

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

## **SOBRE LA CONSTRUCCIÓN DE INTERVALOS DE REFERENCIA LOCALES PARA LA CISTATINA C SÉRICA SEGÚN EL SEXO Y LA EDAD DE ADULTOS CUBANOS**

*Dailén Darias Rivera*<sup>1</sup>.

### **RESUMEN**

**Introducción:** Se desea describir exhaustivamente el comportamiento de la cistatina C sérica (Cys C) en adultos cubanos aparentemente sanos y donantes voluntarios de sangre de acuerdo con el sexo y la edad. La Cys C sérica suele ser independiente del sexo y la edad durante la adultez. **Objetivo:** Describir el comportamiento de la Cys C sérica mediante ecuaciones predictivas que incorporen el sexo y la edad del adulto. **Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico. **Serie de estudio:** Doscientos cincuenta adultos (*Hombres:* 50.0 %; *Edad promedio:* 27.9 ± 10.1 años) aparentemente sanos y donantes voluntarios de sangre. **Métodos:** Se construyeron los modelos de regresión lineal  $Y: \text{Cys C sérica (mg.L}^{-1}) = \alpha + \beta * \text{Edad}$  (años de vida del sujeto), con  $\alpha$ ,  $\beta$ : parámetros que describen el cambio en el analito según la edad, y separados para cada sexo. **Resultados:** La concentración sérica esperada de Cys C fue de 0.84 mg.L<sup>-1</sup> para las mujeres con edades entre 18 – 50 años. La Cys C sérica tiende a disminuir con la edad en los hombres muestreados, si bien las diferencias pudieran ser solo de interés estadístico, y no reflejarían una propiedad biológica del analito. **Conclusiones:** Es posible estimar la concentración sérica esperada de Cys C en adultos cubanos a partir del sexo y la edad mediante ecuaciones predictivas construidas a partir de modelos de regresión lineal. **Darias Rivera D. Sobre la construcción de intervalos de referencia locales para la Cistatina C sérica según el sexo y la edad de adultos cubanos. RCAN Rev Cubana Aliment 2020;30(1):260-270. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

**Palabras clave:** *Cistatina C / Intervalos de referencia / Intervalos de predicción / Regresión lineal / Normalidad.*

---

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

Recibido: 20 de Febrero del 2020. Aceptado: 18 de Marzo del 2020.

*Dailén Darias Rivera.* Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Ortopédico “Frank País García”. La Lisa. La Habana. Cuba

Correo electrónico: [dailen.darias@infomed.sld.cu](mailto:dailen.darias@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades, y la evaluación del impacto de las terapias administradas, implican la disponibilidad de valores de un analito especificado que sean tenidos como esperados en una población (al menos aparentemente) sana y que vive sin restricciones en la comunidad.<sup>1-2</sup> Sobre este presupuesto se erige la teoría y la práctica de los intervalos de referencia por medio de la cual se le ofrecen a los grupos básicos estadígrafos representativos de la normalidad biológica de los indicadores de la actividad de células, órganos y sistemas a los fines de diagnóstico, seguimiento y evaluación.<sup>1-2</sup>

En un trabajo anterior se presentaron los intervalos de referencia (IR) de la Cistatina C (Cys C) sérica en adultos cubanos.<sup>3</sup> Tales IR se presentaron para rangos de edades selectas del sujeto en cualquier sexo en forma de realizaciones tanto paramétricas como no paramétricas del valor central de distribución de los valores del analito acompañadas de una envoltura que contenía al 95 % de los valores posibles.<sup>3</sup> La Cys C fue marginalmente superior en los hombres.<sup>3</sup> Sin embargo, el sexo no influyó en los valores promedio de este analito.<sup>3</sup>

Los IR contruidos para el comportamiento esperado de la Cys C sérica llenaron un vacío operacional en la dinámica del Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Sin embargo, sería deseable una estrategia en que se pudiera predecir el valor esperado de la Cys C en un adulto del conocimiento de las variables demográficas empleadas comúnmente en la identificación del mismo, a saber, el sexo y la edad, como predictoras del modelo construido.

