

Valoraciones sobre los niveles séricos de cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple

Observations about the Serum Levels of Cystatin C in Patients with Multiple Sclerosis

Grecia A. Quintana Regalado^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1074-2182>

Ana María Arias Prieto¹ <https://orcid.org/0000-0002-6796-378X>

Irma Regla Olivera Leal¹ <https://orcid.org/0000-0001-7963-7976>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: greciaqr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El estudio de la cistatina C ha despertado un interés creciente a medida que se define su utilidad. Se conoce de su implicación en la esclerosis múltiple al bloquear la actividad de enzimas como la catepsina B asociada a la desmielinización.

Objetivo: Determinar el valor clínico de los niveles séricos de cistatina C en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Métodos: Investigación descriptiva en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el período de junio de 2017 a diciembre de 2018. Se incluyeron 41 pacientes entre 21 y 65 años de edad, que acudieron de manera consecutiva al servicio de neurología. Se compararon los valores séricos de cistatina C por sexo, grupo etario, tiempo de evolución de la enfermedad y presencia o no de brotes.

Resultados: El sexo femenino obtuvo niveles superiores (65,85 %), con una relación de 1,9/1 contra el masculino, hubo una mayor representatividad (53,66 %) en el grupo de 21 a 40 años, en el 85,37 % de los casos los niveles de cistatina C se encontraron normales, no se registró diferencia significativa entre los valores de cistatina C según sexo y sí entre los brotes en los pacientes y la elevación de las cifras de cistatina C ($p = 0,016$), así como entre los años de diagnosticada la

enfermedad y los niveles de cistatina C, esto arrojó una significación con resultado a la inversa ($\rho = -0,476$ y $\rho = 0,002$).

Conclusiones Los resultados de los valores de cistatina C sérica, mostraron variabilidad en el curso de la enfermedad; se encontraron en un rango normal sin brotes y con modificaciones en sus niveles en los brotes.

Palabras clave: esclerosis múltiple; cistatina C; catepsina B; enfermedades desmielinizantes.

Abstract

Introduction: The study of cystatin C has aroused growing interest as its usefulness is defined. It is known to be involved in multiple sclerosis by blocking the activity of enzymes such as cathepsin B associated with demyelination.

Objective: To determine the clinical value of serum cystatin C levels in patients diagnosed with multiple sclerosis.

Methods: Descriptive research carried out at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital, in the period from June 2017 to December 2018. Forty-one patients aged 21-65 years were included, who consecutively attended the neurology service. Serum cystatin C values were compared by sex, age group, time of evolution of the disease, and presence or absence of sprouts.

Results: The female sex obtained higher levels (65.85%), with a ratio of 1.9/1, in comparison to the male sex. There was greater representation (53.66%) in the group aged 21-40 years. In 85,37% of the cases, the cystatin C levels were normal. There was no significant difference between the cystatin C values regarding sex, but there was such significance difference among the sprouts in the patients and the increase of the cystatin C figures ($P=0.016$), as well as between the years after the disease was diagnosed and the levels of cystatin C; this produced a significance with the reverse result ($\rho=-0.476$ and $P=0.002$).

Conclusions: The results of serum cystatin C values showed variability in the course of the disease. They were found in a normal range without sprouts and with modifications in their levels in the sprouts.

Keywords: multiple sclerosis; cystatin C; cathepsin B; demyelinating diseases.

Recibido: 31/01/2020

Aceptado: 13/10/2020

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) representa la causa más frecuente de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes.⁽¹⁾

Varios estudios acerca de esta enfermedad, señalan su comienzo entre la segunda y cuarta década de la vida con un pico máximo en la tercera y una prevalencia del sexo femenino. Los pacientes con EM poseen pérdida de entre 6 y 10 años potenciales de vida, una supervivencia media desde el inicio de los síntomas cercana a los 30-40 años con una alta variabilidad dependiente de cada paciente.^(1,2,3)

En el mundo, más de 2,5 millones de personas padecen de EM con tasas de prevalencia que varían en determinadas regiones geográficas.⁽⁴⁾ En Cuba, particularmente, se registra una prevalencia entre 2000 a 3000 personas afectadas, sobre todo, en el adulto joven, para cuyo cuidado existe un sistema integral de atención.^(5,6) Respecto a su diagnóstico y seguimiento, los estudios de mayor relevancia son las bandas oligoclonales, la resonancia magnética (RM) y los potenciales evocados visuales.^(2,7,8)

