



ORIGINAL

Cistatina c: Biomarcador de riesgo cardiovascular en VIH



A.M. Ghelfi^{a,*}, M.R. Galván^b, F. Fay^c, J.N. Herrera^d, F. Elias^c, H. Brescia^c, F. Garavelli^a, J.A. Rossi^e y J.O. Galíndez^d

^a Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

^b Servicio de Retrovirus, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

^c Cibic Laboratorios, Rosario, Santa Fe, Argentina

^d Servicio de Clínica Médica y de Retrovirus, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

^e Laboratorio Central, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

Recibido el 26 de mayo de 2019; aceptado el 7 de enero de 2020

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVE

VIH;
Cistatina C;
Enfermedad
cardiovascular;
Factor de riesgo;
Hipertensión arterial.

Resumen

Introducción: Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo cardiovascular (RCV). El desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en esta población involucra factores de RCV tradicionales y factores relacionados con la propia infección, como el estado proinflamatorio crónico, la disfunción inmune y el tratamiento antirretroviral recibido. La cistatina C (CC) ha demostrado utilidad para valorar la presencia de factores de RCV y ECV establecida en población general, ancianos y enfermos renales. Analizamos dicha asociación en una población VIH+.

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, transversal. Se recogieron factores de RCV y presencia de ECV en pacientes VIH+, obteniendo determinación de CC. Se establecieron 2 grupos: grupo1 = CC elevada ($\geq 0,95$ mg/L) y grupo2 = CC normal ($< 0,95$ mg/L).

Resultados: Se incluyeron 95 pacientes, grupo1 = 27 (28,4%) y grupo2 = 68 (71,5%). Un valor de CC $\geq 0,95$ mg/L se relacionó con la presencia de ECV ($p=0,01$); con aumento de medias de circunferencia de cintura ($p=0,05$), circunferencia de cuello ($p=0,04$), presión arterial sistólica ($p=0,04$), presión arterial diastólica ($p=0,01$), puntaje al score de riesgo de Framingham ($p=0,03$) y puntaje al score de riesgo de Framingham adaptado para VIH ($p=0,01$). Después de realizarse análisis multivariado con incorporación de variables con asociación bivariada a ECV, solo CC $\geq 0,95$ mg/L continuó relacionándose con ECV.

Conclusión: CC $\geq 0,95$ mg/L se relacionó de forma independiente con la presencia de ECV. Este punto de corte también se vinculó a mayores niveles de presión arterial y mayor RCV a 10 años calculado por score de Framingham y score adaptado para población VIH.

© 2020 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: albertinaghelfi@hotmail.com (A.M. Ghelfi).

KEYWORDS

HIV;
Cystatin C;
Cardiovascular
diseases;
Risk factor;
Hypertension

Cystatin C: Biomarker of cardiovascular risk in HIV**Abstract**

Introduction: Patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) have a higher cardiovascular risk (CVR). The development of cardiovascular disease (CVD) in this population involves traditional CVR factors and factors related to the infection itself, such as chronic inflammatory status, immune dysfunction, as well as the antiretroviral therapy received. Cystatin C (CC) has shown to be useful in assessing the presence of CVR factors and CVD established in the general population, the elderly population, and patients with chronic kidney disease. An analysis was performed on this association in an HIV positive population (HIV+).

Material and methods: Analytical, observational, cross-sectional study was conducted, and included collecting information about CVR factors and CVD in HIV+, as well as measuring CC. The patients were divided into 2 groups: Group1 = high CC (≥ 0.95 mg/L) and Group2 = normal CC (< 0.95 mg/L).

Results: A total of 95 patients were included. Group1 = 27 (28.4%) and Group2 = 68 (71.5%). A value of $CC \geq 0.95$ mg/L was related to the presence of CVD ($P = .01$). It was also related with and an increase in waist circumference ($P = .05$), neck circumference ($P = .04$), systolic blood pressure ($P = .04$), diastolic blood pressure ($P = .01$), Framingham score ($P = .03$), and Framingham score adapted for HIV ($P = .01$). After performing multivariate analysis with incorporation of variables associated with CVD in the bivariate analysis, only $CC \geq 0.95$ mg/L continued to be related to CVD.

Conclusion: $CC \geq 0.95$ mg/L was independently associated with CVD. This cut-off point was also linked to higher levels of blood pressure, and higher CVR at 10 years using the Framingham Score and Framingham Score adapted for HIV population.