Las maquinarias de regresión lineal ofrecen los intervalos de predicción (IP) al  $100(1 - \gamma)$  para una variable dependiente (la Cys C sérica en el caso presente) a partir de predictores selectos, y basados en el conocimiento de la relación que sostienen

entre sí aquella con éstos en una muestra que sea tenida como representativa de la población,<sup>4-5</sup> manteniendo constante el error  $\gamma$  de tipo I.<sup>5-6</sup>

Los IP como valores de referencia de analitos de interés en la especialidad del Laboratorio clínico han sido propuestos previamente como la solución del comportamiento esperado de la creatinina sérica en niños y adolescentes cubanos,<sup>7</sup> y la creatinina urinaria en las distintas etapas vitales de la población cubana.<sup>8-11</sup> Los IP también se han empleado en la modelación del comportamiento de las variables espirométricas que se utilizan para el diagnóstico de enfermedades pulmonares obstructivas en trabajadores cubanos.<sup>12</sup>

Como quiera que se dispone de una base de datos que contiene los valores observados de Cys C en 250 adultos aparentemente sanos y donantes de sangre de uno u otro sexo, y con edades que recorren desde los 18 años hasta los 50 años, se decidió conducir este trabajo para derivar los valores de referencia de la Cys C sérica para cualquier sexo y cualquier edad (dentro del rango de las observaciones hechas) como los IP al  $100(1 - \gamma)$  asociados a la recta de regresión  $Y: \text{Cys C sérica} = \alpha + \beta * X: \text{Edad}$  que sea construida para cada sexo del sujeto.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Locación del estudio:** Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

**Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico.

**Serie de estudio:** Las características demográficas y bioquímicas de la serie de estudio han sido descritas previamente.<sup>3</sup> Brevemente, se colectaron los valores de Cys C sérica de 250 adultos aparentemente sanos (*Hombres:* 50.0 %; *Edad promedio:*  $27.9 \pm 10.1$  años) con edades entre 18 – 50

años que han servido como donantes voluntarios de sangre en el Banco de Sangre del Servicio de Hematología del Hospital Clínico-quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba) en años recientes.

En la serie de estudio citada los valores promedio de la Cys C sérica fueron de  $0.86 \pm 0.11 \text{ mg.L}^{-1}$ . Los valores de la Cys C sérica fueron marginalmente superiores en los hombres: *Hombres*:  $0.875 \pm 0.12 \text{ mg.L}^{-1}$  vs. *Mujeres*:  $0.845 \pm 0.12 \text{ mg.L}^{-1}$  ( $\Delta = + 0.030$ ;  $p = 0.0465 < 0.05$ ; test t-Student para comparaciones entre muestras independientes). Por el contrario, los valores de Cys C sérica fueron independientes de la edad del sujeto (datos no mostrados).

**Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Como paso previo a la implementación de los modelos de regresión lineal, se comprobó la gaussianidad de los valores colectados de Cys C sérica mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.<sup>13</sup>

Satisfecho lo anterior, para cada sexo se construyó un modelo de regresión lineal simple  $Y: \text{Cys C sérica (mg.L}^{-1}) = \alpha + \beta * \text{Edad}$  (años de vida del sujeto). En el modelo presentado:  $\alpha$ ,  $\beta$  son parámetros que modelan (relacionan) el cambio en la Cys C sérica con el cambio en la edad del sujeto. Como es inmediato, los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  se desconocen, y por lo tanto, se hace necesario estimarlos mediante una estrategia estadístico-matemático apropiado.