El biomarcador cistatina C se caracteriza por ser una proteína de bajo peso molecular que contiene 120 residuos aminoácidos en una cadena polipeptídica única, se sintetiza con una péptida señal, indicativo de su función inhibitoria extracelular. Es especialmente abundante en líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma, líquido seminal y leche materna. La tasa de producción es constante y concentración plasmática es estable.⁽⁹⁾

Presenta baja o ninguna influencia por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas, pero depende, sin embargo, de la tasa metabólica, por eso aumenta en el hipertiroidismo o con la administración de corticoides y disminuye en el hipotiroidismo. Tiene una gran sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular.⁽¹⁰⁾

Es significativo destacar que el mecanismo de acción por el cual la concentración de cistatina C está implicada en la EM se debe a que bloquea la actividad de algunas enzimas, entre ellas la catepsina B, asociada a la desmielinización. Un incremento de la catepsina B fue observado en lesiones de EM.^(11,12)

Se ha identificado que existe poca información disponible acerca de la cuantificación de los niveles séricos de cistatina C en las enfermedades desmielinizantes, entre ellas la EM, lo que justifica los objetivos de la investigación: Determinar el valor clínico de los niveles séricos de cistatina C en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, y su asociación con variables demográficas, tiempo de evolución y brotes de la enfermedad.

Métodos

Se realizó una investigación observacional descriptiva, de una serie de casos del servicio de neurología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el período de junio de 2017 a diciembre de 2018. La población de estudio estuvo conformada por 41 pacientes con diagnóstico de EM, según los criterios de *McDonald*⁽¹³⁾ y que no presentaran enfermedad renal, tiroidea ni tratamiento corticosteroideo en el momento de la investigación.

Se les realizó una extracción de sangre para obtener una muestra de suero para la determinación de cistatina C, procesado en el equipo automatizado modelo Inlab 240, Italia, de la firma CPM, por el método inmuno-turbidimétrico. Para el control de calidad se utilizaron los controles de cistatina C CPM que ofrece el fabricante con un control bajo: 0,8- 1,2 mg/L y control alto: 3,04- 4,56 mg/L. Se trabajó con los valores de referencia obtenidos en el Laboratorio Clínico del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” para la población cubana, de 0,6 -1,10 mg/L para el sexo femenino y de 0,56-1,11mg/L para el sexo masculino.⁽¹⁴⁾

El procesamiento de los datos se realizó con una base de datos en Excel y el empleo de los programas estadísticos SPSS versión 20.0 y EPIDAT versión 3.0. Para las variables cualitativas se utilizaron como medida de resumen los porcentajes y en las

cuantitativas, la media con su desviación estándar (DE). Se corroboró el cumplimiento del supuesto de normalidad para los valores de cistatina C según sexo y grupo etario, a través del estadístico de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se resumieron con números absolutos y porcentajes. Para evaluar la posible relación entre variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher y para la comparación de medias se utilizó la U de Mann-Whitney. Para la comparación de la media de la cistatina C en hombres y mujeres con el valor de referencia, se utilizó la prueba *t* de Student. La correlación entre los valores de cistatina C y los años del diagnóstico, se evaluó con el coeficiente Rho de Spearman (ρ). En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

La muestra quedó conformada por 41 pacientes. Al analizar la edad, prevaleció el grupo de 18 a 40 años con un 53,66 %. Se apreció que el mayor porcentaje (65,85 %) correspondió al sexo femenino con una relación de 1,9/1 contra el masculino (Tabla 1). Según la forma clínica de la enfermedad, 38 pacientes (92,68 %) fueron clasificadas como remitente recurrente, dos como secundaria progresiva (4,88 %) y solo uno como primaria progresiva (2,44 %).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según sexo y edad al diagnóstico de la esclerosis múltiple.

Edad al diagnóstico de EM (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
18-40	13	31,71	9	21,95	22	53,66
41-65	14	34,15	5	12,20	19	46,34
Total	27	65,85	14	34,15	41	100,00

Fuente: Historias clínicas.

No se registraron pacientes con niveles séricos de cistatina C por encima del rango de referencia, prevalecieron los pacientes con niveles normales, lo cual representó un 85,37 %. No existió diferencia significativa entre el valor clasificado de cistatina C sérica y el sexo. Prueba exacta de Fisher: $p = 1,000$ (Tabla 2).

Tabla 2 - Valores séricos de la cistatina C en los pacientes con esclerosis múltiple.