© 2020 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, la mayoría de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentan buena adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) tienen una mortalidad similar a la población general¹. Estos avances en la disminución de la mortalidad relacionada con el propio VIH, conjuntamente con un consecuente incremento en la longevidad, han aumentado la proporción de muertes por otras causas, dando paso a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles que antes no se manifestaban, como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV)^{1,2}.

Comparados con la población general, los pacientes VIH+ presentan mayor riesgo cardiovascular (RCV)². Las causas son multifactoriales: por un lado, la presencia de factores de RCV tradicionales como la edad, HTA, DM, DLP, ERC y tabaquismo; y por otro, la asociación con factores relacionados con la infección, como los efectos directos del propio VIH, el estado proinflamatorio crónico, los diferentes niveles de alteración inmunológica y el TARV recibido¹⁻³.

La ECV ha pasado a ser una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. En países desarrollados, hasta un 20% puede presentar moderado a alto riesgo de infarto de miocardio a 10 años, siendo la cardiopatía isquémica la manifestación cardiovascular más frecuente del VIH^{2,4}.

Sin embargo, los factores de RCV clásicos solo permiten explicar un porcentaje de estos eventos. Existe cada vez mayor evidencia de que la presencia de factores de RCV no

tradicionales como homocisteína, lipoproteína(a), fibrinógeno, factor VII y proteína C reactiva (PCR), se relacionarían con el desarrollo de ECV; planteando que existe la necesidad de encontrar nuevos marcadores que mejoren la precisión predictiva del análisis del RCV⁵⁻⁹.

La cistatina C (CC) es una proteína de bajo peso molecular que se ha probado útil para valorar la función renal, sin presentar las limitaciones exhibidas por la creatinina (cuya concentración sérica varía según el peso, el sexo y la edad; y se ve alterada ante disminución de masa muscular, malnutrición intensa, hepatopatía severa, entre otros)¹.

Existen experiencias que han señalado el valor predictivo de CC para demostrar RCV incrementado en la población general, aun en ausencia de enfermedad renal^{9,10}. Estas plantean que la CC podría convertirse en una herramienta útil para el cribado de enfermedades vasculares, lo que permitiría un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, suponiendo una mejora considerable en el manejo de estas enfermedades y una disminución de su morbimortalidad⁹.

Se ha probado la utilidad de CC como marcador de la función renal en VIH+¹¹⁻¹⁵. Sin embargo, tan solo hemos hallado un pequeño estudio francés que correlaciona el nivel de CC con leptina, adiponectina e IL-18, y factores incluidos en el score de riesgo de Framingham, en pacientes VIH+ con función renal normal¹⁶.

Nuestro objetivo fue analizar la relación entre los valores de CC y la presencia ECV en la población VIH+ de nuestro medio. Asimismo, nos propusimos analizar la relación entre los valores de CC y las determinaciones analíticas y factores de RCV relevados.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional, analítico, transversal; con recolección de datos prospectiva. Realizado entre julio y noviembre de 2017, en un hospital de tercer nivel de Argentina.

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años, VIH+, realizando cualquier esquema de TARV durante al menos los últimos 6 meses con buena adherencia terapéutica.

Criterios de exclusión

Intercurrencias infecciosas agudas al momento de incorporación al estudio o desarrollo de cuadro infeccioso agudo en los 7 días posteriores, enfermedades definitivas de sida, neoplasia de base, mala adherencia terapéutica, filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min y quienes se negaron a participar.

Intervenciones

Los observadores fueron 2 médicos asignados al seguimiento periódico de pacientes en consultorio externo de la Unidad de Retrovirus. Se recogieron: edad, sexo, datos antropométricos (peso, talla y cálculo del índice de masa corporal -IMC-), clínicos (test de Martín-Bayarre-Grau, presión arterial sistólica -PAS- y diastólica -PAD-) y cardiovasculares (factores de RCV, ECV y cálculo del RCV global a 10 años).

La medición de peso se realizó con balanza CAM mecánica calibrada, ubicando al paciente en el centro de la báscula, sin calzado, en ropa interior y con vejiga evacuada. La talla se midió mediante tallímetro, con el sujeto de pie, sin calzado, con la cabeza en plano de Frankfurt.

Se procedió a extracción sanguínea y toma de muestra de la primera orina matutina el día de inclusión al estudio, habiendo instruido a los pacientes en la preparación, con ayuno de 12 h y retención urinaria desde la noche previa. Se determinaron hemograma, ácido úrico, glucemia, hemoglobina glucosilada, urea, creatinina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, PCR y CC. Se realizó cálculo del FGe a través de la ecuación CKD-EPI creatinina. Se evaluó albuminuria través del cociente albuminuria/creatininuria. Para medir los niveles de CC en suero, se utilizó el kit Roche Tina-quant Cistatina C. Para medición cuantitativa de la PCR se utilizó método inmunoturbidimétrico.