A los efectos de este trabajo, los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  se estimaron mediante el método de los mínimos cuadrados ordinarios (MCO del inglés OLS por *Ordinary Least Squares*) descrito en todas partes.<sup>14</sup> Brevemente, mediante el método MCO se encuentra aquel juego de parámetros que minimiza la distancia vertical que pueda existir entre el valor observado de la variable dependiente y el valor predicho de la misma.<sup>14</sup>

A fin de minimizar el error asociado al modelo ajustado de regresión lineal, los valores de Cys C sérica se agruparon en cada sexo según la edad, y la media  $\pm$  desviación estándar calculada consecuentemente. Así, el modelo de regresión lineal fue "alimentado" con los promedios de la Cys C sérica obtenidos para cada edad y cada sexo.

Obtenidos los estimados MCO de los modelos conducidos de regresión lineal, se calcularon los correspondientes IP al  $100(1 - \gamma)$  asociados a la recta ajustada de regresión. Para cada sexo, los valores esperados de la Cys C sérica según la edad del sujeto se obtuvieron como aquellos que estuvieran delimitados entre las cotas al 95 y 99 % de confianza, respectivamente.<sup>14</sup>

En todas las instancias se asumió un nivel  $\gamma$  menor del 5 % para denotar los hallazgos como significativos.<sup>13-14</sup>

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los estadígrafos de los modelos de regresión lineal ajustados según el sexo y la edad del sujeto. Como paso inicial, se comprobó la gaussianidad de la distribución de los valores del analito ( $Z_{\text{Kolmogorov-Smirnov}} = 0.664$ ;  $p > 0.05$ ; test de Kolmogorov-Smirnov para el ajuste de una distribución normal a una distribución empírica).

Para cualquier sexo, la concentración sérica de Cys C es independiente de la edad, y constante en el rango de edades examinadas, como se desprende de la contribución del intercepto del modelo de regresión al valor esperado del analito. No obstante, el valor obtenido de la pendiente (si bien no significativa de acuerdo con los resultados de los tests *post-hoc* de evaluación de los estimados obtenidos de los parámetros lineales) del modelo de regresión apunta hacia una disminución sutil, pero progresiva, de las concentraciones séricas de Cys C con cada cambio en la edad.

El tamaño actual del error de estimación asociado al modelo lineal administrado indica las pequeñas diferencias encontradas entre los valores observados de Cys C y las predichas de acuerdo al modelo construido. Sin embargo, el modelo construido solo explica una pequeña parte de la variabilidad encontrada, como puede juzgarse del tamaño del cuadrado del coeficiente de correlación. A pesar de ello, este resultado podría anticiparse debido a la plausibilidad de los datos, por un lado (cuando se observaron estratos vacíos cuando la serie de estudio se distribuyó según la edad del sujeto); y la constancia del comportamiento de la Cys C en el rango de edades estudiadas.

Tabla 1. Estadígrafos de las rectas de regresión ajustadas para la cistatina C sérica según el sexo y la edad de adultos aparentemente sanos y donantes de sangre. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	Hombres	Mujeres	Todos
Tamaño	125	125	250
Parámetros			
• $\alpha$	0.913 <sup>¶</sup>	0.850 <sup>¶</sup>	0.898 <sup>¶</sup>
• $\beta$	-0.003	-0.0003	-0.002
Error promedio de la regresión	0.08	0.06	0.05
Coefficiente r de correlación	0.327	0.042	0.301
Coefficiente r <sup>2</sup> de determinación	0.107	0.002	0.090

<sup>¶</sup>p < 0.05.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 250.

