

ANALES MEDICOS

Volumen **48**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2003**
October-December

Artículo:

Utilidad clínica de la cistatina C como
marcador de función renal

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal

Keren-Happuch Martínez Islas,* Jesús Simón Domínguez*

RESUMEN

Antecedentes: La cistatina C es una proteína producida en todas las células nucleadas, es filtrada únicamente por glomérulos y es metabolizada a nivel tubular, lo que la hace un marcador ideal de función renal. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio transversal y observacional durante el periodo comprendido del 1 de junio al 30 de agosto del 2003 en el Centro Médico ABC. Se estudió un grupo de 84 pacientes que incluía 27 individuos sanos, 33 con probable nefropatía y 24 con nefropatía diagnosticada por biopsia renal. Se les midió creatinina y cistatina C sérica y depuración de creatinina en una muestra de orina de 24 horas corregida por área de superficie corporal. Un segundo grupo de 419 sujetos sanos fue estudiado para obtener los valores de referencia de cistatina C. **Resultados:** Cistatina C mostró mayor correlación al detectar depuraciones de creatinina ligeramente disminuidas ($r = 0.98 p < 0.01$) a diferencia de creatinina sérica ($r = 0.84 p < 0.01$). El segundo grupo mostró una distribución normal y el 95% de la población presentó niveles de cistatina C de 0.53-0.93 mg/L. **Conclusión:** La cistatina C sérica es una prueba más sensible para detectar daño renal temprano.

Palabras clave: Cistatina C, creatinina, marcador, función renal.

INTRODUCCIÓN

La evaluación precisa del nivel de función renal es clave para la identificación y manejo de la insuficiencia renal crónica (IRC), pero las primeras etapas de la IRC son silenciosas y no se detectan con pruebas de rutina. La función renal declina progresivamente con el tiempo en la mayoría de las enfermedades renales, lo que desemboca en com-

ABSTRACT

Background: Cystatin C is a protein derived from all nucleated cells; it is filtered only through glomeruli and metabolized at tubular level, hence is an ideal marker to renal function. **Patients and methods:** A cross-sectional study was performed during the period from June 1st to August 30th 2003 in the ABC Medical Center in a group of 84 patients that included 27 healthy people, 33 with probable nephropathy and 24 with diagnosed nephropathy by renal biopsy. They were measured creatinine and serum cystatin C and clearance of creatinine in a sample of urine of 24 hours corrected by area of corporal surface. A second group of 419 healthy people was studied to obtain the values of reference of cystatin C. **Results:** Cystatin C showed bigger correlation when detecting lightly diminished clearance ($r = 0.98 p < 0.01$) contrary to serum creatinine ($r = 0.84 p < 0.01$). The second group showed a normal distribution, and the people's 95% presented levels of cystatin C of 0.53-0.93 mg/L. **Conclusion:** Serum cystatin C is a more sensitive test to detect renal damage early.

Key words: Cystatin C, creatinine, marker, renal function.

plicaciones como hipertensión, anemia, desnutrición, enfermedad ósea, neuropatía y una pobre calidad de vida. Estudios clínicos han demostrado que, aun cuando la enfermedad renal no se puede curar, el índice de deterioro puede disminuir mediante intervenciones clínicas de control de la presión arterial, restricción proteica en la dieta o control de la glucemia.^{1,2}

La tasa de filtración glomerular (TFG) es una medida directa de la función renal y se reduce antes de la aparición de los síntomas de falla renal. Aunque existen marcadores exógenos de función renal, considerados como el "estándar de oro" para medir la TFG (como la inulina, el isotalamato o el ácido pentaacético dietilentriamino (Tc-99m DTPA), entre otros), su disponibilidad

* Laboratorio Clínico, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 06/12/03. Aceptado para publicación: 21/12/03.