Definiciones

Se consideró que las determinaciones de laboratorio se encontraban alteradas si se hallaban fuera de los valores de referencia¹⁷.

- Buena adherencia a TARV: puntaje entre 38 a 48 (adheridos totales) en el cuestionario de Martín-Bayarre-Grau.

- CC elevada: se consideró un valor máximo de referencia de 0,95 mg/L⁸.
- ECV: presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular y/o arteriopatía periférica; documentadas en la historia clínica^{9,18}.
 - Cardiopatía isquémica: incluyó angina o infarto agudo de miocardio, con cinecoronariografía que evidenciara lesión coronaria.
 - IC: incluyó a pacientes con fracción de eyección reducida (< 40%) o límite (40-49%) por ecocardiografía. En el caso de fracción de eyección preservada (> 50%), se consideró IC si presentaban 2 o más de los siguientes: a)- dilatación de la aurícula izquierda (≥ 34 mL/m²), b)- índices de función diastólica alterada: E/e' > 14, o e'septal < 7, o e'lateral < 10, c)- jet de regurgitación tricuspídea > 2,8 m/s.
 - Accidente cerebrovascular: incluyó ictus isquémico (definido como documentación de signos y síntomas neurológicos rápidamente progresivos, asumidos de forma secundaria a una pérdida de una función focal, con duración ≥ 24 h, con lesiones isquémicas en tomografía computarizada y/o resonancia magnética, en ausencia de otras lesiones del SNC).
 - Arteriopatía periférica: incluyó enfermedad aterosclerótica carotídea y/o de miembros inferiores (detectada mediante Eco-Doppler o angiografía), y aneurisma de Aorta (por ecografía o tomografía).
- Factores de RCV: Tabaquismo y diagnóstico previo de HTA, DM, DLP, ERC y/u obesidad mediante registro en la historia clínica. Se estableció presencia de HTA, DM, DLP, ERC y/u obesidad no diagnosticada previamente en base al examen físico y laboratorio realizados^{9,19}.
 - HTA: PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, por medición en consultorio, con técnica recomendada y tensiómetro automático de brazo validado Microlife BP A200 AFIB²⁰. Aquellos que presentaron presión arterial $\geq 140/90$ mmHg fueron citados a una segunda consulta para nueva medición y confirmación del diagnóstico.
 - DM: Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en 2 ocasiones, hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$, o diagnóstico previo con tratamiento indicado¹⁹.
 - DLP: Presencia de un colesterol total > 240 mg/dl, triglicéridos > 200 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl, o diagnóstico previo con tratamiento indicado⁹.
 - ERC: Anormalidades funcionales (FGe < 60 ml/min) o estructurales (albuminuria > 30 mg/g), ≥ 3 meses de duración según constatación por registros en historia clínica²⁰.
 - Obesidad: Se consideró cuando el IMC fue ≥ 30 kg/m²⁹.
 - Obesidad abdominal: Se consideró si la circunferencia de cintura resultaba ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres; se realizó la medición de dicha circunferencia con el paciente de pie, a nivel intermedio entre la cresta ilíaca y la parrilla costal, con una cinta métrica de tela²¹.
 - Obesidad cervical: Se definió como una circunferencia de cuello ≥ 35 cm en mujeres y ≥ 41 cm en hombres; midiendo el tercil superior de dicha circunferencia, con una cinta métrica de tela²¹.

- Albuminuria: Índice albuminuria/creatininuria ≥ 30 mg/g^{9,21}.
- Score de riesgo de Framingham: Se calculó el riesgo coronario a 10 años en base a tablas adaptadas a la población española, por nuestra similitud poblacional²².
- Score de riesgo de Framingham adaptado para VIH: Se calculó en base a tablas COMVIH-COR, una adaptación y calibración de la calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR para pacientes con infección por VIH²³.

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 en todos los casos. Se obtuvo aprobación del Comité de Investigación y Docencia de nuestro hospital.

