

ARTÍCULO ORIGINAL

NUEVA ECUACIÓN CAPA DEPENDIENTE DE CISTATINA-C: MAYOR DETECCIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR DISMINUIDO EN PACIENTES VIH

NEW CAPA-DEPENDENT CYSTATIN C EQUATION: INCREASED DETECTION OF DECREASED GLOMERULAR FILTRATION IN HIV-INFECTED PATIENTS

Albertina M. Ghelfi¹, María Rosa Galván², Fabián Fay³, Jorgelina N. Herrera⁴, Fernando Elías³, Hernán Brescia³, Juan A. Rossi⁵, Jorge O. Galíndez⁴

1) Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe, Argentina

2) Servicio de Retrovirus, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe, Argentina

3) Bioquímica Clínica, Laboratorio Cibic, Rosario, Santa Fe, Argentina

4) Servicio de Clínica Médica y de Retrovirus, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe, Argentina

5) Laboratorio Central, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2018; 38 (3): 187-198

RESUMEN

Introducción: Creatinina y sus ecuaciones presentan claras limitaciones en relación a su baja sensibilidad para identificar etapas iniciales de disfunción renal. Cistatina-c ha sido propuesta como un marcador prometedor, pero hasta ahora, no hay evidencia que demuestre la superioridad de sus ecuaciones por sobre las de creatinina. Sin embargo, no existen estudios que comparen el rendimiento de la última ecuación de cistatina desarrollada por Grubb y colaboradores en 2014, la ecuación "CAPA". **Objetivos:** Analizar el rendimiento de CAPA para detectar disminución temprana del filtrado glomerular en pacientes VIH, en comparación con ecuaciones dependientes de creatinina: Cockcroft-Gault, MDRD-4, CKD-EPI y MCQ. **Material y métodos:** Estudio analítico, observacional, transversal. Realizado entre julio y noviembre de 2017, en un hospital de tercer nivel de Argentina. Incluyó pacientes VIH realizando antirretrovirales, ≥ 18 años. Se excluyeron casos con creatinina $\geq 1,2$ mg/dl. **Resultados:** Se reclutaron 100 pacientes, y se incluyeron 89: 47 (52,8%) fueron mujeres. CAPA detectó disminuciones más pronunciadas del FG que

las ecuaciones dependientes de creatinina. Las medias de FG por CAPA mostraron diferencias con las medias por Cockcroft-Gault ($p < 0,0001$); MDRD-4 ($p = 0,005$); CKD-EPI ($p < 0,0001$) y MCQ ($p < 0,0001$). De los 46 casos (51,7%) con FG < 90 ml/min detectados a través de cualquier ecuación utilizada CAPA detectó 82,6% vs. 71,7% detectados por las cuatro fórmulas de creatinina en conjunto ($p < 0,0001$), y que cada ecuación de creatinina individualmente: CAPA vs. Cockcroft-Gault ($p = 0,01$); vs. MDRD-4 ($p < 0,0001$); vs. CKD-EPI ($p = 0,005$). **Conclusiones:** CAPA detectó disminuciones más marcadas del FG que las ecuaciones dependientes de creatinina en pacientes VIH.

PALABRAS CLAVE: creatinina; cistatina c; daño renal; medición del filtrado glomerular; VIH

ABSTRACT

Introduction: Creatinine and its equations have clear limitations regarding their low sensitivity to identify initial stages of renal dysfunction. Cystatin C has been proposed as a promising marker, but so far, there has been no evidence showing

the superiority of its equations over the creatinine ones. However, there are no studies which compare the performance of the latest cystatin equation developed by Grubb and collaborators in 2014: the "CAPA" equation. **Objectives:** To analyze the performance of CAPA equation to detect early reduction of glomerular filtration in HIV-infected patients, in comparison with creatinine-dependent equations: Cockcroft-Gault, MDRD-4, CKD-EPI and MCQ. **Methods:** An analytical, observational, cross-sectional study was conducted between July and November 2017, at an Argentinian specialty hospital. ≥ 18 -year old HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy were included. Cases with creatinine ≥ 1.2 mg/dL were excluded. **Results:** 100 patients were recruited, and 89 were included: 47 (52.8%) were women. CAPA equation detected more pronounced decreases in GFR than the creatinine-dependent equations. The mean values of GFR obtained by CAPA showed differences with the ones found through Cockcroft-Gault ($p < 0.0001$); MDRD-4 ($p = 0.005$); CKD-EPI ($p < 0.0001$) and MCQ ($p < 0.0001$). Of the 46 cases (51.7%) with GFR < 90 ml/min detected through the use of any equation, CAPA detected 82.6% vs. 71.7% detected by the four creatinine formulas together ($p < 0.0001$) and by each creatinine equation individually: CAPA vs. Cockcroft-Gault ($p = 0.01$); vs. MDRD-4 ($p < 0.0001$); vs. CKD-EPI ($p = 0.005$). **Conclusions:** CAPA equation detected more marked decreases in GFR than the creatinine-dependent equations in HIV-infected patients.