Dirección para correspondencia: Dra. Keren-Happuch Martínez Islas
Oriente 245 núm. 480, Col. Agrícola Oriental, 08500 México, D.F.
Tel: 57634873. E-mail: kerenhap76@hotmail.com

es limitada y los protocolos para su medición son inconvenientes, por lo que aún se siguen utilizando las determinaciones de urea y creatinina en suero como indicadores de función renal. Pero estos marcadores endógenos no son capaces de detectar pequeñas disminuciones en la TFG; además, su análisis está expuesto a interferencias con otras sustancias endógenas (bilirrubinas, triglicéridos, glucosa, cetonas, ácido úrico) y algunos medicamentos.³

Por ello es que se ha propuesto a la cistatina C como marcador de función renal. Esta proteína es un inhibidor de cisteín proteasas, es producida en todas las células nucleadas y tiene un peso molecular de 13.000 kD. Es filtrada únicamente por glomérulos y se reabsorbe a nivel tubular, donde es metabolizada, por lo que no retorna a la circulación en forma intacta, aunque puede retornar luego de la degradación bajo la forma de péptidos menores o de sus aminoácidos constituyentes. En orina se encuentra en concentraciones casi indetectables.⁴⁻⁶

Para hacer esta prueba sólo se requiere una muestra de sangre y su análisis se realiza de manera totalmente automatizada.⁷ Con base en esto, los objetivos principales de este estudio son: proponer el uso de cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes con probable nefropatía que no puede ser detectada con los marcadores convencionales y realizar la estimación de la TFG a partir de una determinación en suero de cistatina C.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y observacional durante el periodo del 1 de junio al 30 de agosto del 2003 en el Laboratorio Clínico del Centro Médico ABC de la Ciudad de México. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de dicha institución.

Pacientes. Fueron analizados dos grupos. En el primero fueron incluidos tanto sujetos sanos voluntarios como enfermos con sospecha de nefropatía y pacientes con nefropatía diagnosticada por biopsia renal, que fueran de cualquier género y que tuvieran edades comprendidas entre 18 y 95

años, para evaluar el comportamiento de cistatina C en personas sanas y enfermas. A este primer grupo se le hicieron determinaciones de creatinina y cistatina C en suero, además de una depuración de creatinina en orina de 24 horas dividida en dos fracciones de 12 horas. Fueron excluidos los pacientes que tuvieran trasplante renal, algún tipo de neoplasia o aquellos en quienes el resultado de las dos fracciones de la depuración de creatinina presentaran un coeficiente de variación mayor de 10%. Con el objetivo de obtener los valores de referencia en el laboratorio para la prueba de cistatina C fue estudiado un segundo grupo en el que se incluyeron sólo individuos sanos, de acuerdo a su historia clínica y examen físico del Departamento de Medicina Preventiva del Hospital, que fueran de cualquier género y que tuvieran edades comprendidas entre 18 y 95 años. A estos individuos se les hicieron únicamente determinaciones séricas de cistatina C y creatinina. Se obtuvo consentimiento por escrito de todos los individuos que participaron en el estudio.

Métodos. La creatinina sérica y urinaria fue medida utilizando el método de Jaffé (mg/dL) en el cual la creatinina presente en la muestra reacciona directamente con el ión picrato bajo condiciones alcalinas para formar un compuesto rojo-anaranjado el cual se mide a 520 nm en el espectrofotómetro del equipo Aeroset de Abbott.⁸

La cistatina C sérica fue procesada por el método de inmunonefelometría de látex en un nefelómetro de Dade Behring, colocando partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos contra cistatina C en la muestra a estudiar. Si la muestra contenía cistatina C se formaba una aglutinación; al pasar un rayo de luz a través de esta mezcla se dispersaba la luz. La intensidad de la luz dispersada fue la que se midió, dependiendo de la concentración de cistatina C; de tal forma que, por comparación con patrones de concentración conocida, fue posible determinar la concentración de cistatina C existente en la muestra.⁹