La Figura 1 muestra los IP al 95 % y el 99 % para la Cys C sérica según el sexo y la edad de los adultos estudiados. La Cys C sérica fue constante en las mujeres estudiadas en todo el rango de edades (como

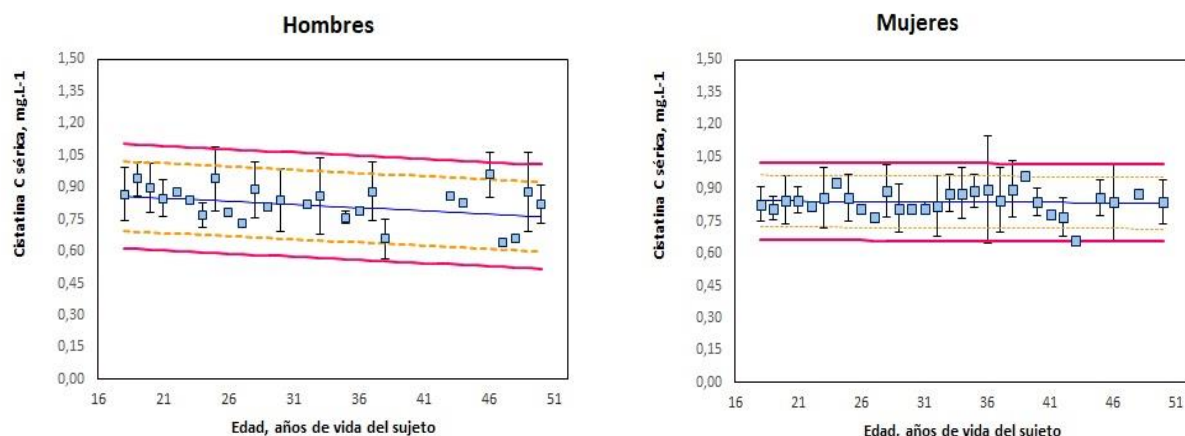
se aprecia en el panel derecho de la Figura 1), e igual a 0.84 mg.L<sup>-1</sup>. Por su parte, la representación del cambio en la Cys C sérica con el cambio en la edad del sujeto muestra la tendencia constatada en los hombres hacia valores disminuidos de la Cys C sérica cuando la edad aumenta. En un hombre de 20 años, la Cys C sérica esperada es de 0.86 mg.L<sup>-1</sup>, pero puede recorrer cualquier valor desde 0.70 hasta 1.02 mg.L<sup>-1</sup>. Sin embargo, en un hombre de 50 años la Cys C sérica esperada es de 0.76 mg.L<sup>-1</sup> ( $\Delta = +0.10$  mg.L<sup>-1</sup>; p > 0.05; test t-Student para comparaciones independientes), y acotada entre 0.60 – 0.93 mg.L<sup>-1</sup>. En cualquier instancia, los IP al 99 % para la Cys C sérica contuvieron a todos los valores observados del analito en los adultos muestreados.

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha expandido los resultados expuestos previamente al presentar los IR de la Cys C sérica como los IP al 95 % y 99 % de una recta de regresión lineal que vincula los valores obtenidos del analito respecto del sexo y la edad del sujeto. Así, es posible estimar la Cys C sérica esperada en un sujeto cualquiera, y contrastarla con la encontrada, con una exactitud preestablecida, del conocimiento de las variables demográficas del mismo.

La Cys C sérica es un producto de secreción de las células nucleadas del organismo.<sup>15</sup> En virtud de esta propiedad, las concentraciones séricas de Cys C son esencialmente constantes en los sujetos adultos, e independientes del sexo y la edad,<sup>15</sup> y también de la composición corporal de los mismos.<sup>16</sup> Por otro lado, la Cys C es captada por el riñón, y filtrada libremente a nivel del glomérulo, lo que hace particularmente deseable como indicador del deterioro de la función renal en poblaciones de riesgo.<sup>17</sup>

Figura 1. Comportamiento de la cistatina C sérica en adultos cubanos aparentemente sanos, y donantes voluntarios de sangre, de acuerdo con el sexo y la edad. *Izquierda:* Hombres. *Derecha:* Mujeres. *Líneas de puntos de color amarillo:* Intervalos de predicción al 95 %. *Líneas continuas de color rosado:* Intervalos de predicción al 99 %. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 250.