KEYWORDS: creatinine; cystatin c; renal damage; measurement of glomerular filtration; HIV

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los avances alcanzados con la terapia antirretroviral altamente activa (TARVA) han generado un notorio impacto en la expectativa de vida de los pacientes VIH, logrando que estos tengan una larga esperanza de vida, con una mortalidad similar a la población general⁽¹⁻²⁾. La enfermedad renal es una complicación frecuente

en el VIH, que puede acortar la expectativa de vida⁽²⁾. Los condicionantes etiológicos de las enfermedades renales asociadas al VIH son amplios, incluyendo la infección por el virus mismo, uso prolongado de TARVA, senectud, estado de inflamación crónica ligado a la infección y alteraciones metabólicas asociadas⁽²⁻⁴⁾.

Si bien ha sido establecido en varios estudios que los pacientes con VIH tienden a presentar medias inferiores de filtrado glomerular (FG)⁽⁵⁾, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) relacionada al VIH es incierta, por lo que las evaluaciones epidemiológicas resultan dificultosas^(4,6). Se cree que la frecuencia misma varía del 8% al 10%^(2,5,7); sin embargo, la TARVA ha logrado convertir al VIH en una enfermedad crónica, deviniendo con ello la asociación con varias condiciones comórbidas^(2,8), haciendo que la prevalencia de ERC asociada al VIH sea variable de acuerdo a la población estudiada, las patologías asociadas y el tratamiento realizado.

Las ecuaciones para cálculo del FG han sido ampliamente estudiadas en pacientes VIH⁽²⁾. Desde hace varios años, tanto en la población general como en este grupo específico, se ha planteado la necesidad de buscar un marcador endógeno que supere las limitaciones actualmente exhibidas por la creatinina (Cr), producto de su variabilidad dependiente de edad, dieta, sexo y masa muscular; y que hacen que su sensibilidad diagnóstica para identificar estadios tempranos de disfunción renal sea insuficiente e inadecuada, dado que la misma puede permanecer estable y sin elevar su concentración hasta que el FG alcanza valores por debajo del 50% del límite normal^(1-2,9).

En este sentido, se ha planteado a la cistatina-c como un marcador endógeno prometedor, que detectaría disminuciones del FG más precozmente que las fórmulas basadas en creatinina⁽¹⁰⁾, evadiendo a su vez las limitaciones de esta última, dado que su concentración es independiente de la masa muscular^(1,9,11).

Pese a ello, muchos de estos estudios que evalúan funcionalidad renal en VIH no incluyen la medición de cistatina-c⁽¹²⁻¹³⁾. En la actualidad, las recomendaciones para el estudio renal básico

en estos pacientes, aún continúa siendo el dosaje de creatinina y la estimación del FG a partir de fórmulas dependientes de esta ^(1,14). La última guía de práctica clínica para diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la ERC en la población general KDIGO 2017 ⁽¹⁴⁾ ni siquiera menciona la posibilidad de explorar el FG en base a cistatina-c; y el último consenso sobre manejo de patología renal en VIH de 2014 ⁽¹⁾, continúa recomendado la estimación del FG en base a la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation (CKD-EPI).

Estas recomendaciones se basan en la presunción de que la elevación de cistatina-c podría reflejar otras situaciones diferentes a la caída del FG: estados inflamatorios, patología tiroidea, neoplasias y diferentes tratamientos farmacológicos ^(2,4,9), que la exploración del FG en base a cistatina-c ha obtenido resultados heterogéneos en las poblaciones estudiadas ^(1,15) y que las ecuaciones para cálculo del FG dependientes de cistatina no han demostrado ser más precisas que las dependientes de creatinina ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, concluyendo que actualmente no existen evidencias científicas suficientes que justifiquen la sustitución de la creatinina y sus ecuaciones por la cistatina-c ⁽⁹⁾.

Sin embargo, estas recomendaciones están basadas en estudios que evalúan y comparan la fórmula CKD-EPI creatina (CKD-EPI-Cre) con el nivel sérico de cistatina-c ⁽¹⁷⁻²²⁾, con la fórmula CKD-EPI cistatina (CKD-EPI-Cis) ^(11,15-16,19) o bien con otras variadas ecuaciones para cálculo del FG dependientes de cistatina-c, como las propuestas por Larsson y col. y Hoek y col. ⁽²³⁻²⁴⁾ entre otras ^(11, 25-27), pero ninguno de estos trabajos compara el desempeño de la última ecuación propuesta por Grubb y col., conocida con el acrónimo "CAPA" ⁽²⁸⁾.

Si bien hasta el momento no hay un acuerdo al respecto de cuál es la mejor ecuación para cálculo del FG a partir de cistatina-c, parecería que esta última y simple ecuación propuesta por Grubb, comprendida sólo por dos variables como son la cistatina-c y la edad, presentaría mejor rendimiento que otras fórmulas dependientes de cistatina y superaría a CKD-EPI-Cis ⁽²⁸⁾.

No hemos hallado estudios en pacientes VIH, que evalúen la exploración de la funcionalidad renal comparativamente entre las fórmulas de FG dependientes de creatinina versus la nueva ecuación CAPA.

OBJETIVOS

Nos propusimos analizar el desempeño de la ecuación CAPA dependiente de cistatina-c, para detección precoz de disminuciones en el FG, en pacientes VIH que se encuentran bajo TARVA; comparándola con los valores de FG obtenidos a través de las cuatro ecuaciones dependientes de creatinina más utilizadas en la práctica diaria: Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD-4), CKD-EPI-Cre y Mayo Clinic Quadratic equation (MCQ).