La depuración de creatinina en orina de 24 horas se dividió en dos fracciones de 12 horas y fueron calculadas y corregidas para un área de superficie promedio de 1.73 m²; la media entre las dos se tomó para el análisis del estudio. La fórmula utili-

zada para la corrección de la depuración de creatinina fue la siguiente:¹⁰

$$\frac{U \times V}{Pcr} \times \frac{1}{t} \times \frac{1.73}{AS} = CC \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

donde: U = concentración de creatinina en orina (mg/dL);
V = volumen de orina (mL);
Pcr = concentración de creatinina plasmática (mg/dL);
t = tiempo en minutos y
AS = área de superficie corporal del paciente en metros cuadrados.

Para determinar el área de superficie corporal se utilizó el nomograma de Boothby y Sandiford con los datos de altura en centímetros y de peso corporal en kilogramos de los pacientes del grupo 1.¹¹

Para evaluar el control de calidad en el laboratorio para la prueba de cistatina C se calculó la dispersión relativa de dicha prueba (coeficiente de variación intraensayo), midiendo 21 veces cistatina C en un mis-

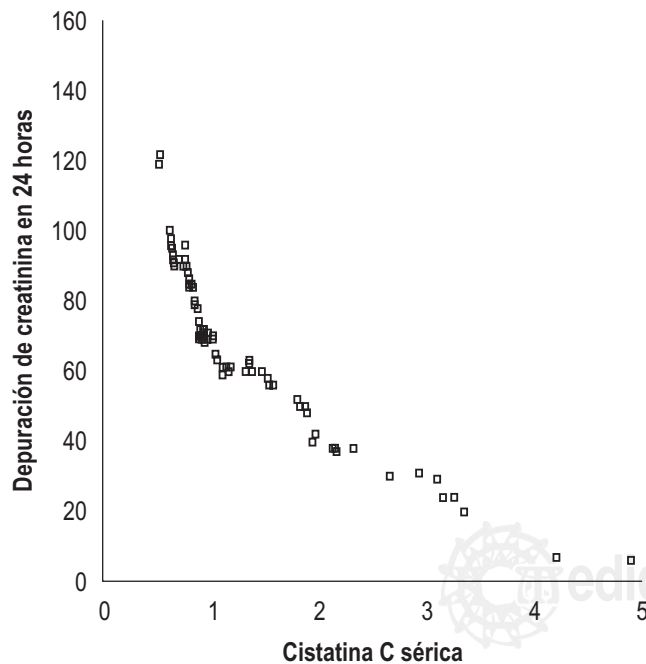


Figura 1. Correlación observada entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la cistatina C sérica.

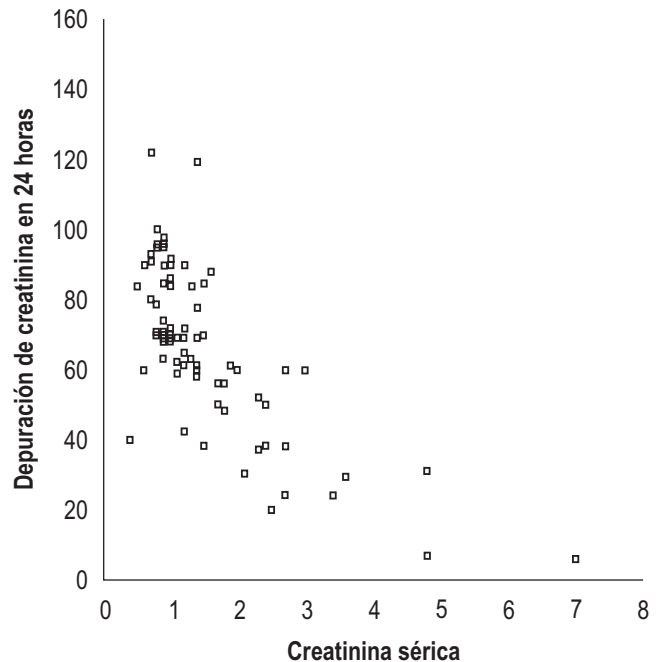


Figura 2. Correlación observada entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la creatinina sérica.