Análisis estadístico

Se estimó el tamaño muestral requerido, asumiendo un error $\alpha = 0,05$ y un error $\beta = 0,20$, resultando necesario un n muestral (por grupo) de 27 pacientes. Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows. Los pacientes incluidos fueron divididos en 2 grupos: grupo 1 = CC elevada ($\geq 0,95$ mg/L) y grupo 2 = CC normal ($< 0,95$ mg/L). Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student o con la prueba de la U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de la variable. Para comparación de proporciones se

emplearon prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral. Se consideró significativa un $p \leq 0,05$. El riesgo de ECV se calculó mediante OR con IC95%, ajustando el valor mediante estimador de Mantel-Haenszel. Para realización del análisis multivariado se emplearon variables que presentaran asociación estadística con ECV en el análisis bivariado con una significación $\leq 0,05$, construyendo un modelo de regresión logística utilizando el método introducir para incorporación de las mismas. Se realizó análisis mediante curvas ROC, determinando área bajo la curva (AUC), sensibilidad (Se), especificidad (Es), valor predictivo positivo y negativo.

Resultados

Se reclutaron 100 pacientes y 5 fueron excluidos. La totalidad de casos excluidos se debió al desarrollo de signo-sintomatología sospechosa de cuadro infeccioso agudo en los días posteriores a la incorporación al estudio. La n final constó de 95 individuos, 49 (51,6%) fueron mujeres. La edad media fue $42,6 \pm 10,5$ años (mín. 22; máx. 63).

Se determinaron 2 grupos de pacientes: grupo 1: CC elevada ($\geq 0,95$ mg/L) = 27 (28,4%) y grupo 2: CC normal ($< 0,95$ mg/L) = 68 (71,6%). En total hubo 11 (11,6%) pacientes con ECV: 4 (4,2%) con cardiopatía isquémica, 3 (3,2%) con accidente cerebrovascular, 2 (2,1%) con arteriopatía periférica y 2 (2,1%) con IC. Entre ellos: 8 (29,6%) correspondieron al grupo 1 y 3 (4,4%) al grupo 2.

Tabla 1 Características basales de los grupos

	Grupo 1 = CC $\geq 0,95$ (n = 27)	Grupo 2 = CC $< 0,95$ (n = 68)	Sig. (p)
Mujeres	11 (40,7%)	38 (55,9%)	0,183
Edad	$47,8 \pm 9,3$	$40,2 \pm 9,9$	0,001
Obesidad	7 (25,9%)	13 (19,1%)	0,463
Uso de tenofovir	14 (53,8%)	32 (50,8%)	0,793
Diabetes mellitus	2 (7,4%)	4 (5,9%)	1,000
Glucemia (mg/dl)	101 ± 17	97 ± 10	0,208
Hemoglobina glucosilada (%)	$5,1 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$	0,913
Dislipidemia	4 (14,8%)	6 (8,8%)	0,463
Colesterol total (mg/dl)	165 ± 33	182 ± 42	0,072
Triglicéridos (mg/dl)	153 ± 84	138 ± 105	0,104
Colesterol LDL (mg/dl)	112 ± 30	127 ± 34	0,061
Colesterol HDL (mg/dl)	48 ± 14	49 ± 13	0,902
Tabaquismo	10 (37%)	21 (30,9%)	0,564
Obesidad abdominal	22 (81,5%)	48 (70,6%)	0,277
Circunferencia de cintura (cm)	$97,8 \pm 10,5$	$92,4 \pm 13,4$	0,050
Obesidad cervical	20 (74,1%)	45 (66,2%)	0,455
Circunferencia de cuello (cm)	$41 \pm 3,7$	$39,1 \pm 3,6$	0,040
Hipertensión arterial	12 (44,4%)	14 (20,6%)	0,019
Presión arterial sistólica (mmHg)	131 ± 16	124 ± 15	0,040
Presión arterial diastólica (mmHg)	84 ± 10	$77,5 \pm 12$	0,010
Ácido úrico (mg/dl)	$5,2 \pm 1,2$	$4,4 \pm 1,3$	0,004
Creatinina (mg/dl)	$0,95 \pm 0,2$	$0,74 \pm 0,15$	$< 0,0001$
Filtrado glomerular estimado (ml/min)	$85,6 \pm 13,9$	$108,4 \pm 13,9$	$< 0,0001$
Proteína C reactiva (mg/dl)	$0,36 \pm 0,38$	$0,53 \pm 0,68$	0,344
Albuminuria (mg/g)	$1,04 \pm 0,19$	$1,09 \pm 0,33$	0,169

CC: cistatina-C; colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2 Relación de las variables incluidas con la presencia de ECV al análisis bivariado