MATERIAL Y MÉTODOS

-Diseño. Estudio analítico, observacional, de tipo transversal. Realizado entre julio y noviembre de 2017, en un hospital de tercer nivel de Argentina.

-Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico serológico de VIH, que se encontraran realizando cualquier esquema de TARVA al menos durante los últimos 6 meses. *Criterios de Exclusión:* pacientes con creatinina plasmática $\geq 1,2$ mg/dl y aquellos que se negaran a participar.

-Recopilación de datos y variables. Se procedió a la extracción sanguínea en el día de inclusión al estudio. Se realizó determinación de: hemograma, sodio, potasio, ácido úrico, fósforo, HbA1c, urea, creatinina y cistatina-c. Se realizó cálculo del FG a través de las ecuaciones CAPA⁽²⁸⁾, Cockcroft-Gault ⁽²²⁾, MDRD-4 ⁽²²⁾, CKD-EPI-Cre ⁽²²⁾ y MCQ ⁽²⁹⁾ (ésta última sólo en obesos), a fin de establecer comparaciones entre las mismas.

Por no contar con los recursos técnicos necesarios en nuestro medio, este estudio carece de una medida directa del FG, que permita determinar inequívocamente la precisión de la ecuación CAPA. En su ausencia, consideramos prudente incluir la comparación entre el desempeño de CAPA y otras fórmulas basadas en cistatina, para

determinar si las eventuales discrepancias halladas en los valores de FG responden a la ecuación CAPA en sí misma o al uso de cistatina versus creatinina. Para dicho fin, se calcularon complementariamente CKD-EPI-Cis⁽¹⁵⁾ y la ecuación utilizada previamente por Grubb en 2005 (Gr2005)⁽³⁰⁾.

-Definiciones. 1) Diminución del FG: Se definió como la presencia de FG <90 ml/min a través de cualquier ecuación, fuera esta dependiente de cistatina-c o de creatinina.

2) Ecuaciones para cálculo del FG: Se utilizaron CAPA⁽²⁸⁾, Cockcroft-Gault⁽²²⁾, MDRD-4⁽²²⁾, CKD-EPI-Cre⁽²²⁾ y MCQ⁽²⁹⁾, entre las cuales se evaluó la capacidad para detectar disminuciones del FG. Las ecuaciones CKD-EPI-Cis⁽¹⁵⁾ y Gr2005⁽³⁰⁾ se utilizaron para determinar que el comportamiento de CAPA fuera a causa de su fórmula en sí misma, y no de la determinación incluida (cistatina). Los métodos y ecuaciones pueden revisarse en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Ecuaciones utilizadas para el cálculo del FG

Método ^{Ref.}	Ecuación	
CAPA ²⁸	$130 \times [Cis^{(-1.069)}] \times [edad^{(-0.117)}] - 7$	
Cockcroft-Gault ²²	$[(140 - edad) \times peso \times (0.85 \text{ si mujer})] / [Cr \times 72]$	
MDRD-4 ²²	$175 \times [Cr^{(-1.154)}] \times [edad^{(-0.203)}] \times (1.212 \text{ si afroamericano}) \times (0.742 \text{ si mujer})$	
CKD-EPI-Cre ²²	Mujer Cr ≤ 0.7mg/dL	$144 \times (Cr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{edad}$
	Mujer Cr > 0.7 mg/dL	$144 \times (Cr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$
	Hombre Cr ≤ 0.9mg/dL	$141 \times (Cr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{edad}$
	Hombre Cr > 0.9 mg/dL	$141 \times (Cr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$
MCQ ²⁹	$exp [1.911 + 5.249/Cr - 2.114/Cr - 0,00686 \times edad - 0,205 \text{ si mujer}]$	
CKD-EPI-Cis ¹⁵	Mujer u Cr ≤ 0.8mg/dL	$133 \times (Cis/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{edad} [x0.932 \text{ si mujer}]$
	Hombre u Cr > 0.8 mg/dL	$133 \times (Cis/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{edad} [x0.932 \text{ si mujer}]$
Gr2005 ³⁰	$84,69 \times cistatina C^{-1,680} \times 1,384 \text{ (si < 14 años)}$	

Ref: Referencia Bibliográfica; Cis: Cistatina; Cr: Creatinina

3) Clasificación de la severidad. La misma se estadió en base a los rangos de FG hallados para cada ecuación: estadio G1 (normal, >90 ml/min), estadio G2 (descenso leve, 60-89 ml/min), estadio G3a (descenso leve-moderado, 45-59 ml/min), estadio G3b (descenso moderado-grave, 30-44 ml/min), estadio G4 (descenso grave, 15-29 ml/min) y estadio G5 (fallo renal, <15 ml/min)⁽¹⁾.

-Consideraciones éticas. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética, y del Comité de Investigación y Docencia de nuestro hospital previamente a la realización del trabajo. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica

que involucra a participantes humanos. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes participantes.