En trabajos precedentes se han propuesto IR únicos, *para-cualquier-sexo*, de la Cys C sérica después de demostrar la homogeneidad del comportamiento del analito en hombres y mujeres adulto(a)s.<sup>18-19</sup> Los resultados presentados en estas publicaciones son consistentes con los encontrados en este (y el anterior) trabajo(s). Sin embargo, la constatación de diferencias (si bien sutiles) en los valores determinados de Cys C sérica entre los hombres y las mujeres incluidos en la muestra presente de estudio justificó la construcción de IR del analito separados para cada sexo.

El análisis estadístico-matemático de los resultados obtenidos en la investigación reseñada en este artículo refuerza la constancia de los valores de la Cys C sérica en las edades adultas. En el caso de las mujeres, cabe esperar para cualquier edad entre 18 – 50 años una concentración de 0.84 mg.L<sup>-1</sup>. Por su parte, se constató en los hombres una tendencia hacia valores

disminuidos de la Cys C sérica a medida que aumentaba la edad del sujeto. No fue el objetivo de este trabajo investigar las causas de la tendencia observada con la edad en el comportamiento de la Cys C sérica en los hombres estudiados. Las variables antropométricas propias de los sujetos muestreados fueron homogenizadas antes de la inclusión del sujeto en la serie de estudio, dada la condición de los mismos como donantes de sangre. También se hace notar que las diferencias observadas entre las edades extremas fueron solo numéricas, y tal vez no reflejen una propiedad biológica de la Cys C sérica.

Igualmente, el análisis estadístico-matemático reveló una distribución desigual de los sujetos examinados según el sexo y la edad, con estratos “vacíos” u ocupados a lo sumo por dos observaciones. Luego, esta dispersión de los datos puede contribuir, en partir, a la tendencia observada en los

hombres en el comportamiento de la Cys C sérica.

## CONCLUSIONES

La concentración sérica de Cys C en adultos cubanos puede modelarse mediante una ecuación predictiva que, con una exactitud preestablecida, provee los valores esperados del analito para cualquier sexo y cualquier edad. La concentración sérica esperada de Cys C fue de  $0.84 \text{ mg.L}^{-1}$  para las mujeres con edades entre 18 – 50 años. La Cys C sérica tiende a disminuir con la edad en los hombres muestreados, si bien las diferencias pudieran ser solo de interés estadístico, y no reflejarían una propiedad biológica del analito.

### *Futuras extensiones*

La adopción de un diseño muestral que asegure una correcta distribución del efectivo según los distintos estratos de la edad en cada sexo podría resultar en una mayor exactitud de los modelos de regresión lineal aplicados para describir el comportamiento de la Cys C sérica, y con ello, ecuaciones predictivas de superior desempeño.

Igualmente, interesaría evaluar el comportamiento de la Cys C sérica en adultos aparentemente sanos con edades  $\geq 60$  años. Se ha encontrado que los valores séricos de la Cys C aumentan después de los 60 años de edad como expresión del envejecimiento renal y la declinación de la capacidad de filtración glomerular.<sup>20</sup>

## CONTRIBUCIÓN DE LA AUTORA

La autora se ocupó del diseño de la investigación reseñada en este trabajo, la conducción de las tareas prescritas, el procesamiento de los datos, el análisis de los resultados, y la redacción del ensayo con las conclusiones.

## ADDENDUM

Los Anexos incluidos en este documento muestran los IP al 95 y 99 % de la Cys C sérica en hombres y mujeres adulto(a)s aparentemente sanos para las edades entre 18 – 5 años construidos según las ecuaciones predictivas desarrolladas en este trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN, por la ayuda brindada en la preparación de este trabajo.