	ECV presente (n= 11)	ECV ausente (n= 84)	Sig. (p)
<i>Edad (años)</i>	51,4 ± 10,5	41,2 ± 9,7	0,020
<i>Diagnóstico del VIH (años)</i>	11,1 ± 9,2	10,4 ± 7,8	0,916
<i>Hipertensión arterial</i>	8 (72,7%)	18 (21,4%)	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	141,4 ± 24,9	124,3 ± 13,8	0,009
Presión arterial diastólica (mmHg)	89,5 ± 15,8	78 ± 10,6	0,050
<i>Diabetes mellitus</i>	3 (27,3%)	3 (3,6%)	0,002
Glucemia (mg/dl)	112 ± 16,9	96,9 ± 10,7	0,002
Hemoglobina glucosilada (%)	5,5 ± 0,7	5,1 ± 0,3	0,075
<i>Dislipidemia</i>	4 (36,4%)	6 (7,1%)	0,003
Colesterol total (mg/dl)	179,8 ± 35,6	178,6 ± 41,4	0,798
Triglicéridos (mg/dl)	188 ± 110,7	148,1 ± 145	0,055
Colesterol HDL (mg/dl)	45,6 ± 10,2	49,4 ± 13,8	0,384
Colesterol LDL (mg/dl)	122,1 ± 28	124 ± 33,8	0,860
<i>Obesidad</i>	5 (45,5%)	15 (17,9%)	0,050
IMC	29,7 ± 5,6	26,3 ± 4,4	0,060
<i>Obesidad abdominal</i>	10 (90,9%)	60 (71,4%)	0,168
Circunferencia de cintura (cm)	107,1 ± 14,1	92,2 ± 11,7	< 0,0001
<i>Obesidad cervical</i>	10 (90,9%)	55 (65,5%)	0,088
Circunferencia de cuello (cm)	42,6 ± 2,1	39,1 ± 3,9	0,005
<i>Tabaquismo</i>	6 (54,5%)	25 (29,8%)	0,168
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,95 ± 0,22	0,79 ± 0,18	0,011
<i>Filtrado glomerular estimado (ml/min)</i>	86,5 ± 17,8	103,7 ± 16,7	0,003
<i>Albuminuria (mg/g)</i>	43,9 ± 87,8	16,3 ± 81,4	0,053
<i>Ácido úrico (mg/dl)</i>	5,4 ± 1,2	4,5 ± 1,3	0,054
<i>Proteína C reactiva (mg/dl)</i>	0,33 ± 0,34	0,50 ± 0,64	0,545
<i>Cistatina C ≥ 0,95 mg/L</i>	8 (72,7%)	19 (22,6%)	0,001
Cistatina C (mg/L)	0,95 ± 0,10	0,87 ± 0,16	0,020

colecsterol HDL: colecsterol unido a lipoproteínas de alta densidad; colecsterol LDL: colecsterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3 OR ajustado para la relación entre CC ≥ 0,95 y ECV, en base a variables de estratificación

	Estimador ajustado de Mantel-Haenszel (para variables de distribución homogénea)		
	OR	IC95%	Homogeneidad de la razón de las varianzas
Sexo masculino	8,3	1,9-35,2	0,989
Hipertensión arterial	5,5	1,3-23,8	0,087
Diabetes Mellitus	9,8	1,8-51,6	0,099
Dislipidemia	9,6	2,1-43,1	0,746
Obesidad abdominal	8,2	1,9-34,3	0,427
Obesidad cervical	8,8	2,1-37,6	0,493
Creatinina plasmática alterada (> 1,1 mg/dl en mujeres y > 1,3 mg/dl en hombres)	6,9	1,6-29,5	0,387

CC: cistatina C; ECV: enfermedad cardiovascular.

Las características basales de los grupos pueden observarse en la [tabla 1](#). La relación entre las variables incluidas y presencia de ECV puede verse en la [tabla 2](#).

Se hallaron mayores valores de CC en pacientes con ECV (0,95 ± 0,10 vs. 0,87 ± 0,16; p = 0,020). Para el punto de corte propuesto por la literatura, un valor de CC ≥ 0,95 mg/L se relacionó con la presencia de ECV (OR = 9,1; IC95% = 2,2-37; p = 0,001). Considerando la amplitud del IC, se realizó

ajuste del OR en base variables de estratificación. Los resultados pueden observarse en la [tabla 3](#).

