 2007;34(4):631-42

25. Thompson J, Reid M, Hambleton I, Serjeant

GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. Arch Intern Med. 2007;167(7):701-8

26. Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute Kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(8):2524-9

27. Balci A, Karazincir S, Sangün O, Gali E, Daplan T, Cingiz C, et al. Prevalence of abdominal ultrasonographic abnormalities in patients with sickle cell disease. Diagn Interv Radiol. 2008;14(3):133-7

28. Svarch E, Marcheco B, Machín S, Menéndez A, Nordet I, Arencibia A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2011 [citado 18 Nov 2018];27(1):[aprox. 18p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005

29. Kotila TR, Shokunbi WA. Survival advantage in female patients with sickle cell anemia. East Afr Med J. 2001;78(7):373-5

30. López A, Sartori J, Yanes LL, Iliescu R, Reckelhoff JF. Sex differences in control of blood pressure: role of oxidative stress in hypertension in females. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295(2):466-74

31. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlations of progressive renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006;17(8):2228-35