## SUMMARY

**Rationale:** Behavior of serum C Cystatin (Cys C) in apparently healthy, blood-donors, Cuban adults according with sex and age is intended to be exhaustively described. Serum Cys C is usually independent from sex and age during adulthood. **Objective:** To describe the behavior of serum Cys C by means of predictive equations incorporating adult's sex and age. **Study design:** Retrospective, analytical. **Study serie:** Two hundred fifty apparently healthy, blood-donors adults (Males: 50.0 %; Average age:  $27.9 \pm 10.1$  years). **Methods:** Separate lineal regression models  $Y: \text{Serum Cys C (mg.L}^{-1}) = \alpha + \beta * \text{age (years of age of the subject)}$ , with  $\alpha, \beta$ : parameters describing change in the analyte regarding age were constructed for each sex. **Results:** Expected serum Cys C concentration was  $0.84 \text{ mg.L}^{-1}$  for women with ages between 18 – 50 years. Serum Cys C tends to diminish with age in sampled males, although these differences might be of statistical interest only, without reflecting a biological property of the analyte. **Conclusions:** It is feasible to estimate the serum Cys C concentration in Cuban adults from sex and age by means of predictive equations constructed from lineal regression models. **Darias Rivera D.** On the construction of local reference intervals for serum C Cystatin according with sex and age of Cuban adults. RCAN Rev Cubana Aliment 2020;30(1):260-270. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings: C Cystatin / Reference intervals / Prediction intervals / Linear regression / Normality.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: An update. *Clin Chim Acta* 2003;334 (1-2):5-23.
2. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem* 1998;44:622-31.
3. Darias Rivera D. Intervalos de referencia para la cistatina C sérica en la población adulta cubana. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29:542-557.
4. Draper NR, Smith H. *Applied regression analysis*. John Wiley & Sons. New York: 1966. Pp 1 – 407.
5. Olive DJ. Prediction intervals for regression models. *Comput Stat Data Anal* 2007;51:3115-22.
6. Boyd JC. Defining laboratory reference values and decision limits: Populations, intervals, and interpretations. *Asian J Androl* 2010;12:83-90.
7. Salabarría González JR, Santana Porbén S, Martínez Canalejo H, Benítez LM. Intervalos de predicción como valores de referencia para la creatinina sérica en una población infantil. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1997;54:115-23.
8. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Consuegra Silverio D. Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2003;18:65-75.
9. Santana Porbén S. Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24: 220-30.
10. Montegudo Rodríguez Y, Santana Porbén S, Salabarría González JR. Intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25(1 Supl 1): S59-S90.
11. Balmaseda Bataille I, Blanco Mesa B, Salabarría González JR, Santana Porbén S. Sobre la excreción urinaria de creatinina en la tercera edad. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25(1 Supl): S101-S111.
12. Álvarez Porbén S, González Marrero A, Valdivieso Valdivieso JP, Santana Porbén S. Valores de referencia de las variables espirométricas en trabajadores cubanos supuestamente sanos. *Rev Fac Med [Colombia: Bogotá]* 2018;66: 179-85.
13. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. *Manual de Estadísticas no Paramétricas*. Editorial Publicia. Saarbrücken: 2013. ISBN: 978-3-639-55468-7.
14. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. *Manual de Procedimientos Bioestadísticos*. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13:9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
15. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: Biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39: 850-7.
16. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:348-54.
17. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:153-62.

18. 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.
19. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:393-7.
20. Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, Terreni A, Brogi M, Bardini G; *et al.* Cystatin C reference values and aging. *Clin Biochem* 2006;39:658-61.



**ANEXOS**

Anexo 1. Valores observados de la Cistatina C sérica en los adultos examinados en este estudio. Se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de los valores obtenidos para cada edad y cada sexo, junto con el número de observaciones en cada estrato.