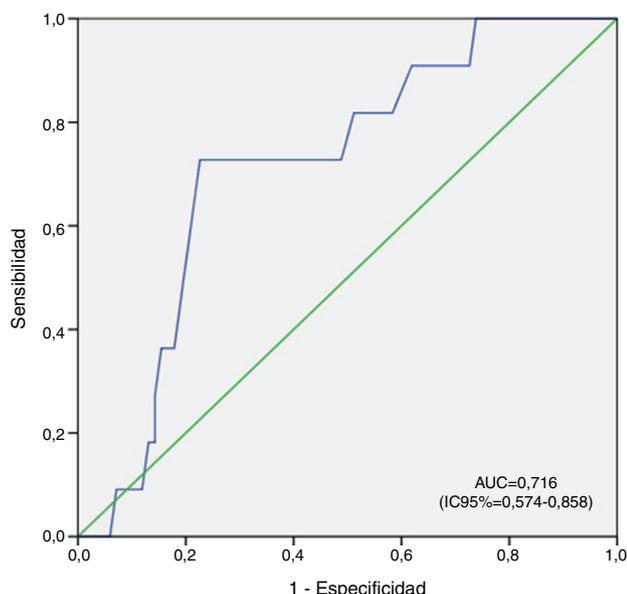
Al análisis multivariado, la única variable que continuó relacionándose con ECV fue el valor de CC ≥ 0,95 mg/L; mientras que no se observó asociación con edad, HTA, FGe, creatinina ni ácido úrico ([tabla 4](#)).

Mediante curvas ROC se evaluó la capacidad discriminativa de los niveles de CC para distinguir la presencia de ECV,

Tabla 4 Análisis multivariante de los factores asociados a ECV

	B	OR	IC95%	Sig. (p)
Cistatina C $\geq 0,95$ mg/L	4,71	7,6	2,08-60,0	0,020
Edad (años)	-0,11	0,89	0,79-1,01	0,081
Creatinina (mg/dl)	0,07	1,08	0,00-6,43	0,991
Filtrado glomerular estimado (ml/min)	-0,23	0,97	0,84-1,13	0,766
Ácido úrico (mg/dl)	0,11	1,12	0,55-2,26	0,749
Hipertensión arterial	1,69	5,43	0,91-3,22	0,063

ECV: enfermedad cardiovascular.

**Figura 1** Curva ROC y AUC de los niveles de cistatina C para estimación de la capacidad discriminativa de la presencia de ECV. AUC: área bajo la curva; ECV: enfermedad cardiovascular; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

observando un AUC de 0,716 (IC95% = 0,574-0,858) (fig. 1). Para los 11 casos dados, el punto de corte de CC ubicado en 0,95 mg/L determinó una Se = 64%, Es = 79%, valor predictivo positivo = 28% y valor predictivo negativo = 94%.

Se observó diferencia entre grupos respecto del puntaje de RCV a 10 años por score de Framingham (grupo 1 = $9,2 \pm 5,4$ vs. grupo 2 = $6,6 \pm 5$; $p = 0,030$) y score adaptado para VIH (grupo 1 = $5,4 \pm 2,8$ vs. grupo 2 = $3,4 \pm 2,8$; $p = 0,010$) (fig. 2), hallándose correlación positiva entre los niveles de CC y el puntaje obtenido en ambos scores (Framingham: $r = 0,23$, $p = 0,022$; Framingham adaptado: $r = 0,27$; $p = 0,007$).

Discusión

La CC fue descrita por primera vez en 1961. Desde allí, ha sido motivo de numerosas investigaciones que lograron establecer las características que conocemos y que la hacen tan atractiva: su concentración plasmática no se ve afectada por la edad, sexo, raza, dieta o masa muscular^{1,9,24,25}. Ello, sumado a que filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en los túbulos –donde se metaboliza casi por completo–, deriva en un gran potencial para la valoración

de la funcionalidad renal, detectando tempranamente alteraciones en el FGe^{1,8,11,25}. Son varios los trabajos que relacionan al aumento de CC con la presencia de factores de RCV tradicionales y con la ECV. Sin embargo, la mayoría de estos se ha abocado al estudio de la población general, los ancianos y los enfermos renales crónicos^{9,10,16}.