-Análisis estadístico. Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows, versión 21. Se realizó análisis descriptivo de todas las variables. La distribución de las variables fue analizada con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de 2 grupos se compararon con prueba de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, en función de la distribución normal o anormal. Para comparación de proporciones se empleó la prueba de X^2 . La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación

de Pearson o Spearman, en función de la distribución de la variable. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$. El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC95%. Se realizó análisis mediante curvas ROC, cálculo de la Sensibilidad (Se), Especificidad (Es), valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LR+) y negativo (LR-).

RESULTADOS

Se reclutaron 100 pacientes, de los cuales se incluyeron 89 en el estudio: 6 fueron excluidos por presentar creatinina $\geq 1,2$ mg/dl, y 5 por negativa a participar.

De los 89 pacientes: 47 (52,8%) fueron mujeres y 19 (21,3%) obesos. La edad media fue 41,9 \pm 10,4 años (mín. 22; máx. 63).

El tiempo promedio de realización de TARVA fue 47,8 \pm 38,9 meses (mín. 12; máx. 179); con una adherencia $>90\%$ en 84 (94,6%) pacientes; y con indicación de Tenofovir en 46 (51,7%). El resto de las variables analíticas pueden observarse en la (Tabla 2).

Tabla 2. Variables analíticas analizadas en la población

Variable	media \pm DS ^a
Hematocrito (%)	41,06 \pm 3,8
Hemoglobina (gr/dl)	13,9 \pm 1,4
Leucocitos (cel./mm ³)	6.804 \pm 1.906
Plaquetas (cel./mm ³)	256.123 \pm 63.957
Glicemia (mg/dl)	98,1 \pm 11,2
Ácido úrico (mg/dl)	4,6 \pm 1,2
Sodio (mEq/L)	138,8 \pm 2,5
Potasio (mEq/L)	4,4 \pm 0,4
Fósforo (mg/dl)	2,9 \pm 0,5
PCR ^b (mg/dl)	0,5 \pm 0,6 -mín. 0; máx. 4-
Urea (mg/dl)	26 \pm 7,6
Creatinina (mg/dl)	0,78 \pm 0,16
Cistatina-c (mg/L)	0,86 \pm 0,14

^a Desvío Estándar; ^b Proteína C reactiva

1. Desempeño diagnóstico de ecuación CAPA versus ecuaciones de creatinina

Del total de la muestra (n=89), se detectaron 46 casos (51,7%) con disminución del FG <90 ml/min a través de, al menos, una de las cinco ecuaciones comparadas en el trabajo (CAPA, Cockcroft-Gault, CKD-EPI, MDRD-4 y/o MCQ en obesos).

La ecuación CAPA detectó 38 casos (82,6%) vs. 33 (71,7%) detectados a través de las 4 fórmulas de creatinina utilizadas en conjunto ($p < 0,0001$).

Al evaluar comparativamente el desempeño de CAPA con cada una de las ecuaciones dependiente de creatinina, se halló la siguiente proporción de detección: CAPA=38 (82,6%) vs. Cockcroft-Gault=10 (21,2%) ($p = 0,01$); vs. MDRD-4= 31 (67,4%) ($p < 0,0001$); vs. CKD-EPI-Cre =20 (42,5%) ($p = 0,005$).

Al respecto de sujetos VIH obesos, la muestra constó de 19 pacientes. En estos, CAPA detectó 9 casos (47,4%) de FG <90 ml/min, mientras que la fórmula MCQ no detectó a ninguno.

(Tabla 3, 3.a)

2. Comparación de medias de FG entre CAPA y ecuaciones de creatinina

La media de FG calculada por CAPA en la muestra global fue de 94,1 \pm 18,1 ml/min.

En la sub-población de 46 pacientes (51,7%) donde se detectó FG <90 ml/min a través de, al menos, una de las cinco ecuaciones utilizadas; la media de FG calculada por CAPA fue 81,4 \pm 11,9 ml/min.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de FG de la muestra global, entre CAPA y Cockcroft-Gault ($p < 0,0001$); MDRD-4 ($p < 0,0001$); CKD-EPI ($p < 0,0001$); y MCQ ($p < 0,0001$).

Las medias calculadas para cada ecuación y las correlaciones halladas entre los FG pueden observarse en la Tabla 3, 3.b.

(Tabla 3, 3.b.)

Tabla 3. Desempeño comparativo de CAPA vs. Ecuaciones de creatinina

3.a. Proporción de casos de FG <90 ml/min detectados por cada ecuación							
Ecuación de creatinina	n	(%)	CAPA		p	OR ^a	IC95% ^b
			n	(%)			
Utilización conjunta de las 4 ecuaciones de creatinina	33	(71,7)	38	(82,6)	<0,0001	10,3	3,7 - 28,3
Cockroft-Gault	10	(21,2)	38	(82,6)	0,01	6,5	1,3 - 32
MDRD-4	31	(67,4)	38	(82,6)	<0,001	12,1	4,2 - 34,2
CKD-EPI-Cre	20	(42,5)	38	(82,6)	0,005	4,3	1,4 - 12,8
MCQ (Obesos)	0	(0)	9	(47,3%)	-	-	-
3.b. Comparación de medias de FG calculadas por cada ecuación para la muestra global							
Ecuación de creatinina	media ±DS (ml/min)	CAPA		p	r		
		media ±DS (ml/min)					
Cockroft-Gault	127,3 ±36,3	94,1 ±18,1	p<0,0001	0,34			
MDRD-4	103,9 ±22,9	94,1 ±18,1	p<0,0001	0,55			
CKD-EPI-Cre	104,2 ±15,2	94,1 ±18,1	p<0,0001	0,65			
MCQ (solo en obesos)	113 ±13,1	90,6 ±17,5	p<0,0001	0,08			

^a OR: Odds Ratio; ^b IC95%: Intervalo de confianza del 95%

3. Desempeño de CAPA para categorizar severidad de la disminución del FG

Del total de la muestra (n=89), CAPA clasificó: 51 (57,3%) en estadio G1, 36 (40,4%) en G2 y 2 (2,2%) en G3a.