Valor de cistatina C	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Normal*	22	81,48	13	92,86	35	85,37
Baja**	5	18,52	1	7,14	6	14,63
Total	27	100,00	14	100,00	41	100,00

 Prueba exacta de Fisher: $p = 1,000$

Leyenda: *Normal: sexo femenino: 0,60- 1,10 mg/L, sexo masculino: 0,56- 1,11 mg/L; **Baja: sexo femenino: < 0,60 mg/L, sexo masculino: < 0,56 mg/L

Fuente: Historias clínicas.

Con el objetivo de describir la variabilidad biológica de los niveles séricos de cistatina C, se obtuvo una media de 0,80 mg/L del total de las muestras obtenidas con un intervalo de confianza del 95 % (Tabla 3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos ($p = 0,505$).

Tabla 3 - Valores séricos de cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple.

Estadísticos	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
N	27	14	41
cistatina C, media (mg/L)	0,82	0,77	0,80
cistatina C, desviación estándar	0,21	0,17	0,20
IC del 95% para la media (mg/L)	Límite Inferior	0,73	0,67
	Límite Superior	0,90	0,86

 Resultado de U de Mann-Whitney $p = 0,505$.

Fuente: Historias clínicas.

Al analizar los niveles séricos de cistatina C en relación con los grupos de edades, específicamente el grupo de mayores de 50 años (Tabla 4), no existió significación estadística ($0,83 \pm 0,19$ vs $0,76 \pm 0,21$; $p = 0,213$).

Tabla 4 - Valores séricos de cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple según edad.

Edad (años)	N	Media	Desviación estándar
< 50	26	0,83 mg/L	0,19
≥ 50	15	0,76 mg/L	0,21

 Resultado de Prueba U de Mann-Whitney: $p = 0,213$

Fuente: Historias clínicas.

En otro orden, existió relación entre los niveles séricos de cistatina C y la presencia de un brote en el paciente con diferencias significativas ($0,73 \pm 0,17$ vs $0,87 \pm 0,20$; $\rho = 0,016$) (Tabla 5).

Tabla 5 - Valores séricos de la cistatina C en los pacientes con esclerosis múltiple según presencia de un brote de la enfermedad.

Presencia de un brote	N	Media	Desviación estándar
No	20	0,73 mg/L	0,17
Sí	21	0,87 mg/L	0,20

Resultado de Prueba de U de Mann-Whitney: $\rho = 0,016$

Fuente: Historias clínicas.

Se correlacionaron los niveles séricos de cistatina C y los años de diagnóstico de la enfermedad (Fig. 1), lo cual arrojó una significación con resultado a la inversa ($\rho = -0,476$ $\rho = 0,002$).