mo día en dos sueros con valores conocidos de cistatina C. Para obtener el coeficiente de variación intraensayo,^{10,12} se utilizaron también dos sueros de valores conocidos, midiéndose cada uno una vez al día por 21 días. Para valorar la sensibilidad del método de medición, se realizaron diluciones 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 y 1:256 de un suero con valor alto de cistatina C. Se procesaron muestras hemolizadas, lipémicas, con niveles altos de triglicéridos, bilirrubinas y factor reumatoide de los pacientes del grupo 1 para evaluar las interferencias provocadas por estas sustancias en la medición.

Análisis estadístico. Para valorar la asociación entre cistatina C y depuración de creatinina se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, el cual fue de $r = 0.98$ con una $p < 0.01$ (Figura 1), mostrando una relación entre las dos pruebas estadísticamente significativa; para valorar la sensibilidad de cistatina C se calculó el coeficiente de determinación el cual fue de 0.95, lo que significa que cistatina C explica el 95% de la variabilidad de la depuración de creatinina. Para creatinina sérica y depuración de creatinina se obtuvo un $r = 0.84$ con una $p < 0.01$ (Figura 2), indicando que existe una

buena correlación entre las dos pruebas, pero el coeficiente de determinación fue de 0.72 lo que significa que la creatinina sérica explica sólo el 72% de la variabilidad de la depuración de creatinina. Comprobando que la cistatina C sérica es una prueba más sensible que creatinina sérica para detectar leves disminuciones en la TFG.

RESULTADOS

Grupo 1. Ciento cuarenta y seis sujetos reunieron los criterios para ingresar al protocolo. Sin embargo, al calcular las dos fracciones de creatinina en orina de 24 horas, existió una variación de más de 10% entre las dos; esto significa que las muestras fueron colectadas incorrectamente, por lo que 62 casos se excluyeron del estudio, quedando un total de 84 (38 hombres y 46 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 92 años (56.7 ± 18.5 años). De estos 84 sujetos, 27 eran sanos; otros 33 fueron enviados con sospecha de nefropatía, 23 de los cuales padecían hipertensión arterial sistémica y 10 diabetes mellitus tipo 2. Los 24 restantes eran nefrópatas confirmados por biopsia renal; de éstos, 22 tenían nefropatía diabética y los otros dos presentaban nefropatía secundaria a lupus eritematoso sistémico (LES). Los pacientes con hipertensión arterial estaban bajo tratamiento con captopril, metoprolol y metildopa. Los diabéticos eran tratados con glibenclamida, tolbutamida,

metformina, cisaprida e insulina. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tenían un tratamiento a base de prednisona y ciclosporina.

Los valores de promedio \pm desviación estándar en la población total para creatinina sérica fueron 1.5 ± 1.0 mg/dL, para cistatina C de 1.3 ± 0.84 mg/L y para la depuración de creatinina en orina de 24 horas fue de 67.6 ± 23 mL/min/1.73 m².

Los niveles de creatinina sérica y cistatina C mostraron un incremento con valores disminuidos de la depuración de creatinina en orina de 24 horas corregida por área de superficie corporal.

Grupo 2. Se estudiaron 419 sujetos sanos del Departamento de Medicina Preventiva que reunieron los criterios de inclusión (291 hombres y 128 mujeres), con edades comprendidas entre 20 y 85 años (44.9 ± 11.2 años). En este grupo, la cistatina C mostró una distribución normal ya que la media, moda y mediana fueron de 0.73. La media de los valores de cistatina C para mujeres fue de 0.70 ± 0.10 mg/L y para varones de 0.74 ± 0.10 mg/L; esta diferencia entre géneros no fue significativa. El 95% de la población presentó un rango de 0.53 a 0.93 mg/L para cistatina C.