Estos hallazgos presentaron diferencias estadísticamente significativa con la proporción de casos clasificados por Cockroft-Gault: 79 (88,8%) en G1 y 10 (11,2%) en G2 ($p=0,02$); MDRD-4: 56 (62,9%) en G1 y 33 (37,1%) en G2 ($<0,0001$); CKD-EPI: 69 (77,5%) en G1 y 20 (22,5%) en G2, ($p=0,01$).

La ecuación MCQ clasificó a los 19 pacientes obesos (100%) en G1; mientras que CAPA clasificó: 10 (52,6%) en estadio G1, 8 (42,1%) en G2 y 1 (5,3%) en G3a.

4. Desempeño diagnóstico de cistatina-c

4.1. Puntos de corte

Cistatina-c $\geq 0,95$ mg/L. Se evaluó el punto de corte actualmente establecido por la bibliografía. Este valor se relacionó con la presencia de FG <90 ml/min detectado por cualquier ecuación para cálculo de FG dependiente de creatinina ($p<0,0001$; OR=6,9; IC95%=2,3-20,6). Este valor se estableció como un excelente punto de corte para detectar FG <90 ml/min. (Tabla 4)

Cistatina-c $\leq 0,88$ mg/L. En la búsqueda de seleccionar un punto de corte que clasificara adecuadamente a pacientes sanos, un valor $\leq 0,88$ mg/L se estableció como excelente para descartar FG <90 ml/min.

(Tabla 4)

Tabla 4. Desempeño clínico por puntos de corte de cistatina-c y creatinina

	Utilidad de los puntos de corte de las determinaciones para establecer alteración del FG <90 ml/min.		Utilidad de los puntos de corte de las determinaciones para establecer conservación del FG >90 ml/min.	
	CISTATINA-C	CREATININA	CISTATINA-C	CREATININA
	≥0,95 mg/L	≥1 mg/dl	≤0,88 mg/L	<1 mg/dl
^a <i>Se</i>	46%	83%	98%	90%
^b <i>Es</i>	100%	65%	67%	54%
^c <i>VPP</i>	100%	60%	74%	61%
^d <i>VPN</i>	63%	85%	97%	88%
^e <i>LR +</i>	> 10	0,61	-	-
^f <i>LR -</i>	-	-	0,03	0,1
<i>Lectura del LR</i>	Test excelente para confirmar enfermedad	Test inútil para confirmar enfermedad	Test excelente para descartar enfermedad	Test bueno para descartar enfermedad

^a Se: Sensibilidad; ^b Es: Especificidad; ^c VPP: Valor predictivo positivo; ^d VPN: Valor predictivo negativo; ^e LR+: Likelihood ratio positivo; ^f LR-: Likelihood ratio negativo

4.2. Correlación entre el nivel sérico de cistatina-c y de creatinina.

En la totalidad de la muestra la correlación hallada entre el nivel sérico de cistatina-c y el de creatinina fue $r=0,53$; $p<0,0001$. Al analizar la correlación existente en la sub-población con FG <90ml/min mediante cualquier ecuación, se halló aún menor correlación entre estas dos determinaciones, $r=0,34$; $p=0,04$.

La Se, Es, VPP, VPN, LR+ y LR-, para cada punto de corte propuesto para cistatina-c pueden observarse en la **Tabla 4**, donde también se establece una comparación con el desempeño diagnóstico de un punto de corte dado para creatinina.

5. Comparación de CAPA con otras ecuaciones dependientes de cistatina-c

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de FG de la muestra global, entre CAPA y CKD-EPI-Cis (94,1 ±18,1 ml/min vs. 98±17,1 ml/min; $p<0,0001$), y entre CAPA y Gr2005 (94,1 ±18,1 ml/min vs. 113,8 ±29,3 ml/min; $p<0,0001$).

En el análisis de la sub-población de 46

pacientes (51,7% de la muestra) donde se detectó FG <90ml/min a través de, al menos, una de las cinco ecuaciones comparadas en este trabajo, también se observaron diferencias de medias entre las fórmulas de cistatina: CAPA vs. CKD-EPI-Cis (81,3 ±12,1 ml/min vs. 86±14,2 ml/min; $p<0,0001$) y CAPA vs. Gr2005 (81,3 ±12,1 ml/min vs. 93,8 ±19,1 ml/min; $p<0,0001$), asimismo como diferencias en la proporción de detección de casos: 38 por CAPA vs. 25 por CKD-EPI-Cis ($p<0,0001$), y vs. 18 por Gr2005 ($p<0,0001$).