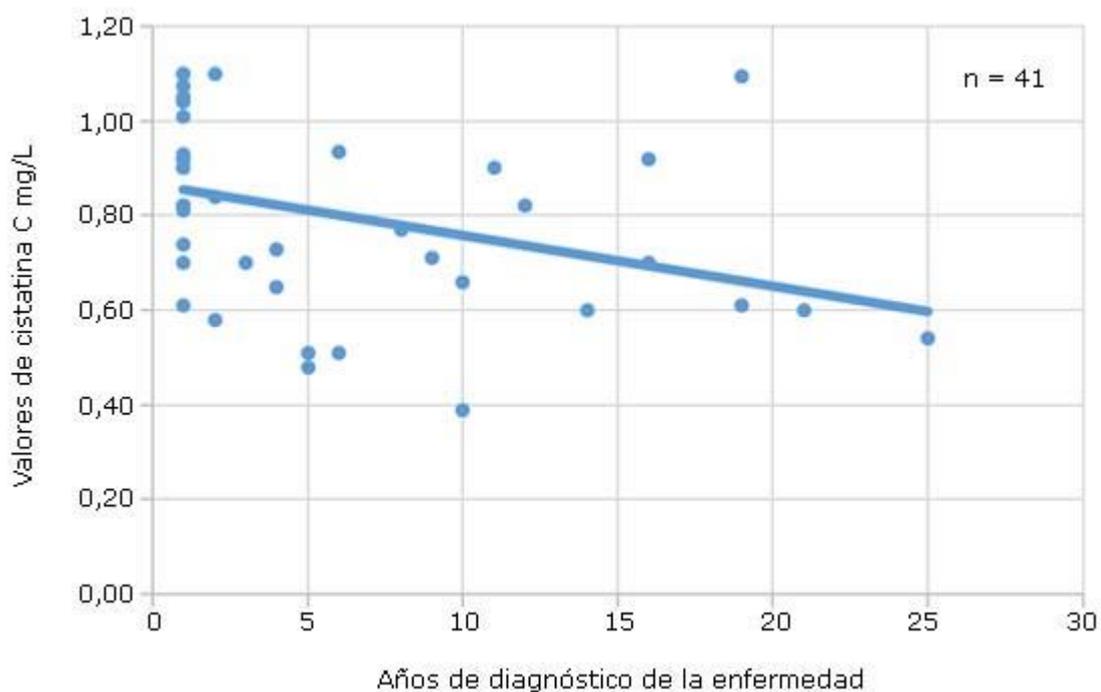


Fig. 1 - Correlación entre años de diagnóstico de la enfermedad y valores séricos de cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple.

Resultado del Coeficiente de correlación Rho de Spearman: $\rho = -0,476$, $p = 0,002$

Fuente: Historias clínicas.

Discusión

La EM es una enfermedad crónica del SNC y constituye la segunda causa de discapacidad en el adulto joven. Los resultados obtenidos con relación a la edad y el sexo de los pacientes corresponden con la bibliografía revisada para la investigación.^(1,3)

La forma clínica de EM remitente-recurrente, es la de mayor prevalencia. En sus fases iniciales el paciente puede encontrarse asintomático incluso durante años o en forma de brotes, seguidos de remisiones totales o parciales, lo cual no niega la producción de lesiones inflamatorias del SNC. El diagnóstico de esta enfermedad constituye un reto para el médico clínico. Es conocida como “la enfermedad de las mil caras” por la heterogeneidad de sus casos: en cada persona se puede expresar y evolucionar de una manera diferente. Los síntomas dependen de las áreas lesionadas del SNC.^(2,7,8,15,16,17)

Establecer un análisis comparativo con otros autores de la posible relación existente entre los niveles séricos de cistatina C y la EM resultó laborioso, escasos estudios sobre biomarcadores en EM han sido útiles en la práctica clínica, principalmente a su falta de validación.⁽¹⁸⁾ Resultó interesante la investigación realizada en el Hospital Universitario Virgen de la Macarena en Sevilla, España, encabezado por la Dra. *Teresa Arrobas Velilla*⁽¹⁹⁾ alrededor del año 2013, en la que se observó en una muestra de 30 pacientes diagnosticados con EM remitente recurrente modificación del valor de la cistatina C sérica. Sin embargo, otros autores como *Huamani*⁽²⁰⁾ y *Gajofatto*⁽²¹⁾ no encontraron diferencias significativas entre los niveles de cistatina C séricas y la presencia de la enfermedad.

La prevalencia de valores de cistatina C normal en la población de estudio pudo estar determinada por varios factores: el predominio de la forma más benigna de la enfermedad y la presencia en casi la mitad de la muestra de un estado de compensación aparente, o sea la no presencia de brotes de la enfermedad.

En cuanto a la edad y su posible relación con los niveles de cistatina C, en una población aparentemente sana se plantea que suelen ser mayores en edades pediátricas, y aumentan nuevamente después de los 50 años, debido al deterioro propio de la función renal en el adulto mayor.⁽²²⁾ Esta afirmación es aún polémica, ya

que hay estudios, como el que se presenta, en los cuales en poblaciones mayores de 50 años no ha existido incremento de los niveles de cistatina C.⁽²³⁾

Un estudio realizado por *Gajofatto*,⁽²⁴⁾ mostró la correlación entre biomarcadores como la cistatina C y la recurrencia de la mielitis producida en la esclerosis múltiple. *Nakane* y otros⁽²⁵⁾ demostraron la asociación entre los niveles de cistatina C y la neurodegeneración en enfermedades desmielizantes.