La creatinina sérica tuvo un valor promedio en la población total de 1.0 ± 0.16 mg/dL; en las mujeres la media fue de 0.8 ± 0.10 mg/dL y en hombres de 1.0 ± 0.12 mg/dL, observándose un ligero incremento del valor de creatinina en los varones debido a la mayor cantidad de masa muscular en comparación

Cuadro I. Niveles de cistatina C y creatinina sérica en población adulta sana ordenados por décadas de edad (Grupo 2).

Edad (años)	Número de muestras	CYC (mg/L) media \pm DE	Cr (mg/dL) media \pm DE
20-29	23	0.70 ± 0.07	1.0 ± 0.16
30-39	130	0.70 ± 0.10	1.0 ± 0.15
40-49	127	$0.73 \pm 0.10^*$	1.0 ± 0.17
50-59	93	0.74 ± 0.09	1.0 ± 0.16
60-69	36	$0.78 \pm 0.10^{**}$	1.0 ± 0.14
> 70	10	0.80 ± 0.08	0.9 ± 0.13
Total	419	0.72 ± 0.10	1.0 ± 0.16

Abreviaturas: DE = Desviación estándar. CYC = Cistatina C sérica. Cr = Creatinina sérica.

* Incremento observado de CYC a partir de los cuarenta años.

** Incremento mayor de CYC en individuos mayores de 60 años.

con las mujeres. El 95% del grupo presentó un rango de 0.7 a 1.3 mg/dL para creatinina.

La población total se ordenó por décadas de manera ascendente, se calculó media y desviación estándar de creatinina y cistatina C sérica (*Cuadro I*). Se observó que los valores de cistatina C se incrementaron a partir de los 40 años; pero los valores más altos se registraron en individuos mayores de 60 años. Comparando lo anterior con la creatinina sérica, se observó que los valores de ésta no mostraron incremento simultáneo, ya que la producción de creatinina disminuye con la edad debido a la reducción de la masa muscular. Así, los individuos de 20 a 85 años presentaron un valor relativamente constante de creatinina en suero.

Uno de los objetivos del estudio fue elaborar una fórmula para estimar la TFG a partir de una determinación en suero de cistatina C, por lo que haciendo uso de un modelo de regresión exponencial se obtuvo la siguiente fórmula:

$$\text{TFG estimada} = \frac{132.515}{e^{0.5862(\text{CYC})}}$$

En este modelo de regresión exponencial se utilizaron los valores obtenidos de la cistatina C y de la depuración de creatinina del grupo 1. Se obtuvieron dos constantes para la fórmula; una de 132.515 que, dividida entre el logaritmo natural ($e = 2.71828$) elevado a la constante de 0.5862 y ésta a su vez multiplicada por el resultado de una determinación en suero de cistatina C (CYC), arroja un valor aproximado de la TFG.

Aplicando de igual manera una regresión exponencial entre creatinina sérica y depuración de creatinina, pero utilizando únicamente los valores de creatinina normales del grupo 1, de acuerdo a los valores de referencia obtenidos en el 95% de la población del grupo 2. Creatinina sólo tiene una sensibilidad del 22% para estimar la TFG, cuando la creatinina en suero se encuentra dentro de los valores normales.

En cambio, aplicando también una regresión exponencial para cistatina C, utilizando sólo los valores normales del grupo 1, cistatina C tiene una sensibilidad del 89% para estimar la TFG, cuando cis-

tatina C se encuentra dentro de los valores normales. Esto confirma que cistatina C tiene una sensibilidad mayor para detectar pequeñas disminuciones o variaciones en la TFG de pacientes que presentan una cistatina C sérica dentro del rango normal.