Las investigaciones que abordan la utilidad de la CC en la detección de ECV en poblaciones infectadas con VIH no son numerosas. Entre las existentes, consideramos importante mencionar el estudio de Falasca et al., que sobre una población de 56 pacientes VIH+ estableció que un mayor RCV se relacionaba con valores elevados de cistatina, independientemente de la presencia de enfermedad renal, planteando de esta manera que CC podría tratarse de un posible marcador temprano de RCV¹⁶. Si bien se ha planteado que esta relación entre CC, RCV y ECV podría vincularse con la presencia de ERC subyacente, existe evidencia que indica que la CC se relaciona con mayor RCV independientemente de las alteraciones del filtrado glomerular, y que de hecho presentaría correlación con la presencia de otros biomarcadores proinflamatorios⁹. En este sentido, Shlipak et al. han expresado que la CC se comportaría como un biomarcador pronóstico de riesgo de muerte y ECV en ancianos aun sin la presencia de ERC¹⁰. En nuestro trabajo, si bien hallamos diferencia entre los grupos en base a los niveles de creatinina plasmática y de FGe, consideramos importante mencionar que los valores se encuentran en rango de normalidad, y que no incluimos a pacientes con FGe < 60 ml/min.

En nuestra muestra también se observó diferencia en la media de edad en relación con el aumento de CC. No obstante, esta proteína –a diferencia de creatinina– no incrementa su valor en la senectud²⁵, y en concordancia, el análisis multivariado realizado no mostró relación estadísticamente significativa entre edad y ECV en la población VIH+ evaluada.

Por otro lado, se ha planteado que el aumento de CC obedecería a un reflejo de estados inflamatorios basales, lo cual se ha intentado vincular al valor de PCR plasmática. Si bien no existen dudas sobre el estado proinflamatorio crónico presente en los pacientes con VIH, nuestra población presentó valores muy bajos de PCR. Atendiendo a librarnos de esta potencial variable de confusión, es que excluimos de nuestro estudio a todos aquellos que presentaban interacciones infecciosas agudas al momento de incorporación al estudio o que desarrollaron un cuadro infeccioso agudo en los 7 días posteriores, de la misma manera que tampoco incluimos a pacientes con enfermedades definitivas de sida, neoplasias o mala adherencia terapéutica. Esta observación de nuestro trabajo es coincidente con otras experiencias,

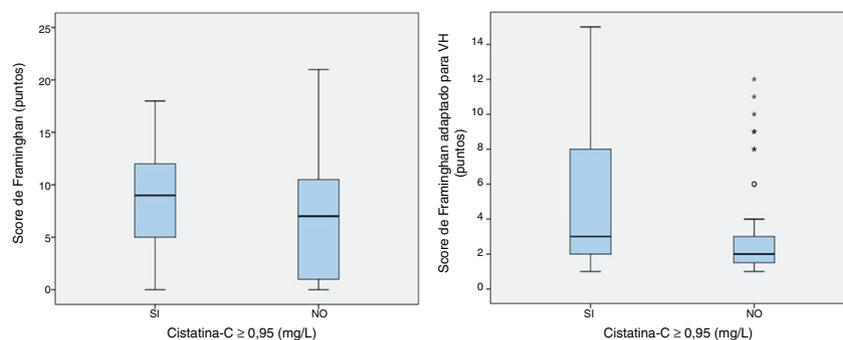


Figura 2 Comparación de medias del puntaje al score de riesgo de Framingham y al score de riesgo de Framingham adaptado para VIH.

que han demostrado que los valores de CC no se verían influenciados por el nivel de PCR^{26,27}.

Respecto de la asociación entre CC y mayores niveles de ácido úrico, los datos señalan que la disminución de este parámetro en pacientes con VIH reduciría la progresión del daño renal, las cifras de presión arterial y el número de eventos cardiovasculares. Aunque aún se requiere de mayores estudios que confirmen estas aseveraciones, la recomendación de controlar los niveles de ácido úrico es un hecho instalado en este grupo de pacientes¹.

También hallamos relación con mayores valores de PAS y PAD. La HTA es uno de los principales factores de RCV intervinientes en la ECV, cuya prevalencia en la población argentina es superior al 30%^{28,29}. Se ha descrito una frecuencia de HTA superior al 28% en pacientes VIH+, aumentando a medida que trascurre la edad⁴. Considerando que la ECV es la principal causa de muerte no relacionada con la infección en los pacientes VIH+, el control de la HTA resulta ineludible^{1,4}.