Es importante considerar que la reducción de los niveles de cistatina C tanto en LCR como en suero, indica una disminución de los niveles extracelulares. La cistatina C extracelular es un regulador de las proteasas de cisteína como las catepsinas, por tanto, la disminución de cistatina C puede aumentar las cisteínas proteasas con mediadores de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular y retardar los eventos de regeneración y/o reparación axonal. Así, también, las proteasas de cisteína extracelulares modulan la degradación de las superficies proteicas celulares y pueden facilitar la localización del daño o muerte neuronal.^(26,27)

Wilson y otros⁽²⁸⁾ reportan que los niveles de cistatina C se incrementan en enfermedades neurodegenerativas en períodos de estabilidad o progresión lenta y disminuyen ante una rápida progresión. El análisis comparativo entre niveles de proteínas en el suero como la cistatina C describe niveles más elevados en comparación con los niveles de catepsina S en aquellos enfermos de esclerosis múltiple que se encuentran en recaídas.⁽¹²⁾

Se presupone que, cuando ocurre un evento clínico en un paciente, es porque existió un proceso de desmielinización del cual no se conoce su envergadura. Los resultados obtenidos, sugieren a las autoras plantearse la teoría que, en la EM asociada a la desmielinización, se espera que los niveles de cistatina C sean bajos, con una disminución de su acción bloqueadora en algunas enzimas como la catepsina B, así como un aumento del consumo de la cistatina C para mantener un equilibrio. Estos niveles no se mantienen estables en el tiempo. Un incremento en los valores de cistatina C produce mayor inhibición a las catepsinas y viceversa.

Cuando el paciente se encuentra en los períodos de brote, este efecto pareciera no cumplirse y es que justamente el equilibrio se rompe. Se produce un incremento de las catepsinas, las que producen una acción desmielinizante y como respuesta fisiológica el organismo intenta elevar los niveles de cistatina C para compensar los ya prominentes de catepsina B. Por tanto, los niveles más bajos de cistatina C serían previos a la evidencia del brote y comenzarían a incrementarse en fase de brote establecido para compensar. De esta manera pudiera la cistatina C sérica ser un biomarcador del efecto precoz desmielinizante en los períodos de crisis de los pacientes.

La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM. A pesar que la neurodegeneración es detectable desde los estadios iniciales de la enfermedad, la acción de mecanismos compensatorios del sistema nervioso central evita la aparición de síntomas neurológicos permanentes. Sin embargo, la neurodegeneración acumulada a lo largo del curso de la enfermedad sobrepasa eventualmente la capacidad de estos mecanismos compensatorios, lo cual resulta en la acumulación progresiva de discapacidad.

Puede afirmarse que los resultados emanados de la presente investigación convergen con los planteamientos anteriores, ya que se obtuvo una significación con resultado a la inversa, o sea mientras más años de diagnóstico de la enfermedad, las concentraciones de cistatina C tienen una tendencia a la disminución, lo que pudiera estar justificado a razón de que en la medida que transcurren los años el paciente instaura un proceso de cronicidad, empeoramiento y deterioro de la enfermedad.

Se concluye que los resultados de los valores de cistatina C sérica tienen variabilidad en el curso clínico de la enfermedad, se pueden encontrar en un rango normal en pacientes con EM sin brotes y modificaciones en sus valores en presencia de estos. La pérdida de los mecanismos compensatorios, con una acumulación progresiva de discapacidad, podrían, de igual forma, tener traducción en la disminución de los niveles séricos de cistatina C.

Referencias bibliográficas

1. Toro J, Patiño J, Reyes S, Rivera JS, Ríos J, Noriega D. Qué se debe saber en esclerosis múltiple: 16 preguntas prácticas. Acta Neurol Colomb. 2019;35(1):[aprox. 9p.]. DOI: <https://doi.org/10.22379/24224022232>
2. Hauser SL, Goodin DS. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. Cap.458 En: Harrison TR, Fauci AS. Harrison principios de medicina interna. 19ªed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana. 2016 [acceso: 14/03/2018];[aprox. 33p.]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=14942744>
3. Bravo FF, Álvarez RA. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionabilidad y género. Gac Sanit. 2019;33(2):177-84.
4. Pérez CN, Fernández JE, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Rev Neurol. 2019;69:[aprox. 6p.]. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
5. De Armas Padrino I. Cuba y EEUU intercambian sobre Esclerosis Múltiple. Rev Bohemia. 2017 [acceso: 02/04/2018]. Disponible en: <http://bohemia.cu/salud/2017/05/cuba-y-eeuu-intercambian-sobre-esclerosis-multiple/>
6. Esteban Hernández EM, Mustelier Bécquer R, Cabrera Gómez JA, Fadjó Quiñones A, González-Quevedo Monteagudo A, González-Quevedo Monteagudo A, et al. “Sistema Integral de atención a Personas con Esclerosis Múltiple en Cuba”. 2006 [acceso: 02/04/2019]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/neurologia/atenci%3n_integral-versi%3n_esclerosis_multiple_final_anexo_2_.pdf
7. Moreno Moya L. Esclerosis Múltiple. Manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y estudio poblacional. [Tesis en Internet]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2016 [acceso: 18/03/2018]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10017/27198>
8. Oh J, Vidal JA, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018;31:[aprox. 7p.]. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>