6. Análisis de variables que podrían comportarse como factores de confusión y/o influir en los valores de cistatina-c hallados

En un análisis realizado en los subgrupo de pacientes tabaquistas y usuarios de Tenofovir, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de FG por CAPA, como así tampoco se observaron diferencias intergrupos en el valor plasmático de cistatina-c. No se halló correlación estadísticamente significativa entre el valor de FG y el valor de PCR en suero, como así tampoco entre PCR y el nivel plasmático de cistatina.

DISCUSIÓN

Revisión sobre la utilidad de cistatina-c en VIH

Tras el trabajo realizado por Hoek y col. (2003), que apoyó el nivel sérico de cistatina-c como parámetro endógeno preciso para la estimación del FG⁽²⁴⁾, tanto él como Larsson y col. (2004), propusieron ecuaciones para el cálculo del FG que se planteaban como herramientas fáciles y confiables⁽²³⁾. En consecuencia de ello, un estudio conducido por *Chiurciu* (2007) evaluó la utilidad de estas dos ecuaciones propuestas por Hoek y Larsson, concluyendo que las mismas mostraban mejor rendimiento que las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD dependientes de creatinina, identificando precozmente las reducciones del FG⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, a fines de 2009 se desarrolló una nueva ecuación dependiente de creatinina, más precisa y más adecuada para su utilización clínica rutinaria: CKD-EPI-creatinina⁽³¹⁾. Ello hizo que las investigaciones relacionadas con cistatina-c debieran modificar su parámetro de comparación. Fue así como en 2010, *Bonjoch* y col.⁽²⁰⁾, compararon el desempeño de ecuaciones de creatinina Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI con los niveles séricos de cistatina-c; y si bien se observó que el nivel de cistatina fue el parámetro que mejor se correlacionó con la tasa de FG isotópico, por su alto nivel de correlación con CKD-EPI creatinina, se recomendó la utilización de esta última fórmula para la evaluación de la funcionalidad renal en pacientes VIH.

Posteriormente, en la misma línea, se desarrollaron nuevas ecuaciones para cálculo del FG dependientes de cistatina, entre ellas CKD-EPI-cistatina pareció ser la más prometedora en cuanto a la precisión de su desempeño.

Numerosos investigadores compararon el desempeño de las ecuaciones CKD-EPI-creatinina versus CKD-EPI-cistatina^(11,15-16,21). *Inker* y col. (2011) señaló que las fórmulas CKD-EPI presentaban un mejor desempeño en pacientes VIH positivos, y que entre estas, las ecuaciones dependiente de cistatina-c no eran más precisas que aquellas ecuaciones dependientes de creatinina en poblaciones VIH de América

del Norte^(11,15), al igual que postuló *Gagneux-Brunon* y col. (2013) para pacientes VIH de Europa⁽¹⁶⁾. Este último autor, manifiesta que la cistatina-c, como marcador de función renal, presenta ciertas limitaciones a considerar en el VIH: mayores niveles plasmáticos en tabaquistas, pacientes que utilizan Tenofovir y en los estados inflamatorios crónicos, correlacionándose con la PCR⁽²⁷⁾.

Sin embargo, y en contraste con lo expuesto, la evidencia ha resultado heterogénea, ya que otros autores han planteado una clara superioridad de cistatina-c por sobre creatinina, demostrando funciones renales sustancialmente peores en pacientes VIH al medir el FG mediante cistatina-c^(18,25); mayor precisión de las dependientes de cistatina-c comparadas con las dependientes de creatinina en la población VIH⁽²²⁾ llegando a plantear que el reemplazo de la creatinina por la cistatina-c como biomarcador de daño renal en pacientes VIH parecería resultar apropiado⁽¹⁷⁾.

Esta diversidad de datos encuentra su justificación en dos puntos fundamentales: el primero de ellos, en el hecho de que hasta el momento no existe consenso acerca de cual de las diversas ecuaciones basadas de cistatina-c resulta más acertada para calcular el FG⁽²⁷⁾. El segundo, en que todos los estudios que evalúan funcionalidad renal en pacientes VIH comparten la misma e importante limitación: no disponer de un método gold standard para la medición del FG, que pueda ser utilizado como referencia para la comparación de los diferentes métodos de estimación⁽²⁷⁾ lo que hace que, en la actualidad, ninguna de las medidas de la función renal, sean dependientes de cistatina o de creatinina, hayan sido validadas en una población VIH utilizando una técnica de comparación gold standard⁽¹⁹⁾.

El presente trabajo carece de una medida directa del FG (como depuración de inulina o iohexol) que permita determinar inequívocamente la precisión de la ecuación CAPA en la población evaluada. Sin embargo, creemos que las diferencias halladas entre el FG calculado por CAPA y el FG obtenido por las demás fórmulas exploradas, aportan evidencia que justifica conti-

nuar explorando los alcances de esta ecuación en experiencias sucesivas y en centros de investigación con mayores recursos.

Desempeño de la ecuación CAPA para la detección de FG <90 ml/min.