Analizando la relación entre CC elevada y mayores puntajes de RCV a 10 años, creemos prudente discutir los modestos valores de correlación obtenidos. Aunque no existen –de momento– scores de RCV específicamente validados para la población VIH en Argentina, hay evidencia del bajo nivel de concordancia hallado entre la predicción realizada por estos scores y el riesgo real existente en estos pacientes –especialmente, infravalorándolo en sujetos que se encuentran realizando TARV y sobreestimándolo en aquellos que no lo realizan–. Este hecho tal vez se deba a que dichos scores no incorporan factores que podrían influir en el RCV asociado al VIH, como son: el estado de activación inmune, el nivel de inflamación subyacente, la resistencia a la insulina y el tipo de terapia recibida, entre otros. Es por ello que si bien las escalas predictivas disponibles son una herramienta útil, por presentar limitaciones en la población VIH, no deberían ser utilizadas como único instrumento de valoración³⁰. En este sentido, creemos que este punto refuerza la importancia de identificar nuevos marcadores analíticos, que mejoren la precisión predictiva del RCV en estos pacientes. Debido a que los valores de Se y valor predictivo positivo son modestos, y a que la *n* del estudio es baja, no consideramos poseer suficiente evidencia para afirmar que la CC podría servir para establecer inequívocamente la presencia de ECV subyacente en pacientes VIH+, como afirman otros estudios^{10,16}. Sin embargo, en virtud de la elevada Es y valor predictivo negativo hallados, y de su asociación independiente con ECV, consideramos que igualmente podría resultar un interesante

biomarcador a tener en cuenta en la evaluación de esta población.

Limitaciones

El tamaño de nuestra muestra fue pequeño y se trató de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Creemos necesaria la replicación mediante nuevas experiencias prospectivas y multicéntricas.

Conclusiones

En nuestro estudio, $CC \geq 0,95$ mg/L se relacionó de forma independiente con ECV. Este punto de corte también se vinculó a menor FGe, mayores niveles de PAS, PAD, creatinina, ácido úrico, RCV a 10 años por score de Framingham y score adaptado para población VIH.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 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;34:1–81.
- Risso GD. Cardiovascular disease in patients with HIV/AIDS. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012;41:235–48.
- Masiá M, Gutiérrez F. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:17–23.
- Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1204–13.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:2154–69.

6. Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, et al. LDL oxidada, lipoproteína (a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (Estudio FORTIAM). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:373–82.
7. Grupo de trabajo colaborativo: Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas. Comisión de nuevos factores de Riesgo. *Rev Argent Cardiol*. 2001;69:1–14.
8. Gómez López JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, de Sande Medel F, Alejo S. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)*. 2011;31:560–6.
9. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzoc R, Fernández-Rodríguez E, Riesgo-García A, García-Casase J, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:415–22.
10. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fied LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:237–46.
11. 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;27:1573–81.
12. 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;21:84–9.
13. 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;167:2213–9.
14. 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;13:1–8.
15. 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;8:1–9.
16. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, di Iorio A, Vignale F, Pizzigallo E, et al. Cystatin C, adipokines and cardiovascular risk in HIV infected patients. *Curr HIV Res*. 2010;8:405–10.
17. Rodríguez de Cossío A, Rodríguez Sánchez R. Pruebas de laboratorio en atención primaria (II). *Semergen*. 2011;37:130–5.
18. Grupo de trabajo colaborativo: Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. 2016 [consultado 20 Abr 2019], Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>.
19. Grupo de trabajo colaborativo: Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. 2018 [consultado 24 Abr 2019], Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>.
20. 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;S1–130.
21. Alfie J, Díaz M, Páez O, Cufaro P, Rodríguez P, Fábregues G, et al. Relación entre la circunferencia del cuello y el diagnóstico de hipertensión arterial en el Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA). *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:275–9.
22. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembec MJ, Viñesc JJ, Vila J. Adaptación de la función de riesgo coronario de Framingham-Wilson para la población de Navarra (RICORNA). *Rev Esp Card*. 2009;62:875–85.
23. Grupo de trabajo sobre comorbilidades COMVIH: Tablas de riesgo coronario a 10 años COMVIH-COR. Adaptación de las tablas de Framingham a las características de la población española con VIH. En: Congreso EACS 2015 y GESIDA 2015.
24. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1961;107:170–2.
25. Ortuño Andérez F, Barrientos Guzmán A. Disfunción renal aguda en la sepsis grave y el shock séptico: contribución de la cistatina c al diagnóstico precoz. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011 [consultado 30 Mar 2019], Disponible en: <https://eprints.ucm.es/13885/1/T33206.pdf>.
26. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2004;24:27–34.
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;27:1305–13.
28. Marín M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. 2012. *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:121–9.
29. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G, por los Investigadores del 2.º Registro Nacional de Hipertensión Arterial (Renata 2). Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol*. 2017;85:354–60.
30. Valderrama Beltrán SL, Gualtero SM, Quiroga C, Garzón JR, Lowenstein de Mendivelson E, Tamara JR, et al. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN. *Infectio*. 2019;23 Suppl 1:73–91.