En la evaluación del control de calidad para cistatina C se obtuvo un coeficiente de variación intraensayo de 1.73% y un coeficiente de variación interensayo de 3.27%, lo cual confirma que para que un ensayo sea altamente reproducible y exacto tiene que tener un coeficiente de variación menor del 5%, lo cual se cumple en cistatina C. La cantidad mínima de cistatina C medida por el método (sensibilidad) fue de 0.04 mg/L en la dilución 1:128. No se encontraron interferencias en la medición de la prueba con algunas otras sustancias como hemoglobinas por arriba de 12 g/L, bilirrubinas por arriba de 1.2 mg/dL, triglicéridos por arriba de 190 mg/L y factor reumatoide por arriba de 10 UI/L o con algún fármaco utilizado por los pacientes durante el estudio.

DISCUSIÓN

En el grupo 1, como método de referencia utilizamos la determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas. La muestra de orina fue dividida en dos fracciones de 12 horas, las cuales fueron corregidas por área de superficie corporal con el fin de aumentar su exactitud y reproducibilidad. Cuando se encontró una variación mayor del 10% entre las dos determinaciones de cada uno de los pacientes, estos casos fueron excluidos del estudio porque las colecciones de orina fueron incorrectas. La muestra se redujo considerablemente debido a esto.

De antemano sabíamos que la depuración de creatinina es una estimación inexacta de la TFG. Sin embargo, estudios previos han comprobado que existe una buena correlación entre la depuración de creatinina de 24 horas y los marcadores verdaderos de la TFG,¹⁴⁻¹⁶ como la inulina; siempre y cuando se realice correctamente la colección de la orina y se corrija por área de superficie corporal para disminuir la sobreestimación de la TFG. Además, cabe mencionar que la depuración de creatinina en orina de 24 horas es el método

con el que se cuenta en el laboratorio para medir la filtración glomerular. Este estudio demuestra que la cistatina C sérica es tan eficaz como la creatinina para detectar tasas de filtración glomerular disminuidas. Pero la cistatina C tiene una mayor sensibilidad (95%) para discriminar depuraciones normales de las levemente reducidas, a diferencia de la creatinina sérica (72%), lo que corrobora que la cistatina C sérica es un marcador endógeno más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano.

En cuanto a los valores obtenidos del grupo 2, sí existió una variabilidad pequeña entre los géneros para la determinación de cistatina C (0.04 mg/L) pero no resultó significativa, por lo que se puede decir que la prueba no es dependiente del género. En cuanto a la edad, se observó un aumento de la cistatina C a partir de los 40 años, lo cual correlaciona con lo señalado en la literatura donde se menciona que la TFG se reduce 1 mL/min/año después de los 30 años.

Los valores ligeramente más altos se encontraron en sujetos mayores de 60 años por la disminución fisiológica de la función renal en ancianos. A pesar de ello, la cistatina C no es una prueba cuyo valor sea dependiente de la edad.

En la creatinina sérica no se observaron estos resultados. Los niveles se mantuvieron constantes en todas las edades, ligeramente disminuidos en las personas mayores de 70 años y con una media mayor en los sujetos varones. Esto corrobora lo ya mencionado en otros estudios, acerca de que la creatinina sérica depende de la edad, género y masa muscular, y de que no es una prueba sensible para detectar pequeñas disminuciones de la TFG en pacientes asintomáticos.

Hay que tener en cuenta que la cistatina C no fue evaluada en población con insuficiencia renal crónica bajo tratamiento con hemodiálisis, por lo que no está totalmente estudiada en este tipo de pacientes en quienes la creatinina sérica sí tiene mayor utilidad y una mayor sensibilidad. El objetivo primordial de este estudio fue comprobar la utilidad de la cistatina C como marcador de función renal para detectar daño renal temprano.