En nuestro estudio, CAPA detectó más pacientes con FG <90ml/min, comparativamente con todas las ecuaciones dependientes de creatinina investigadas. Asimismo, la evaluación de puntos de corte de cistatina-c para detección de casos de FG <90 ml/min, se mostraron superiores a las ecuaciones dependientes de creatinina. Si bien estos resultados no son coincidentes con los datos publicados por los estudios revisados y expuestos ^(11,15-16,20-21,27), cabe destacar que los mismos han sido desarrollados previamente a la publicación de la nueva ecuación CAPA ⁽²⁸⁾ por lo que realizan comparaciones con otras fórmulas.

Asimismo, al evaluar el desempeño de CAPA versus CKD-EPI-Cis y Gr2005, pudo observarse como la nueva ecuación propuesta por Grubb, también detecta mayor proporción de casos de FG disminuido que otras fórmulas dependientes de cistatina-c.

A la luz de los resultados, esta nueva y sencilla fórmula desarrollada por Grubb, que consta tan solo de dos variables: edad y nivel de cistatina-c; tiene un rendimiento diagnóstico que resulta ser muy bueno pese a no incluir datos ligados a la raza, al sexo ni al peso. Esta ecuación ha sido actualmente validada en caucásicos, asiáticos, pediátricos y adultos (de allí devenido su nombre en el acrónimo "CAPA") ⁽²⁸⁾ y no había sido explorada en poblaciones VIH con antelación al presente trabajo.

En nuestra investigación no se observaron las discrepancias planteadas por otros autores en los valores de cistatina-c, en lo que respecta valor de PCR plasmática ^(16,27). Este hecho ya ha sido asimismo observado por otros estudios, donde se ha demostrado en modelos ajustados que el FG basado en cistatina-c no fue influenciado por el nivel de PCR ^(27,32).

Asimismo, tampoco se ha hallado un mayor nivel de cistatina-c en pacientes tabaquistas, lo

cual es similar a lo publicado con otras experiencias ⁽¹⁶⁾, donde el hábito tabáquico no ha mantenido su influencia sobre el FG en los modelos ajustados ⁽¹⁸⁾.

Al respecto de Tenofovir, se ha planteado en numerosas publicaciones que su utilización puede inducir al desarrollo de lesiones del túbulo proximal, conduciendo a Síndrome de Fanconi ^(1-6,8). En estos casos, la cistatina-c filtrada que no es reabsorbida por el túbulo, se excreta por orina; y por esta razón se cree que la cistatina-c sería un biomarcador especialmente útil para detectar toxicidad dependiente de TARVA ⁽²⁷⁾. Sin embargo, al igual que en otras observaciones, no hemos demostrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cistatina-c hallados en pacientes que utilizan el fármaco ⁽¹⁶⁾. Tal vez ello se encuentre en relación con el hecho de que ninguno de nuestros pacientes presentó signos de nefrotoxicidad tubular.

Disminución del FG en pacientes VIH obesos

No existen muchos estudios en el mundo que validen fórmulas de estimación del FG en sujetos obesos. Se plantea que la fórmula con mejor rendimiento global para calcular el FG en pacientes con diversos grados de obesidad es la fórmula MCQ ⁽²⁹⁾, sin embargo, no existen estudios que evalúen el desempeño de las ecuaciones para cálculo del FG en pacientes VIH obesos.

En nuestro trabajo, la fórmula MCQ no detectó a ningún paciente con FG <90ml/min, mientras que CAPA detectó dicha alteración en 47,3% de los obesos incluidos. Ello resulta un dato interesante, dado que actualmente se disponen de pocas herramientas en la evaluación de este tipo de pacientes, donde las fórmulas de dependientes de cistatina-c no han sido exploradas. Nuestro trabajo podría ser el primero en demostrar la utilidad de la fórmula de CAPA para la detección temprana de disminución del FG en pacientes VIH obesos.

Clasificación de la alteración del FG

En este trabajo, las medias de FG calculadas por fórmula CAPA demostraron la obtención

de valores menores que las calculadas, tanto por ecuaciones dependientes de creatinina como por las otras ecuaciones de cistatina, lo que significó una categorización en estadios más severos de compromiso de la función renal.

La adecuada individualización del daño renal, tanto en su detección como así también la correcta clasificación del mismo, resulta fundamental a la hora de identificar los factores pronósticos relacionados con la enfermedad, a fin de tomar decisiones correctas y establecer intervenciones que mejoren el abordaje integral de estos pacientes.

A raíz de los datos obtenidos en nuestra investigación, consideramos pertinente plantear: por un lado, si no se trata de una infraestimación del FG por parte de la ecuación CAPA; hecho que resulta difícil de confirmar, dada la carencia de un método gold standard que permita efectuar comparaciones de referencia. Y por el otro, si los sistemas de estadificación actuales -basados en creatinina sérica- resultan adecuados, dado que podrían estar clasificando erróneamente la severidad de la alteración, al sobreestimar el FG en estos pacientes.

Debemos dirigir nuestros esfuerzos a desarrollar sistemas de detección y estadificación que reflejen con mayor precisión el pronóstico de las complicaciones de la ERC⁽³³⁾ a fin de establecer criterios claros y tempranos de derivación al especialista en Nefrología.

CONCLUSIONES

CAPA detectó menores valores de FG en pacientes VIH, en comparación con las ecuaciones dependientes de creatinina. En virtud de la heterogeneidad observada en las poblaciones VIH y del número de pacientes evaluado en nuestro trabajo, creemos conveniente replicar esta experiencia en otros centros, a fin de obtener un cabal entendimiento de los alcances y limitaciones de esta nueva fórmula.