9. Biosystem SA. España. Lanzamiento de cistatina C 2015 [acceso: 28/06/2019]. Disponible en: <http://www.biosystems.pt/news/ES000192>
10. Al Musaimi O, Abu-Nawwas AH, Al Shaer D, Khaleel NY, Fawzi M. Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker. *Med Fam SEMERGEN*. 2019;45(1):44-51.
11. Cuevas García C. Esclerosis Múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):76-86.
12. Haves-Zburow D, Paperna T, Gour-Lavie A, Mandel I, Glass-Marmor L, Miller A. Cathepsins and their endogenous inhibitors cystatins: expression and modulation in multiple sclerosis. *J Cell Mol Med*. 2011;15(11):2421-9.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):[aprox. 11p.]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
14. Darias RD. Intervalo de referencia para la cistatina C en una muestra de población adulta cubana[Tesis]. Hospital Hermanos Ameijeiras: La Habana; 2017.
15. Thompson AJ, Barazini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):[aprox. 14p.]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
16. Reich SD, Claudia F, Lucchinetti FL, Calabresi AP. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-78.
17. Rojas E, Alva A, Montalvan V. Cambios clínicos de la esclerosis múltiple según modificación de los criterios de McDonald. Hospital Almenara, 2001-2015. *An Fac med*. 2019;80(1):[aprox. 5p.]. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v80i1.15867>
18. Fernández Paredes L. Biomarcadores predictivos en esclerosis múltiple. [Tesis en Internet]. España: Universidad Complutense de Madrid. 2018 [acceso: 15/06/2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=39733>
19. Arrobas T, García MI, González C, Bermudo C, Izquierdo G, Fabiani F. Análisis de anticuerpos antifosfolípidos y cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013;47(3):523-8.

20. Huamaní C, Rojas E, Inca J. Esclerosis múltiple de alta actividad: ¿se puede iniciar precozmente el tratamiento con drogas de alta eficacia? Acta Med Perú. 2017;34(4):301-8.
21. Gajofatto A, Monaco S, Fiorini M, Zanusso G, Vedovello M, Rossi F, et al. Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis: a retrospective study of 53 cases. Arch Neurol 2010;67(6):724-30.
22. Gorriz JL, Beltrán S. Valoración de la afección renal mediante la cistatina C: un biomarcador olvidado. Rev Esp Cardiol. 2012;65(6):[aprox. 12p.]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.006>
23. J.M. López Gómez, B. Sacristán Enciso, M. Micó, F. Arias Meneses, F. De Sande Medel, S. Alejo. Cistatina C y microalbuminuria. Nefrología. 2011;31(5):[aprox 6p]. DOI: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011Jul.10834>
24. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. Disease markers. 2016;35(6):687-99.
25. Nakane S, Fujita K, Azuma S, Urushihara R, Kamada M, Harada M, et al. CSF cystatin C and diffusion tensor imaging parameters as biomarkers of upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2018 [acceso: 10/04/2019];172:[aprox. 10p.]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303-8467\(18\)30281-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303-8467(18)30281-6)
26. Quintana F, Yeste A, Mascanfroni ID, Comabella M, Hernandez MA, Contreras Y, et al. Monografías esclerosis múltiples XVIII: Neurodegeneración en la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. 2015 [acceso: 10/06/2019]. Disponible en: http://www.monografiasesclerosismultiple.com/archivos/18.EM_XVIII.pdf
27. Comabella M. Monografías esclerosis múltiples XVIII: Marcadores de neurodegeneración. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. 2015 [acceso: 10/06/2019]. Disponible en: http://www.monografiasesclerosismultiple.com/archivos/18.EM_XVIII.pdf
28. Wilson ME, Boumaza I, Lacomis D, Bowser R. Cystatin C: a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2010;5(12):e15133.

Contribución de los autores

Grecia A. Quintana Regalado: Realizó la revisión documental, búsqueda y recogida de datos de cada paciente, ejecutó la investigación y revisión del informe final.

Ana María Arias Prieto: Ofreció la idea original de la investigación, realizó revisión documental, asesoró el desarrollo de la investigación y revisó el informe final.

Irma Regla Olivera Leal: Asesoró el desarrollo de la investigación y revisión del informe final.