Edad, años	Hombres		Mujeres		Todos	
	Tamaño	media $\pm$ s	Tamaño	media $\pm$ s	Tamaño	media $\pm$ s
18	30	0.87 $\pm$ 0.13	16	0.83 $\pm$ 0.08	46	0.86 $\pm$ 0.11
19	30	0.94 $\pm$ 0.08	6	0.81 $\pm$ 0.05	36	0.92 $\pm$ 0.09
20	17	0.90 $\pm$ 0.11	6	0.85 $\pm$ 0.11	23	0.88 $\pm$ 0.11
21	4	0.85 $\pm$ 0.09	3	0.85 $\pm$ 0.06	7	0.85 $\pm$ 0.07
22	1	0.88	1	0.82	2	0.85 $\pm$ 0.04
23	1	0.84	5	0.86 $\pm$ 0.14	6	0.86 $\pm$ 0.13
24	3	0.77 $\pm$ 0.05	2	0.93 $\pm$ 0.02	5	0.83 $\pm$ 0.09
25	2	0.94 $\pm$ 0.15	4	0.86 $\pm$ 0.11	6	0.88 $\pm$ 0.11
26	1	0.78	1	0.81	2	0.80 $\pm$ 0.02
27	1	0.73	3	0.77 $\pm$ 0.02	4	0.76 $\pm$ 0.02
28	3	0.89 $\pm$ 0.13	7	0.89 $\pm$ 0.12	10	0.89 $\pm$ 0.11
29	1	0.81	4	0.81 $\pm$ 0.11	5	0.81 $\pm$ 0.10
30	3	0.84 $\pm$ 0.15	1	0.81	4	0.84 $\pm$ 0.12
31	0	---	5	0.81 $\pm$ 0.03	5	0.81 $\pm$ 0.03
32	1	0.82	7	0.82 $\pm$ 0.14	8	0.82 $\pm$ 0.13
33	2	0.86 $\pm$ 0.18	3	0.88 $\pm$ 0.09	5	0.87 $\pm$ 0.11
34	0	---	6	0.88 $\pm$ 0.12	6	0.88 $\pm$ 0.12
35	2	0.76 $\pm$ 0.03	2	0.89 $\pm$ 0.08	4	0.82 $\pm$ 0.09
36	2	0.79 $\pm$ 0.02	10	0.90 $\pm$ 0.25	12	0.88 $\pm$ 0.23
37	5	0.88 $\pm$ 0.14	4	0.85 $\pm$ 0.15	9	0.86 $\pm$ 0.13
38	2	0.66 $\pm$ 0.09	6	0.90 $\pm$ 0.13	8	0.84 $\pm$ 0.16
39	0	---	1	0.96	1	0.96
40	0	---	2	0.84 $\pm$ 0.06	2	0.84 $\pm$ 0.06
41	0	---	1	0.78	1	0.78
42	0	---	5	0.77 $\pm$ 0.09	5	0.77 $\pm$ 0.09
43	1	0.86	1	0.66	2	0.76 $\pm$ 0.14
44	1	0.83	0	---	1	0.83
45	0	---	2	0.86 $\pm$ 0.08	2	0.86 $\pm$ 0.08
46	3	0.96 $\pm$ 0.10	4	0.84 $\pm$ 0.17	7	0.89 $\pm$ 0.15
47	1	0.64	0	---	1	0.64
48	1	0.66	1	0.88	2	0.77 $\pm$ 0.15
49	2	0.88 $\pm$ 0.18	0	---	2	0.88 $\pm$ 0.18
50	5	0.82 $\pm$ 0.09	6	0.84 $\pm$ 0.10	11	0.83 $\pm$ 0.09
	125	0.88 $\pm$ 0.12	125		250	0.86 $\pm$ 0.11

Anexo 2. Valores de referencia de la Cistatina C sérica en adultos aparentemente sanos según el sexo y la edad. *Hombres*. Se muestran los intervalos de predicción al 95 y 99% para la Cistatina C sérica según la edad del sujeto.