Nosotros sólo utilizamos población adulta para estudiar el ensayo. Pero existen algunos estudios

realizados en niños en los que se ha evaluado la cistatina C. La mayoría de autores la apoyan como mejor marcador para valorar la función renal en niños; pero algunos otros no lo hacen. Sin embargo, todos llegan a la conclusión de que se pueden utilizar los rangos de referencia de la población adulta en niños mayores de un año.^{17,18}

CONCLUSIONES

Cistatina C es un marcador endógeno más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano. Es también una prueba confiable para estimar la TFG en personas asintomáticas que presentan cifras de creatinina sérica normales y TFG disminuidas, por lo que puede utilizarse como prueba de rutina en pacientes que tienen factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal.

La cistatina C es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica.

La cistatina C no es una prueba dependiente del género, ni de la edad. Además, no es alterada por interferencia con otras sustancias.

El costo de medición de cistatina C es más elevado que el de creatinina, pero su valor diagnóstico es mucho mayor.

Es necesario realizar un protocolo de estudio para evaluar la utilidad de cistatina C en niños, ya que en ellos es más difícil estimar la TFG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halabe J. *El internista*. México: McGraw-Hill-Interamericana. 1997.
2. Lorenzo SV. *Manual de nefrología*. 2a ed. España: Harcourt, 2002.
3. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 1-25.
4. Abrahamson M, Mason RW, Hansson H, Buttler DJ, Grubb A, Ohlsson K. Human cystatin C. *Biochem J* 1991; 273: 621-626.
5. Abrahamson M, Grubb A, Olafsson I, Lundawall A. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for the precursor of the human cysteine proteinase inhibitor cystatin C. *FEBS Lett* 1987; 216: 229-233.
6. Carone FA, Peterson DR, Oparil S, Pullman TN. Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. *Kidney Int* 1979; 16:27-1628.
7. Hergert RS, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, and Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102.

8. Kaplan P. *Química clínica*. México: Panamericana, 2001.
9. Stites DP. *Inmunología básica y clínica*. 9a ed. México: Manual Moderno, 1998.
10. Anderson SC. *Química clínica*. México: McGraw-Hill-Interamericana, 1995
11. Bernard HJ. *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio*. 9a ed. España: Masson, 2000.
12. Dawson-Saunders B. *Bioestadística médica*. 2a ed. México: Manual Moderno, 1997.
13. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 49-59.
14. Pollock C, Gyory AZ, Hawkins T, Ross M, Ibels L. Comparison of simultaneous renal clearances of true endogenous creatinine and subcutaneously administered iothalamate in man. *Am J Nephrol* 1995; 15 (4): 227-282.
15. Perez E, Ugarte C, Durruty P, Soto MC, Ayca V, Sotomayor G, Soledad Barria M. Correlation between four-hour creatinine clearance and ⁵¹Cr-EDTA. *Rev Med Chil* 1995; 123 (5): 600-604.
16. Wang JY, Lu YS, Wang SJ, Cheng CH, Shu KH, Lian JD. Comparison and correlation of measurements of glomerular filtration rates by Tc-99m DTPA and 24-hour creatinine clearance. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1998; 55 (6):432-437.
17. Finney H, Newman DJ, Thakker 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: 71-74.
18. Martin S, Prevot A, Mosing D, Werner D, van Melle G, Guignard J-P. Glomerular filtration rate: Measure creatinine and height rather than Cystatin C. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1052-1057.

Premio Nobel de Medicina 1968

Robert W. Holley
Har Gobin Khorana
Marshall Warren Nirenberg

Robert W. Holley (1922-1993). Nació en Urbana, Illinois, EUA, el 28 de enero de 1922. Estudió química en la Universidad de Illinois y en la Universidad Cornell su doctorado en química orgánica, donde también participó con el profesor Vincent du Vigneaud en la primera síntesis química de la penicilina. Posteriormente, fue profesor y jefe del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en Cornell.

Sus estudios en química no alteraron su interés en los seres vivos, lo que lo llevó al estudio de aminoácidos, péptidos y eventualmente en la biosíntesis de proteínas. Por sus estudios acerca de la estructura del ARN y la secuencia de sus nucleótidos fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 1968. Falleció en 1993.