El tamaño de nuestra muestra fue pequeño. El estudio carece de una medida directa del FG, sin embargo, consideramos que los hallazgos de esta experiencia son suficientes para incentivar

a otros investigadores a continuar explorando los alcances de esta fórmula.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrología*. 2014;34(Suppl 2):1-81.
- 2) Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017;377(24):2363-74.
- 3) Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: Epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):150-60.
- 4) Estrella MM, Fine DM. Screening for Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(1):26-35.
- 5) Overton E, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy K. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009;10(6):343-50.
- 6) Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and Treatment of HIV-Associated Renal Diseases: Lessons from Clinical and Animal Studies, Molecular Pathologic Correlations, and Genetic Investigations. *Ann Intern Med*. 2003;139(3):214-26.
- 7) González-López A, Chocarro-Martínez A, Álvarez-Navia F, Álvarez-Tundidor S, Andrés-Martín B, Nava-Rebollo A, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [carta]. *Nefrología*. 2014;34(1):126-9.
- 8) González-Gómez M, Carrillo-Pérez DL y Carrillo-Maravilla E. Enfermedad renal asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Méd*. 2015;5(3):126-33.
- 9) Fernández García M, Coll E, Ventura-Pedret S, Bermudo-Guitarte C, Cárdenas-Fernández MC,

- Cortés-Rius M, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin.* 2011;4(1):50-62.
- 10) Chiurciu C, Garcés N, Garay G, Holtz R, Douthat W, de Arteaga J, et al. Utilidad de las ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina c en el estudio de la función renal. *Medicina (B Aires)* 2007;67(2):136-42.
 - 11) Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: Prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):631-9.
 - 12) Mrofcroft A, Ryom L, Reiss P, Furrer H, D'Arminio-Monforte A, Gatell J, et al. A comparison of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimating equations in HIV infection. *HIV Med.* 2014;15(3):144-52.
 - 13) Wyatt CM, Schwartz GJ, Owino Ong'or W, Abuya J, Abraham AG, Mboku C, et al. Estimating Kidney Function in HIV-Infected Adults in Kenya: Comparison to a Direct Measure of Glomerular Filtration Rate by Iohexol Clearance. *Plos One* 2013;8(8):1-9.
 - 14) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
 - 15) Inker LA, Wyatt C, Creamer R, Hellinger J, Hotta M, Leppo M, et al. Performance of Creatinine and Cystatin C GFR Estimating Equations in an HIV-positive population on Antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(3):302-9.
 - 16) Gagneux-Brunon A, Delanaye P, Maillard N, Fresard A, Basset T, Alamartine E, et al. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS.* 2013;27(10):1573-81.
 - 17) Yanagisawa N, Sasaki S, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Ando M. Comparison of cystatin C and creatinine to determine the incidence of composite adverse outcomes in HIV-infected individuals. *J Infect Chemother.* 2015;21(2):84-9.
 - 18) Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: The FRAM study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(20):2213-9.
 - 19) Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):872-82.
 - 20) Bonjoch A, Bayés B, Riba J, Puig J, Estany C, Perez-Alvarez N, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antivir Res.* 2010;88(3):347-54.
 - 21) Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2291-7.
 - 22) Praditpornsilpa K, Avihingsanonb A, Chaiwatanaratd T, Chaiyahongb P, Wongsabutb J, Ubolyamb S, et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate (GFR) equations and isotopic GFR in HIV patients. *AIDS.* 2012;26(14):1781-8.
 - 23) Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):25-30.
 - 24) Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2024-31.
 - 25) Esezobor CI, Iroha E, Oladipo O, Onifade E, Soriyan OO, Akinsulie AO, et al. Kidney function of HIV-infected children in Lagos, Nigeria: Using Filler's serum cystatin C-based formula. *J Int AIDS Soc.* 2010;13(1):1-8.
 - 26) Barraclough K, Er L, Ng F, Harris M, Montaner J, Levin A. A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population. *Nephron Clin Pract.* 2009;111(1):39-48.
 - 27) Gagneux-Brunon A, Mariat C, Delanaye P. Cystatin C in HIV-infected patients: Promising but not yet ready for prime time. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1305-13.
 - 28) Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international cali-

- brator. *Clin Chem.* 2014;60(7):974-86.
- 29) Fernández P, Chiurciu C, de Arteaga J, Douthat W, Campazzo M, Lujan P, et al. Filtrado glomerular estimado por fórmulas en pacientes obesos. *Nefrol Latinoam.* 2017;14(2):56-62.
- 30) Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple Cystatin C-Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equations for Children. *Clin Chem.* 2005;51(8):1420-31.
- 31) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- 32) Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella Jr FJ, et al. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(5):38-6.
- 33) Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of Chronic Kidney Disease With Creatinine, Cystatin C, and Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Association With Progression to End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA.* 2011;305(15):1545-52.

Recibido en su forma original: 21 de junio de 2018
En su forma en corregida: 19 de julio de 2018
Aceptación final: 26 de julio de 2018
Dr. Albertina M. Ghelfi
Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe,
Argentina
e-mail: albertinaghelfi@hotmail.com