Edad, años	<i>Hombres</i>				
	p50	IP al 99 %		IP al 95 %	
		p1	p99	p2.5	p97.5
18	0.86	0.614	1.104	0.696	1.022
19	0.86	0.611	1.101	0.693	1.019
20	0.85	0.608	1.098	0.690	1.016
21	0.85	0.605	1.095	0.687	1.013
22	0.85	0.602	1.092	0.684	1.010
23	0.84	0.599	1.089	0.681	1.007
24	0.84	0.596	1.086	0.678	1.004
25	0.84	0.593	1.083	0.675	1.001
26	0.84	0.590	1.080	0.672	0.998
27	0.83	0.587	1.077	0.669	0.995
28	0.83	0.584	1.074	0.666	0.992
29	0.83	0.581	1.071	0.663	0.989
30	0.82	0.578	1.068	0.660	0.986
31	0.82	0.575	1.065	0.657	0.983
32	0.82	0.572	1.062	0.654	0.980
33	0.81	0.569	1.059	0.651	0.977
34	0.81	0.566	1.056	0.648	0.974
35	0.81	0.563	1.053	0.645	0.971
36	0.81	0.561	1.049	0.642	0.968
37	0.80	0.558	1.046	0.639	0.965
38	0.80	0.555	1.043	0.636	0.962
39	0.80	0.552	1.040	0.633	0.959
40	0.79	0.549	1.037	0.630	0.956
41	0.79	0.546	1.034	0.627	0.953
42	0.79	0.543	1.031	0.624	0.950
43	0.78	0.540	1.028	0.621	0.947
44	0.78	0.537	1.025	0.618	0.944
45	0.78	0.534	1.022	0.615	0.941
46	0.78	0.531	1.019	0.612	0.938
47	0.77	0.528	1.016	0.609	0.935
48	0.77	0.525	1.013	0.606	0.932
49	0.77	0.522	1.010	0.603	0.929
50	0.76	0.519	1.007	0.600	0.926

Anexo 3. Valores de referencia de la Cistatina C sérica en adultos aparentemente sanos según el sexo y la edad. *Mujeres*. Se muestran los intervalos de predicción al 95 y 99% para la Cistatina C sérica según la edad del sujeto.

Edad, años	p50	<i>Mujeres</i>			
		IP al 99 %		IP al 95 %	
		p1	p99	p2.5	p97.5
18	0.84	0.663	1.026	0.724	0.965
19	0.84	0.663	1.026	0.723	0.965
20	0.84	0.663	1.025	0.723	0.965
21	0.84	0.663	1.025	0.723	0.964
22	0.84	0.662	1.025	0.723	0.964
23	0.84	0.662	1.024	0.722	0.964
24	0.84	0.662	1.024	0.722	0.963
25	0.84	0.661	1.024	0.722	0.963
26	0.84	0.661	1.023	0.722	0.963
27	0.84	0.661	1.023	0.721	0.963
28	0.84	0.661	1.023	0.721	0.962
29	0.84	0.660	1.022	0.721	0.962
30	0.84	0.660	1.022	0.720	0.962
31	0.84	0.660	1.022	0.720	0.961
32	0.84	0.660	1.021	0.720	0.961
33	0.84	0.659	1.021	0.720	0.961
34	0.84	0.659	1.021	0.719	0.960
35	0.84	0.659	1.020	0.719	0.960
36	0.84	0.659	1.020	0.719	0.960
37	0.84	0.658	1.020	0.718	0.959
38	0.84	0.658	1.019	0.718	0.959
39	0.84	0.658	1.019	0.718	0.959
40	0.84	0.657	1.019	0.718	0.958
41	0.84	0.657	1.018	0.717	0.958
42	0.84	0.657	1.018	0.717	0.958
43	0.84	0.657	1.018	0.717	0.957
44	0.84	0.656	1.017	0.717	0.957
45	0.84	0.656	1.017	0.716	0.957
46	0.84	0.656	1.017	0.716	0.956
47	0.84	0.656	1.016	0.716	0.956
48	0.84	0.655	1.016	0.715	0.956
49	0.84	0.655	1.016	0.715	0.955
50	0.84	0.655	1.015	0.715	0.955